

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Año MMXXIII

Enero-Febrero 2023

788

ARTÍCULO ORIGINAL

Óvulos hidrantes vaginales con ácido hialurónico: test de uso en tres perfiles diferentes de pacientes con síntomas de síndrome genitourinario de la menopausia

Herrero M, Redon S, Calleja J

Estudio piloto para evaluar el efecto de la Radiofrecuencia Monopolar Capacitiva Resistiva a 448 kHz como tratamiento coadyuvante en dolor mamario durante la lactancia asociado a mastitis

Panal M, Vales D, Núñez de Arenas A, Calleja J, Sendrós S

REVISIÓN DE CONJUNTO

La inmunoterapia en el tratamiento de las infecciones urinarias recidivantes. Revisión de las nuevas autovacunas

Huertas Fernández MA

Nueva formulación antiinflamatoria, antioxidante, analgésica y reguladora hormonal para el abordaje de la dismenorrea y el síndrome premenstrual

Gonzalez Albi M, Muñoz Villegas E, Arnáez de la Iglesia R

CASO CLÍNICO

Enfermedad de Mondor de la mama. A propósito de un caso

Labrado Luzón P, Gago Gago I, Martín Bermejo N, Escribano Tórtola JJ

Enfermedad de Injerto contra el huésped, impacto en la sexualidad

Gutiérrez García LE, Fernández Mederos A, Carballo Rastrilla S, Jurado López AR, Martín Martínez All

Diagnóstico intraoperatorio de malformación uterina con gestación ectópica accidentada

De Miguel Sánchez V, Fraga Blanco P, Boullón Batalla N, Morales Arca M, Macía Cortiñas M

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Aspectos de ámbito obstétrico y ginecológico en el Lazarillo de Tormes

Sánchez Movellan R, De Miguel Sesmero JR





Revista de Formación
Continuada. Fundada en 1936
por el Sr. F. García Sicilia y el
Dr. F. Luque Beltrán.
Es propiedad de los
profesores Bajo Arenas
y Cruz y Hermida.

editorial
SELENE

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:

Especialistas en Ginecología y Obstetricia

EDICIÓN PUBLICIDAD

91 639 59 65

INDEXADA EN:

IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,
Embase Alerts, Sedbase

SUSCRIPCIONES

91 639 59 65

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:

Calle Jerez, 21
28231 Las Rozas
Madrid

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

Profesionales	52,75€
Instituciones	81,49€
MIR y estudiantes	41,55€
IVA incluido. Precios válidos para España	
Extranjero (sin IVA)	91,39€

Correo electrónico:

mpazle@tokoginecologiapractica.com

PUBLICACIÓN AUTORIZADA

como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

Periodicidad:

6 números al año

ISSN: 0040-8867

Disponible en Internet:

www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958



REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

Palacios Gil-Antuñano, S
Mendoza Ladrón de Guevara, N

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano Tórtola, J.J
Marcos Fernández, M

COMITÉ CIENTÍFICO

- Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Álvaro Navidad, P
Balagueró Lladó, L.
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Calleja Abu-Amshah, J.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Comino Delgado, R.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Díaz Recasens, J.
Espinosa Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la
Galindo Izquierdo, A
García Benasach, F
González González, A.
Hernández Aguado, J.J.
Jurado López, A.R
Lailla Vicens, J. M.
Lazon Lacruz, R.
López García, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Novo Domínguez, A.
Pérez-Medina, T.
Pingarrón Santofimia, MC
Plaza Arranz, J
Ramírez Medina, E
Sabaté López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Troyano Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zapardiel Gutiérrez, I



SUMARIO

AÑO MMXXIII ♦ ENERO-FEBRERO 2023 ♦ NÚMERO 788

ARTÍCULO ORIGINAL

Óvulos hidrantes vaginales con ácido hialurónico: test de uso en tres perfiles diferentes de pacientes con síntomas de síndrome genitourinario de la menopausia

Herrero M, Redon S, Calleja J 6

Estudio piloto para evaluar el efecto de la Radiofrecuencia Monopolar Capacitiva Resistiva a 448 kHz como tratamiento coadyuvante en dolor mamario durante la lactancia asociado a mastitis

Panal M, Vales D, Núñez de Arenas A, Calleja J, Sendrós S 13

REVISIÓN DE CONJUNTO

La inmunoterapia en el tratamiento de las infecciones urinarias recidivantes. Revision de las nuevas autovacunas

Huertas Fernández MA 23

Nueva formulación antiinflamatoria, antioxidante, analgésica y reguladora hormonal para el abordaje de la dismenorrea y el síndrome premenstrual

Gonzalez Albi M, Muñoz Villegas E, Arnáez de la Iglesia R 30

CASO CLÍNICO

Enfermedad de Mondor de la mama. A propósito de un caso

Labrado Luzón P, Gago Gago I, Martín Bermejo N, Escribano Tórtola JJ 43

Enfermedad de Injerto contra el huésped, impacto en la sexualidad

Gutiérrez García LE, Fernández Mederos A, Carballo Rastrilla S, Jurado

López AR, Martín Martínez All 48

Diagnóstico intraoperatorio de malformación uterina con gestación ectópica accidentada

De Miguel Sánchez V, Fraga Blanco P, Boullón Batalla N, Morales Arca M,

Macía Cortiñas M 52

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Aspectos de ámbito obstétrico y ginecológico en el Lazarillo de Tormes

Sánchez Movellan R, De Miguel Sesmero JR 56



CONTENTS

MMXXIII YEARS ♦ JANUARY-FEBRUARY 2023 ♦ NUMBER 788

ORIGINAL ARTICLES

- Vaginal moisturizing ovules with hyaluronic acid: in use test on three different patient profiles with symptoms of genitourinary syndrome of menopause**
Herrero M, Redon S, Calleja J 6

- Pilot study to evaluate the effect of Monopolar Capacitive Resistive Radiofrequency at 448 kHz as an adjuvant treatment in breast pain during lactation associated with mastitis**
Panal M, Vales D, Núñez de Arenas A, Calleja J, Sendrós S 13

REVISION

- Immunotherapy in the treatment of recurrent urinary tract infections. Review of the new autovaccines**
Huertas Fernández MA 23

- New anti-inflammatory, antioxidant, analgesic and hormonal regulating formulation for the treatment of dysmenorrhea and premenstrual syndrome**
Gonzalez Albi M, Muñoz Villegas E, Arnáez de la Iglesia R 30

CASE REPORT

- Mondor's disease of the breast. Case report**
Labrado Luzón P, Gago Gago I, Martín Bermejo N, Escribano Tórtola JJ 43

- Graft-versus-host disease, impact on sexuality**
Gutiérrez García LE, Fernández Mederos A, Carballo Rastrilla S, Jurado López AR, Martín Martínez AI 48

- Intraoperative diagnosis of uterine malformation with accidental ectopic pregnancy**
De Miguel Sánchez V, Fraga Blanco P, Boullón Batalla N, Morales Arca M, Macía Cortiñas M 52

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- Aspects of the obstetric and gynecological field in Lazarillo de Tormes**
Sánchez Movellan R, De Miguel Sesmero JR 56

Artículo Original

Óvulos hidrantes vaginales con ácido hialurónico: test de uso en tres perfiles diferentes de pacientes con síntomas de síndrome genitourinario de la menopausia

Vaginal moisturizing ovules with hyaluronic acid: in use test on three different patient profiles with symptoms of genitourinary syndrome of menopause

Herrero M (1), Redon S (2) Calleja J (3)

1. HOSPITAL UNIVERSITARIO HM MONTEPRINCIPE. Avda. Montepriñce, 25 - 28660 Boadilla del Monte (Madrid)

2. C/ Ricardo Calvo, 8 - 08022 Barcelona

3. C/ Bermeo 31 - 28023 Madrid

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilidad y tolerabilidad de un nuevo producto hidratante en forma de óvulos vaginales en diferentes perfiles de pacientes con síntomas de síndrome genitourinario de la menopausia.

Material y método: Se realizó un test de uso en 59 mujeres con síndrome genitourinario de la menopausia sintomática (menopásicas, pacientes oncológicas en tratamiento antiestrogénico y mujeres fértiles). Todas utilizaron los óvulos vaginales un mes y después respondieron un cuestionario anónimo.

Resultados: Entre el 88% y el 93% de las mujeres confirmaron la utilidad del producto para hidratar la mucosa, mejorar la sequedad, proporcionar confort y facilitar las relaciones sexuales. El síntoma que más mejoró fue la sequedad. No hubo diferencias entre grupos, aunque el grado de mejoría tendió a ser menor y más variable las pacientes oncológicas. El producto fue bien tolerado.

CORRESPONDENCIA:

Mercedes Herrero
HOSPITAL UNIVERSITARIO
HM MONTEPRINCIPE
Avda Montepriñce, 25 -
28660 Boadilla del Monte (Madrid)

Conclusiones: Los resultados del test de uso confirman la utilidad, aceptabilidad y tolerabilidad del nuevo hidratante vaginal en forma de óvulos vaginales con ácido hialurónico, independientemente del perfil de paciente con síntomas de síndrome genitourinario de la menopausia.

Palabras clave: Atrofia vulvovaginal. Síndrome genitourinario de la menopausia. Ácido hialurónico. Hidratante.

ABSTRACT

Objective: To assess the usefulness and tolerability of a new moisturizing product in the form of vaginal ovules in different patient profiles with genitourinary syndrome of menopause symptoms.

Material and method: In use test was carried out on 59 women with symptomatic genitourinary syndrome of menopause (menopausal, cancer patients undergoing antiestrogenic treatment and fertile women). All used the vaginal suppositories for a month and then answered an anonymous questionnaire.

Results: Between 88% and 93% of the women confirmed the usefulness of the product to moisturize the mucosa, improve dryness, provide comfort and facilitate sexual intercourse. The symptom that most improved was dryness. There were no differences between groups, although the degree of improvement tended to be lower and more variable in cancer patients. The product was well tolerated.

Conclusions: The results of the in use test confirm the usefulness, acceptability and tolerability of the new vaginal moisturizer in the form of vaginal ovules with hyaluronic acid, regardless of the profile of the patient with genitourinary syndrome of menopause symptoms.

Key Words: Vulvovaginal atrophy. Genitourinary syndrome of menopause. Hyaluronic acid. Moisturizing

INTRODUCCIÓN

La atrofia vulvovaginal (AVV) es un trastorno causado por el descenso de los niveles de estrógenos que cursa con alteración de la maduración del epitelio vaginal, aumento del pH y reducción de las secreciones vaginales. Es responsable de la aparición de síntomas que afectan la calidad de vida de la mujer. Aunque lo más frecuente es que sea debido a los cambios propios de la menopausia (natural, quirúrgica o farmacológica), también puede ser debido a otras situaciones de hipoestrogenismo como el puerperio, los tratamientos para el cáncer o la administración de determinados fármacos. El síntoma más característico y que se considera el más molesto, es la sequedad vaginal, que puede acompañarse de otros síntomas como escozor, quemazón, la lubricación insuficiente durante la actividad sexual y la dispareunia, vulnerabilidad a infecciones, dolor al tacto genital, estrechamiento de la entrada a la vagina y pérdida de elasticidad vaginal o sangrado al roce (1)(2).

La disminución de la estrogenización provoca disminución de la vascularización vaginal, reducción de la lubricación y adelgazamiento del epitelio vaginal con disminución del contenido en mucopolisacáridos, colágeno y agua de la mucosa. La exfoliación de células epiteliales muertas da lugar a una pérdida sustancial de glucógeno que se asocia con una importante disminución de la población de lactobacilos y un aumento del pH vaginal (3,4).

En la menopausia, la AVV es un trastorno crónico y progresivo que no sólo afecta al aparato genital femenino sino también se acompaña de alteraciones de la función sexual y del tracto urinario inferior (5). Por ello, en 2014 se adoptó una nueva nomenclatura que sustituiría los términos atrofia vulvovaginal y vaginitis atrófica por síndrome genitourinario de la menopausia (SGM), mucho más amplio y que incluye signos y síntomas debidos a la disminución de estrógenos y otros esteroides sexuales y que puede incluir, entre otros, síntomas genitales de sequedad, ardor e irritación; síntomas sexuales de falta de lubricación, incomodidad o dolor y deterioro de la función sexual; y síntomas urinarios de urgencia, disuria e infecciones recurrentes del tracto urinario(6).

Se estima que la prevalencia de SGM con síntomas en mujeres postmenopáusicas es de alrededor del 50% en los países occidentales (6,7) y que la prevalencia de mujeres postmenopáusicas visitadas en los centros de ginecología y menopausia con diagnóstico confirmado de SGM por evaluación clínica ginecológica es del 90% (en España del 87% en según los datos publicados de la encuesta europea de epidemiología vulvovaginal, EVES) (8,9). En mujeres fértiles, la prevalencia de síntomas vulvovaginales durante el postparto según un estudio publicado es del 47% de mujeres, mientras que la tasa de SGM por examen ginecológico y/o índice de maduración vaginal en el puerperio se sitúa en un 51-58%(11). Por otro lado, los tratamientos hormonales del cáncer de mama como tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa también se asocian a la aparición de síntomas vulvovaginales de sequedad y dispareunia(12)(13) y, según los oncólogos, cerca de la mitad de las mujeres supervivientes de cáncer de mama (60% en mujeres postmenopáusicas y 40% de mujeres premenopáusicas) sufrirán SGM como posible consecuencia del tratamiento(14).

La primera línea de tratamiento para el SGM con síntomas vaginales leves o moderados son los hidratantes y los lubricantes vaginales. También son la opción recomendada cuando el tratamiento hormonal con estrógenos locales o sistémicos no es la primera opción de tratamiento, como puede ser en el caso de mujeres con sangrado uterino/vaginal no diagnosticado, o con antecedentes de tumores dependientes de hormonas, como cáncer de mama, ovario o endometrio y adenocarcinoma cervical (15).

Los hidratantes/lubricantes vaginales basados en ácido hialurónico (HA) y sus polímeros han mostrado resultados clínicos interesantes en el tratamiento de los síntomas asociados al SGM, tanto en términos de eficacia como de seguridad/tolerabilidad (16). El ácido hialurónico juega un papel importante en el mantenimiento de la función y la reepitelización de la epidermis. Sirve como parte integral de la matriz extracelular de los queratinocitos basales, pero también tiene la capacidad de formar una película de agua extracelular en el epitelio vaginal, proporcionando así el equilibrio hídrico para mantener la elasticidad de los tejidos y contribuyendo a aliviar la sequedad vaginal (17).

Actualmente, podemos encontrar hidratantes vaginales no hormonales con diferentes composiciones y presentaciones. Los más habituales son los productos en forma de gel, pero también los hay en forma de óvulos vaginales. Presentamos los resultados de un test de uso de un nuevo producto óvulo hidratante vaginal con ácido hialurónico (Lubripiù Ovulos Vaginales®) en el que se ha

evaluado la percepción y aceptabilidad del producto en cuanto a su capacidad para mejorar los síntomas vaginales, tolerancia, facilidad de uso y satisfacción en tres perfiles de mujeres con síntomas de SGM: mujeres con SMUG asociado a menopausia, mujeres con síntomas de SGM asociado al tratamiento oncológico hormonal con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa por cáncer y mujeres fértiles con síntomas de SGM durante el puerperio o asociado a la toma de medicación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para el test de uso del nuevo producto hidratante en forma de óvulos vaginales se seleccionaron mujeres de entre 30 y 70 años que acudieron a las consultas de ginecología presentando síntomas vulvovaginales de SGM. Cada investigador reclutó pacientes de un determinado perfil y todas las participantes firmaron un consentimiento informado antes de ser incluidas. Tras registrar los datos demográficos y la causa asociada a la aparición de los síntomas, el ginecólogo realizó una exploración ginecológica para evaluar los signos clínicos de SGM. A todas las mujeres se les entregó el producto hidratante de óvulos vaginales y se les indicó la pauta de aplicación que consistió en 1 óvulo hidratante vaginal por la noche durante 10 días y continuar la aplicación a días alternos durante 10 días más. A cada participante se le entregó un cuaderno del paciente para registrar la aplicación del producto y las posibles molestias que pudieran aparecer en relación al tratamiento hidratante. A los 30 días, se hizo un nuevo control a las pacientes que tuvieron que responder un cuestionario anónimo de opinión sobre las características del producto y su experiencia de uso.

En el cuestionario anónimo se les preguntó sobre la utilidad y aceptabilidad del producto incluyendo el grado de acuerdo sobre la eficacia del producto para hidratar la mucosa, mejorar los síntomas de sequedad vaginal, proporcionar sensación de confort y facilitar las relaciones sexuales (totalmente de acuerdo/ bastante de acuerdo/ parcialmente de acuerdo/ parcialmente en desacuerdo/ bastante en desacuerdo/ totalmente en desacuerdo); el grado de mejora de los síntomas de irritación, sequedad, picor y dificultad en las relaciones sexuales (EVA de 0=ninguna mejoría a 10=máxima mejoría); la incidencia de efectos secundarios e incomodidades; una valoración de cómo se tolera el producto tras 1 mes de uso (muy bien/ bastante bien/ más o menos bien/ ni bien ni mal/ un poco mal/ bastante mal/ muy mal) y la facilidad de aplicación (muy fácil/ bastante fácil/ más o menos fácil/ ni fácil ni difícil/ un poco difícil). Finalmente, se les preguntó si había gustado el producto y si lo recomendarían a otras mujeres con problemas de sequedad vaginal.

RESULTADOS

Características de la muestra

La muestra estuvo formada por 59 mujeres (21,1% fértiles, 8,8% climatéricas y 70,2% postmenopáusicas) de edades comprendidas entre 32 y 70 años (media: global $53,1 \pm 9,7$ años; mujeres fértiles $38,3 \pm 4,1$ años; SGM asociada a menopausia $57,3 \pm 6,1$ años y tratamiento oncológico $54,3 \pm 8,7$ años). Las causas asociadas a la aparición de síntomas de SGM fueron: SGM asociada a menopausia (45,6%), enfermedad oncológica en tratamiento con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa (35,1%) y cambios hormonales en el postparto o por la toma de fármacos (anticonceptivos u otros) en mujeres fértiles (17,5%). En un caso coincidieron como causas de los síntomas de AVV el SGM asociado a menopausia y el tratamiento hormonal oncológico.

El signo de SGM más prevalente fue la sequedad (98,3%) seguido de la palidez (86,2%), la friabilidad (79,3%), el aplanamiento de pliegues (75,9%) y las petequias (37,9%). Todos los signos, excepto la sequedad que fue similar en todos los grupos, fueron significativamente más severos en el grupo de pacientes oncológicas. Por el contrario, los signos de friabilidad y aplanamiento de pliegues fueron significativamente más leves en el grupo de mujeres fértiles (Tabla 1).

Cumplimiento terapéutico

El 89,3% de las participantes cumplió totalmente con la pauta prescrita (100% en el grupo de SGM asociado a menopausia), mientras que el 10,7% la cumplió parcialmente, aunque con un número total de aplicaciones de entre 20 y 24. Sólo una participante abandonó el tratamiento después de 10 aplicaciones debido a una reacción irritativa en la pareja (irritación pene-glande).

Valoración del producto: utilidad, tolerabilidad y satisfacción

La gran mayoría de mujeres participantes se mostró de acuerdo con la utilidad o efectividad de los óvulos hidratantes vaginales para hidratar la mucosa vaginal (93,1%), mejorar los síntomas de sequedad vaginal (89,7%), proporcionar sensación de confort (91,2%) y facilitar las relaciones sexuales (88,7%). El síntoma que más mejoró con el uso del producto fue la sequedad, sobre todo en el grupo de mujeres fértiles (media $8,3 \pm 1,3$) y mujeres con SGM asociado a menopausia (media $7,9 \pm 1,5$); seguido de la irritación ($7,6 \pm 1,0$ en el grupo de mujeres fértiles y $7,0 \pm 1,4$ en el grupo de SGM asociado a menopausia) y el picor ($7,7 \pm 1,1$ en mujeres fértiles y $6,3 \pm 2,5$ en mujeres con SGM asociado a menopausia). La dificultad para

Tabla 1. Signos clínicos de SGM en el momento de la inclusión

Signos de SGM	Ausente N (%)	Leve N (%)	Moderado N (%)	Severo V	Puntuación media (SD)
Sequedad (N=59)	1 (1,7%)	10 (16,9%)	29(49,2%)	19(32,2%)	2,12 (0,74)
SGM asociado a menopausia (n=26)	1 (3,8%)	6 (23,1%)	11(42,3%)	8 (30,8%)	2,00 (0,85)
Tratamiento oncológico (n=20)	0 (0,0%)	4 (19,0%)	9 (42,9%)	8 (38,1%)	2,19 (0,75)
Postparto o fármacos (n=10)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9(90%)	1(10%)	2,75 (0,70)
Palidez (N=58)	8(13,8%)	27 (46,6%)	12(20,7%)	11 (19%)	1,45 (0,96)
SGM asociado a menopausia (n=26)	5(19,2%)	14 (53,8%)	5 (19,2%)	2 (7,7%)	1,15 (0,83)
Tratamiento oncológico (n=20)	0 (0,0%)	7 (33,3%)	6 (28,6%)	8 (38,1%)	2,05 (0,86)*
Postparto o fármacos (n=9)	3(33,3%)	6 (66,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,25 (1,16)
Petequias (N=58)	36 (62,1%)	15 (25,9%)	3 (5,2%)	4 (6,9%)	0,57 (0,88)
SGM asociado a menopausia (n=26)	17 (65,4%)	8 (30,8%)	1 (3,8%)	0 (0,0%)	0,38 (0,57)
Tratamiento oncológico (n=20)	0 (0,0%)	9 (42,9%)	6 (28,6%)	2 (9,5%)	1,05 (1,16)*
Postparto o fármacos (n=9)	8(88,9%)	1(11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,13 (0,35)
Friabilidad (N=58)	12 (20,7%)	25 (43,1%)	13 (22,4%)	8 (13,8%)	1,29 (0,96)
SGM asociado a menopausia (n=26)	4 (15,4%)	18 (69,2%)	2 (7,7%)	2 (7,7%)	1,08 (0,74)
Tratamiento oncológico (n=20)	0 (0,0%)	4 (19,0%)	11 (52,4%)	6 (28,6%)	2,10 (0,70)**
Postparto o fármacos (n=9)	8(88,9%)	1(11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,50 (0,53)*
Aplanamiento pliegues (N=58)	14 (24,1%)	19 (32,8%)	12 (20,7%)	13(22,4%)	1,41 (1,09)
SGM asociado a menopausia (n=26)	6 (23,1%)	17 (65,4%)	1 (3,8%)	2 (7,7%)	0,96 (0,77)
Tratamiento oncológico (n=20)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10 (47,6%)	11 (52,4%)	2,52 (0,51)**
Postparto o fármacos (n=9)	8(88,9%)	1(11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,25 (0,88)*
En los subgrupos no se incluyen las pacientes con síntomas de SGM de causa no especificada (n=2) ni combinada (n=1)					

*p<0,05; **p<0,001; comparaciones respecto al grupo SGM asociado a menopausia, prueba T-Student para muestras independientes

SGM: Síndrome Genitourinario de la Menopausia

las relaciones sexuales mejoró de media un $7,5 \pm 1,9$ en el grupo de mujeres fértiles y $6,3 \pm 2,5$ en el grupo de SGM asociado a menopausia. El grado de mejoría para todos los síntomas tendió a ser menor y más variable en el grupo de mujeres en tratamiento oncológico (desde una media de $5,6 \pm 4,0$ para la dificultad en las relaciones sexuales hasta una media de $6,2 \pm 4,0$ para la sequedad), sin diferencias

estadísticamente significativas respecto a los otros dos grupos (Figura 1).

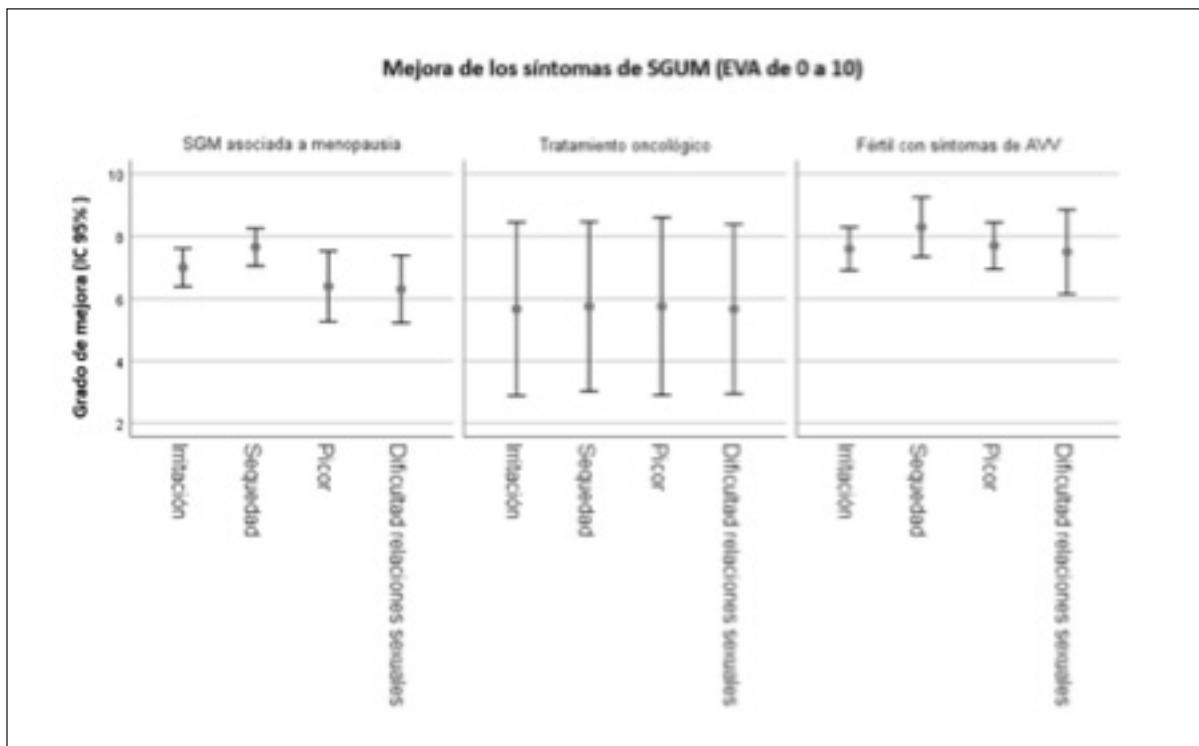
Ninguna participante presentó signos clínicos ni reacciones cutáneas o de mucosa atribuibles al uso del producto, no obstante, una participante (1,7%) refirió una reacción cutáneo-mucosa en la pareja (Irritación pene-glande). Solo 9 pacientes (15,5%) refirieron incomodidad con el uso del producto, la mayoría por la sensación de exceso de humedad y manchado de la ropa interior. Tras 1 mes de uso de los óvulos hidratantes vaginales, la valoración global de tolerabilidad del producto por las participantes fue buena o muy buena en casi todos los casos (93,2%), y consideraron que el producto resultaba fácil de aplicar el 94,9% de las participantes.

El 86,0% de las mujeres afirmaron que les había gustado el producto (95,0% fértiles; 96,1% menopáusicas y 63,2% oncológicas) y el 91,1% que lo recomendaría a otras mujeres con problemas de sequedad vaginal, desde el 100% de las mujeres fértiles hasta un 79% de las mujeres en tratamiento oncológico.

DISCUSIÓN

El SGM sintomática es un trastorno frecuente que deteriora la calidad de vida de las mujeres y que puede aparecer asociada a diferentes circunstancias que llevan un des-

censo de los niveles de estrógenos como son los cambios fisiológicos de la menopausia, los tratamientos hormonales del cáncer, los cambios hormonales del postparto o los cambios producidos por determinados fármacos como los anticonceptivos orales.

Figura 1. Grado de mejora de los síntomas de SGM en cada subgrupo

SGM: síndrome genitourinario de la menopausia; AVV: atrofia vulvovaginal

El tratamiento recomendado para el SGM con síntomas leves o moderados son los hidratantes y lubricantes vaginales. El producto testado es un hidratante vaginal con ácido hialurónico que, a diferencia de la mayoría de hidratantes disponibles en el mercado en forma de gel, se ha formulado en forma de óvulos vaginales que forman una película lubricante-protectora enriquecida con ácido hialurónico y aceites emolientes que protegen y contribuyen a mantener la hidratación de la mucosa vaginal.

Los resultados del test de uso demuestran que se trata de un producto con una muy buena aceptación, bien tolerado y de fácil aplicación. La mayoría de las participantes en el test confirmaron que el producto hidrata la mucosa vaginal, mejora los síntomas de sequedad vaginal, proporciona sensación de confort y facilita las relaciones sexuales. La sequedad vaginal fue el síntoma que mejoró en mayor grado, seguido de la irritación y el picor. El síntoma que menos mejoró fue la dificultad en las relaciones sexuales. El principal inconveniente descrito con el uso del producto fue el exceso de humedad y manchado de la ropa interior, inconvenientes propios de este tipo de productos y cuyas consecuencias se intentan reducir con la pauta de aplicación nocturna.

Los resultados fueron similares y no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 perfiles de mujeres a pesar de las diferencias entre los grupos respecto a la edad, los antecedentes y la severidad de los signos de SGM en el momento de ser reclutadas, mayor en el grupo de pacientes oncológicas y menor en el grupo de pacientes fériles.

Cabe señalar que el grado de acuerdo sobre la eficacia del producto y la mejora de los síntomas tendió a ser menor y más variable entre las mujeres en tratamiento hormonal oncológico que en el resto. No parece que la severidad de los síntomas de SGM en las mujeres con antecedentes de cáncer de mama sometidas a terapia hormonal oncológica tenga que ser mayor que en el resto de mujeres (9) y no se dispone de datos sobre la intensidad de los síntomas de las mujeres participantes (por no ser la eficacia clínica el objetivo de este tipo de proyectos de test de uso), sin embargo, el hecho de que el grupo de mujeres en tratamiento oncológico presenten signos más severos de SGM hace pensar que probablemente presentasen síntomas más severos y podría explicar esa percepción de mejora más discreta. Por otro lado, a pesar de estos resultados, casi el 80% de las pacientes de este

grupo en tratamiento hormonal oncológico afirmó que recomendaría el producto a otras mujeres con problemas de sequedad vaginal.

CONCLUSIONES

Los test de uso tienen por objetivo verificar la utilidad del producto, la adecuación de la información que se proporciona con el producto y los posibles acontecimientos adversos relacionados con su utilización, bajo supervisión médica y en condiciones previstas de uso.

Los resultados de este test de uso confirman que los óvulos hidratantes vaginales testados (Lubripiù Ovulos Vaginales, Dermofarm SAU) es un producto con una buena aceptación, bien tolerado, de aplicación fácil, útil para combatir los síntomas de SGM y que sería recomendado a otras mujeres con problemas de sequedad vaginal, por cualquier perfil de paciente con SGM sintomática, desde mujeres menopáusicas a pacientes oncológicas en las que está prohibido el uso de tratamientos de estrógenos o mujeres fértiles con síntomas de sequedad postparto.

BIBLIOGRAFIA

1. Palacios S, Cancelo MJ, Castelo-Branco C, González S, Olalla MÁ. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia sobre la prevención y el tratamiento de la atrofia vaginal. *Prog Obstet Ginecol.* 2012;55(8):408-15.
2. Palacios S, Cancelo MJ, González SP, Manubens M, Sánchez-Borrego R. Síndrome genitourinario de la menopausia: recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Prog Obstet Ginecol* 2019;62(2):141-8.
3. Farrell AM E. Genitourinary syndrome of menopause. *Aust Fam Physician.* 2017;46(7):481-4.
4. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* noviembre de 2005;52(Suppl. 1):46-52.
5. Benini V, Ruffolo AF, Casiraghi A, Degliomini RS, Frigerio M, et al. New Innovations for the Treatment of Vulvovaginal Atrophy: An Up-to-Date Review. *Med.* 2022;58(6):770.
6. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause.* 2012;21(10):1063-8.
7. DiBonaventura M, Luo X, Moffatt M, Bushmakin AG, Kumar M, et al. The Association Between Vulvovaginal Atrophy Symptoms and Quality of Life Among Postmenopausal Women in the United States and Western Europe. *J Womens Health (Larchmt).* 2015;24(9):713-22.
8. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from an international survey on vaginal atrophy. *Maturitas.* 2010;67(3):233-8.
9. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panyay N; EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric.* 2018;21(3):286-91.
10. Palacios S, González SP, Fernández-Abellán M, Manubens M, García-Alfaro P, et al. Impact Of Vulvovaginal Atrophy Of Menopause In Spanish Women: Prevalence And Symptoms According To The EVES Study. *Sex Med.* 2019;7(2):207-16.
11. Lev-Sagie A, Amsalem H, Gutman Y, Esh-Broder E, Daum H. Prevalence and Characteristics of Postpartum Vulvovaginal Atrophy and Lack of Association With Postpartum Dyspareunia. *J Low Genit Tract Dis.* 2020;24(4):411-6.
12. Morales L, Neven P, Timmerman D, Christiaens MR, Vergote I, et al. Acute effects of tamoxifen and third-generation aromatase inhibitors on menopausal symptoms of breast cancer patients. *Anticancer Drugs.* 2004;15(8):753-60.
13. Saghatelian M, Lesur A. Management of side effects related to adjuvant hormone therapy in young women with breast cancer. *Bull Cancer.* 2019;106(12S1):S37-S42.
14. Biglia N, Bounous VE, D'Alonzo M, Ottino L, Tuninetti V, et al. Vulvovaginal Atrophy in Breast Cancer Survivors: Attitude and Approaches Among Oncologists. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(8):611-7.
15. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). Criterios de Elegibilidad de la terapia hormonal de la menopausia (THM). Granada. 2021.
16. Nappi RE, Martella S, Albani F, Cassani C, Martini E, et al. Hyaluronic Acid: A Valid Therapeutic Option for Early Management of Genitourinary Syndrome of Menopause in Cancer Survivors? *Healthcare (Basel).* 2022;10(8):1528.
17. Donders GGG, Ruban K, Bellen G, Grinceviciene S. Pharmacotherapy for the treatment of vaginal atrophy. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(7):821-35.



COMPLEMENTO ALIMENTICIO QUE CONTRIBUYE AL BIENESTAR DE LA MUJER DURANTE EL PERÍODO PREMENSTRUAL Y MENSTRUAL



LA COMBINACIÓN IDEAL EN EL ABORDAJE DEL SPM



SAUZGATILLO y VITAMINA B₆

LA ALTERNATIVA NATURAL FRENTE AL DOLOR Y LA INFLAMACIÓN EN LA DISMENORREA



PALMITOILETANOLAMIDA (PEA) y POLITADIN



Artículo Original

Estudio piloto para evaluar el efecto de la Radiofrecuencia Monopolar Capacitiva Resistiva a 448 kHz como tratamiento coadyuvante en dolor mamario durante la lactancia asociado a mastitis

Pilot study to evaluate the effect of Monopolar Capacitive Resistive Radiofrequency at 448 kHz as an adjuvant treatment in breast pain during lactation associated with mastitis

Panal M (1), Vales D (2), Núñez de Arenas A (2), Calleja J (1), Sendrós S (3)

1 Ginecólogo, Unidad de obstetricia del centro Bmum, Madrid.

2 Matrona, Unidad de obstetricia del centro Bmum, Madrid.

3 Departamento médico de Indiba.

RESUMEN

Objetivo: Diseño de un estudio piloto para la validación del tratamiento con variaciones térmicas secundarias a la aplicación de radiofrecuencia monopolar capacitiva resistiva a 448 kHz (RFMCR) sobre la mama lactante en los diferentes cuadros clínicos asociados a la inflamación mamaria o mastitis. Los objetivos del estudio han sido determinar la disminución del dolor, la tolerabilidad y la aceptabilidad del tratamiento, así como la seguridad para la paciente.

Material y métodos: Se diseña un estudio piloto observacional ambulatorio realizado con 6 pacientes que presentaban dolor asociado a un cuadro de mastitis. En cada una de ellas se aplicaron 6 sesiones de RFMCR (INDIBA®) de 10 minutos en cada mama, 2 veces por semana (3 semanas).

+Se realizó valoración clínica y asesoría de lactancia a todas las participantes. Se evaluó la presencia de sintomatología inflamatoria, valoración subjetiva del dolor y síntomas de congestión mamaria por parte de la paciente, así como una valoración objetiva por parte del médico de los efectos de la RFMCR sobre el dolor asociado a mastitis. Además, se evaluó la seguridad e inocuidad recogiendo posibles efectos adversos en cada visita, así como la repercusión sobre la lactancia.

Resultados: Todas las pacientes recibieron tratamiento médico adyuvante a la aplicación de INDIBA® basado en la combinación de ibuprofeno, antibióticos y probióticos. La gran mayoría de las pacientes que presentaban dolor mamario incluidas en el estudio refiereron un claro alivio del dolor al finalizar el estudio tras las sesiones de RFMCR. Ninguna reportó efectos adversos, impacto negativo sobre el mantenimiento de la lactancia (destete) o cualquier otra repercusión negativa.

Conclusión: La radiofrecuencia monopolar capacitiva resistiva a 448 kHz es una tecnología segura, indolora y eficaz como tratamiento coadyuvante de la mastitis subaguda, aguda u otros cuadros inflamatorios y de dolor de la mama asociados a la lactancia materna.

Palabras clave: Radiofrecuencia monopolar capacitiva resistiva, 448 kHz, mastitis, mastitis subaguda, disbiosis, dolor mamario.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Mariana Panal

Dr. Jackie Calleja

mariana.panal@bmum.es

jackie.calleja@bmum.es

ABSTRACT

Objective: Design of a pilot study for the validation of treatment with thermal variations secondary to the application of resistive capacitive monopolar radiofrequency at 448 kHz on the lactating breast in the different clinical pictures associated with breast inflammation or mastitis. The objectives of the study have been to determine the decrease in pain, the tolerability and acceptability of the treatment, as well as the safety for the patient.

Material and methods: An outpatient observational pilot study was designed and carried out with 6 patients who presented pain associated with mastitis. In each one of them, 6 sessions of capacitive-resistive monopolar radiofrequency at 448Hz provided by INDIBA® lasting 20 minutes (10 minutes on each breast), 2 times a week (3 weeks).

Clinical assessment and breastfeeding counseling were performed on all participants. The presence of inflammatory symptoms, subjective assessment of pain and symptoms of breast engorgement by the patient was evaluated, as well as an objective assessment by the physician of the effects of INDIBA on pain associated with mastitis. In addition, safety and innocuousness were evaluated, collecting possible adverse effects at each visit, as well as the repercussion on lactation.

Results: All patients received adjuvant medical treatment to the application of INDIBA® based on the combination of ibuprofen, antibiotics and probiotics. The vast majority of the patients who presented breast pain included in the study reported clear pain relief at the end of the study after the INDIBA® sessions. After each session, they reported clear improvement. None reported adverse effects, a negative impact on the maintenance of lactation (weaning) or any other negative impact.

Conclusions: Capacitive resistive monopolar radio frequency at 448 kHz is a safe, painless technology and effective as an adjuvant treatment of subacute, acute mastitis or other inflammatory and pain conditions of the breast associated with breastfeeding.

Key words: Capacitive resistive monopolar radiofrequency, 448 kHz, mastitis, subacute mastitis, dysbiosis, breast pain.

INTRODUCCIÓN

Desde hace más de tres décadas la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el fondo de Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) elaboraron una declaración para la protección y apoyo de la lactancia materna (LM) con la intención de recobrar la priorización de la leche materna como fuente de alimentación durante los primeros años de vida [1]. Es indiscutible que la LM tiene innumerables beneficios para madre e hijo, por ello es la forma óptima de alimentación. Está recomendada por organismos internacionales de forma exclusiva durante los primeros 6 meses del lactante y complementaria con otros alimentos a partir de esta edad[2]. Sin embargo, son relativamente frecuentes los problemas relacionados con la LM que generan abandono a pesar del deseo de la madre de mantener una lactancia materna activa y exclusiva[3].

En la práctica, coexisten múltiples términos para referirnos a problemas relacionados con la lactancia (“ingurgitación”, “obstrucción”, “retención”, “induración”, “éstasis de leche”, “pezones doloridos”, etc.), que crean mucha confusión cuando, en realidad, constituyen distintas manifestaciones de la propia mastitis como entidad clínica. Típicamente se consideraba la mastitis como una patología producida por la infección de uno o varios lóbulos de la glándula mamaria que se caracterizaba por dolor, enrojecimiento de la piel de la mama, malestar general y fiebre. Sin embargo, actualmente sabemos que el origen de todas estas manifestaciones mencionadas anteriormente se debe a una disbiosis (alteración de la composición de la microbiota normal) de la glándula mamaria y/o a un exceso en la producción de leche materna[4].

En el último protocolo publicado por la Academy of Breastfeeding Medicine en mayo de este mismo año (2022), aclara que la mastitis no es un único cuadro clínico sino que es un compendio de procesos derivados de la inflamación del tejido mamario, la disminución de la luz de los conductos galactóforos y la sobreproducción de leche que finalmente puede derivar en una infección[5].

La incidencia de mastitis varía ampliamente entre poblaciones, probablemente debido a las variaciones en los métodos y el apoyo de la LM. Un estudio de 946 mujeres lactantes seguido prospectivamente, encontró una incidencia de mastitis del 9,5 %. Otros estudios han demostrado que la incidencia puede llegar al 33 % de las mujeres lactantes[6]. Aunque la mastitis puede ocurrir en cualquier momento durante la lactancia, es más común durante las primeras semanas posparto, de

forma que entre un 75-95 % de los casos se dan antes de que el recién nacido tenga tres meses de edad[7]. La incidencia en cuanto a la lateralidad es similar, siendo igualmente común en la mama derecha o izquierda. La mayoría de estos estudios de incidencia de mastitis solo contaban con el diagnóstico clínico clásico de la mastitis. Sin embargo, si incluimos todo el espectro de cuadros clínicos relacionados con la mastitis como entidad clínica, sin duda este porcentaje es mayor.

El dolor durante el amamantamiento es la causa más frecuente de abandono no deseado de la LM [8] y está asociado a un proceso de mastitis, aunque no se observen eritema de la piel o fiebre. Este dolor se debe a que las bacterias, al sobrecrecer, forman densas biopelículas en el interior de los conductos galactóforos que conducen, por una parte, a la inflamación del epitelio mamario (al estar soportando una densidad bacteriana mucho mayor de lo normal) y, por otra parte, a un incremento de presión creciente en el interior de los conductos debido a que la leche tiene que fluir a través de un conducto cuya luz es cada vez más estrecha[87]. Ese aumento de presión ejercida sobre un epitelio ya inflamado per se origina dolor (referido en muchas ocasiones como una sensación de incrustación de “cristales” o “agujas”), con calambres ocasionales que pueden llegar a ser intensos e incluso irradiarse hacia la espalda o la axila, y, a veces, acompañada de una sensación de quemazón[5].

Si el crecimiento bacteriano es particularmente elevado ($>10^3$ ufc/mL), las bacterias pueden llegar a obstruir totalmente los conductos galactóforos, produciendo un cuadro de ingurgitación mamaria (también conocido como éstasis o retención de leche) que empeora notablemente los síntomas locales (dolor, y palpación de zonas de induración en el tejido mamario). El hecho de que no se suele acompañar de enrojecimiento local ni de síntomas sistémicos hace que se trate de un problema infradiagnosticado y que, además, confunde frecuentemente el diagnóstico clínico, dando lugar a un retraso en el inicio de las medidas terapéuticas y a un deterioro del proceso de lactancia, hecho que hace por un lado que la mujer viva este hito de la crianza con peor aceptación y casi como un procedimiento recurrente doloroso, que conduce en muchas ocasiones al abandono de la LM[5].

Un tratamiento eficaz para la mastitis, debería disminuir la inflamación del epitelio, el edema del tejido mamario y por lo tanto el dolor. El tratamiento con la radiofrecuencia monopolar capacitiva resistiva (RFMCR) a 448 kHz producen una respuesta específica en los tejidos, resultando en una mejoría del dolor, la disminución de la inflamación y la resolución del edema[9, 10].

La RFMCR a 448 kHz, ha demostrado, además, tener efectos en aplicación subtérmica, es decir, sin incrementar de manera significativa la temperatura local de los tejidos donde se aplica, lo cual permite su uso en procesos agudos (cita), cabe destacar que estos efectos en subtermia son frecuencia dependiente (cita). Esta modalidad de aplicación en subtermia permite reducir el dolor, ayuda a eliminar detritus inflamatorios y tóxicos, estimula el proceso de regeneración tisular, induce un alivio sintomático y acelera la reversión del edema y la reabsorción de hematomas, consiguiendo una acción antiálgica fruto de la acción antinflamatoria[9, 11]..

El tratamiento del dolor mamario asociado a mastitis debe estar enfocado en mejorar la flora del ecosistema de los conductos mamarios y disminuir la inflamación del tejido, consiguiendo un efecto global de mejoría del dolor. La aplicación de la RFMCR a 448 kHz en pacientes con mastitis puede ser una alternativa terapéutica eficaz para el alivio del dolor mamario en forma de pinchazos, punción de agujas o sensación de quemazón debidos a la inflamación del tejido mamario y a la disminución del calibre de los conductos por donde fluye la leche.

En la actualidad, el tratamiento habitual y más aceptado para la mastitis consiste en el uso de antibióticos y/o probióticos, antiinflamatorios orales, frío local y drenaje eficaz y frecuente. A través de este estudio proponemos introducir el tratamiento con la RFMCR a 448 kHz de INDIBA® como herramienta coadyuvante a las medidas terapéuticas habituales gracias a sus efectos antiinflamatorios, antiálgicos y antiedematosos.

DISEÑO DE ESTUDIO PILOTO

El objetivo del presente estudio piloto es investigar qué efectos beneficiosos puede tener la RFMCR 448 kHz INDIBA® como tratamiento adyuvante para el dolor mamario presente en todos los cuadros clínicos asociados a la inflamación y el edema de la mama lactante o mastitis.

Además de evaluar la eficacia clínica, otra de las premisas fundamentales era garantizar la seguridad e inocuidad del tratamiento INDIBA® tanto para la madre como para el lactante, así como la aceptabilidad por parte de cada mujer participante en el estudio.

HIPÓTESIS

- La RFMCR 448 kHz es un tratamiento eficaz para mejorar el dolor en el contexto de una mastitis.
- La RFMCR 448 kHz es un tratamiento seguro para mejorar el dolor en el contexto de una mastitis.
- La RFMCR 448 kHz contribuye a la reducción del dolor percibido por parte de la paciente y por tanto a una mayor satisfacción con el tratamiento.

SELECCIÓN DE PACIENTES

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes en lactancia materna con dolor mamario de características compatibles con el espectro de mastitis: dolor, perlas de leche, ingurgitaciones de repetición, etc.
- Pacientes que, tras recibir tratamiento adecuado para mastitis aguda, persisten con dolor mamario, sin signos locales de eritema o hipertermia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Signos de infección activa o lo que clásicamente se denominaba “mastitis aguda” no tratada con antibioterapia.
- Fiebre materna.
- Presencia de absceso, galactocele o nódulo de mama no estudiado.
- Trauma reciente en mama afectada.
- Antecedente de cirugía mamaria reciente.
- Enfermedades inflamatorias activas de la piel de la mama.
- Pacientes con tromboflebitis.
- Pacientes con marcapasos u otro tipo de implantes electrónicos.
- Pacientes embarazadas o con sospecha de embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos de evaluación clínica se han recogido en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) que se creó específicamente para este estudio con diferentes ítems a valorar, y que se detallan a continuación:

HISTORIA CLÍNICA

Descripción breve de la historia clínica de la paciente (edad, parto único o múltiple, antecedentes clínicos remarcables, tiempo de lactancia materna).

PRESENCIA Y AUSENCIA DE SÍNTOMAS

- Tensión mamaria no reducida por la lactancia (presencia y ausencia).
- Eritema mamario (presencia y ausencia).
- Dolor (presencia y ausencia).
- Induración (presencia y ausencia).
- Tumefacción (presencia y ausencia).
- Congestión mamaria (presencia y ausencia).
- Síntomas similares a la gripe o malestar general (presencia y ausencia).

ÍNDICE DE SEVERIDAD DE LA INFLAMACIÓN

- Inflammation Severity Index o Índice de Severidad de la Inflamación. Este índice se calcula a través

de la puntuación asignada para cada uno de los siguientes ítems : eritema (según una escala de 0 a 4) , tensión mamaria (escala de 0 a 5) y dolor (Escala Visual Analógica EVA, de 0 a 10).

VALORACIÓN SUBJETIVA DE LA PACIENTE

Se incluyó como parte esencial de evaluación de la eficacia clínica la valoración subjetiva de la evolución por parte de la paciente:

- Satisfacción global de los resultados (según una escala de 5 puntos en la que 1= muy insatisfecha y 5= muy satisfecha).
- Escala de dolor mamario (EVA).
- Percepción de rechazo de la lactancia por parte del lactante en relación al tratamiento. (0= disminución del rechazo 1= sin rechazo 2= rechazo del pecho asociado al tratamiento).

VALORACIÓN OBJETIVA POR PARTE DEL MÉDICO

Se realizó una evaluación de la evolución por parte del médico basada en los siguientes criterios:

Eficacia:

- Satisfacción global de los resultados (según una escala de 5 puntos en la que 1= muy insatisfecha y 5= muy satisfecha).
- Escala de dolor mamario (EVA).

Seguridad e inocuidad:

- Empeoramiento de los síntomas (sí/no).
- Lesiones cutáneas en la mama (sí/no).
- Progresión o empeoramiento del cuadro clínico (sí/no).
- Incremento del número de colonias bacterianas en cultivo post-tratamiento (sí/no).

DISPOSITIVO DE RFMCR A 448 kHz

Se ha utilizado un equipo emisor de RFMCR a 448 kHz con una potencia de emisión máxima de 200 W en el modo resistivo y de 450 VA en el modo capacitivo (diseñado y manufacturado por INDIBA S.A.U., Barcelona, España).

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

DÍA 1

1. Se impartió una asesoría de lactancia por parte del profesional (matrona/ginecólogo) para descartar otras causas de dolor mamario y garantizar un drenaje eficaz de la mama además de recoger datos para elaborar una historia clínica completa.
2. Se realizó una toma de muestra de leche materna

- para cultivo y análisis de microbiota previo al tratamiento.
3. En caso de sospecha clínica de mastitis se inició el tratamiento habitual, con antiinflamatorios (Ibuprofeno 600mg 1 cada 8 horas durante 3 días; posteriormente a demanda por dolor) probióticos (Lactobacillus fermentum -SGL10- y Lactobacillus salivarius-SGL16-, a una dosis 3 cápsulas al día 15-21 días junto con aplicación de frío local. Se propuso a la mujer formar parte del estudio, y en los casos en los que aceptó, se realizó la primera sesión de INDIBA®.
 4. En caso de infección aguda con eritema de piel o fiebre, se propuso la inclusión en el estudio, y antes del inicio de las sesiones de INDIBA® se pautó tratamiento antibiótico siguiendo el protocolo de la AMB (3): Cefalexina 500 mg cada 6 horas durante diez días; en los casos de alergia a penicilina la pauta elegida fue Clindamicina 300 mg cada 6 horas durante diez días. Para las mujeres que aceptaron, se iniciaron las sesiones de RFMCR 448 kHz una vez mejoraron la sintomatología tanto sistémica como local de eritema e hipertermia, hecho que suele ocurrir a las 48-72 horas de iniciar el tratamiento antibiótico.

Paciente	1	2	3	4
Lactancia anterior	no	sí	no	no
Tipo de lactancia	exclusiva	exclusiva	mista (1 toma)	exclusiva
Diagnóstico	Mastitis subaguda	Mastitis aguda y subaguda	Mastitis subaguda	Mastitis subaguda
Cultivo de leche	positivo	positive	positivo	positivo
Antecedentes de interés en la lactancia	no	no		
Valoración de la toma por experta en lactancia	sí	sí	sí	sí
Antiinflamatorios	sí	sí	sí	sí
Probióticos	sí	sí	sí	sí
Drenaje frío constante y eficaz	sí	sí	sí	sí
Antibióticos	sí	sí	sí	sí
1 sesión dolor y otros síntomas	sí	no	sí	sí
1 sesión mejoría	sí	no	sí	sí
1 Sesión empeoramiento	no	no	no	no
2 sesión dolor y otros síntomas	sí	sí	sí	sí
2 sesión mejoría	no	sí	sí	sí
2 Sesión empeoramiento leve	no	no	no	no
3 sesión dolor y otros síntomas	sí	sí	sí	sí
3 sesión mejoría	no	sí	sí	sí
3 Sesión empeoramiento leve	no	no	no	no
4 sesión dolor y otros síntomas	sí	sí	sí	sí
4 sesión mejoría	si	sí	sí	sí
4 Sesión empeoramiento leve	no	no	no	no
5 sesión dolor y otros síntomas	sí	sí	sí	sí
5 sesión mejoría	sí	sí	sí	sí
5 Sesión empeoramiento leve	no	no	no	no
6 sesión dolor y otros síntomas	sí	sí	sí	sí
6 sesión mejoría	sí	sí	sí	sí
6 Sesión empeoramiento leve	no	no	no	no
Destete	no	no	no	no
Algun efecto adverso, incomodidad o dolor	no	no	no	no

Tabla 1: Resultados generales de todas las variables del cuaderno de recogida de datos

TRATAMIENTO RFMCR

- TIEMPO DE APLICACIÓN 20 min (repartidos en 10 minutos para cada mama). En todos los casos se trataron las dos mamas con independencia de ausencia de síntomas de mastitis en alguna de ellas.
- POSICIÓN Decúbito supino. Colocación de la Placa receptora en posición interescapular.
- CREMA CONDUCTORA INDIBA Proionic Cream (especificaciones técnicas de la crema??). Crema sin principios activos para facilitar el paso de la corriente a los tejidos y el deslizamiento de los electrodos de aplicación.
- PAUTA DE TRATAMIENTO: En modo capacitivo con energía entregada aproximada del 20 % de potencia o hasta alcanzar nivel de sensación térmica subjetiva de 7-8 sobre 10,

donde 0 corresponde a no sensación de calor y 10 sensación máxima de calor tolerable según la INDIBA Analogical Scale o IAS (cita).

- DETALLES DE APLICACIÓN: Movimientos lineales, lentos sin desplazamiento de tejido. No comenzar sobre área afectada
- SESIONES: 2 sesiones por semana (a intervalos de 48-72 horas). En total se realizaron 6 sesiones.

RESULTADOS

Los resultados del estudio se recogen en la tabla 1. Fueron reclutadas 5 pacientes de las cuales una abandonó el estudio en la tercera sesión por dificultad logística en cuanto al desplazamiento a nuestra clínica, por lo que no

se incluyó en la tabla de resultados.

Las pacientes consultaron por dolor y síntomas compatibles con mastitis subaguda. Únicamente una de las pacientes presentaba síntomas clínicos de mastitis aguda. A todas ellas se les realizó una asesoría de lactancia materna previa al inicio del protocolo clínico para corregir el enganche y otros problemas que pudieran favorecer la disbiosis e inflamación de la mama Figura 1. Además se recogió un cultivo de leche materna antes de comenzar el tratamiento local con INDIBA®.

Todas las pacientes recibieron tratamiento con antiinflamatorios (Ibuprofeno 600mg 1 cada 8 horas durante 3 días y luego si precisa por dolor) probióticos Lactobacillus fermentum (SGL10) y Lactobacillus salivarius (SGL16) a dosis de tres cápsulas al día durante 15-21 días y frío local (Figura 1). Además, todas las

RESULTADOS GENERALES

Asesoría de lactancia.



Cultivo de leche positivo.



Tratamiento: probióticos, antiinflamatorios y antibióticos.



Destete durante el tratamiento.



Evento adverso, incomodidad o dolor.



Empeoramiento síntomas.



Figura 1: Resultados de eventos generales. Resultados en verde número de pacientes a quienes les ha ocurrido el evento. Resultado en gris número de pacientes en quienes no ha ocurrido el evento.

pacientes recibieron tratamiento antibiótico, una de forma empírica siguiendo el protocolo de la AMB (mencionado anteriormente) (3) y las demás según el antibiograma del cultivo de leche, proporcionado por SYNLAB®, laboratorio de referencia del estudio. Cabe destacar que el inicio del tratamiento antibiótico se realizó, por lo tanto, después de haber aplicado, al menos, dos sesiones de tratamiento con INDIBA®.

La mayoría de las pacientes que tenían dolor mamario al acudir a la sesión refirieron mejoría en cuanto al dolor y a la tensión mamaria en las primeras sesiones; una paciente no notó mejoría del dolor tras la última sesión. Cabe destacar que no se encontró así mismo empeoramiento del dolor después del tratamiento. En la Figura 2 se representa la mejoría del dolor según cada sesión de RFMCR realizada. Ninguna paciente reportó ningún evento adverso ni durante ni posteriormente a la aplicación de la RFMCR. Tampoco percibieron ningún cambio en el patrón de lactancia ni rechazo por parte del lactante. Ninguna de las pacientes decidió realizar el destete durante el tratamiento (Figura 2).

RESULTADOS ESPECÍFICOS**ANTES DE INDIBA**

Dolor y/o síntomas inflamatorios.

SESIÓN 1**DESPUÉS DE INDIBA**

Mejoría del dolor y/o síntomas inflamatorios.

SESIÓN 2**SESIÓN 3****SESIÓN 4****SESIÓN 5****SESIÓN 6**

Figura 2: Resultados específicos por cada sesión de INDIBA®. Resultados en verde número de pacientes a quienes les ha ocurrido el evento. Resultado en gris número de pacientes en quienes no ha ocurrido el evento.

DISCUSIÓN

La RFMCR 448 kHz es una herramienta no invasiva, eficaz y segura basada en la utilización de una corriente eléctrica que utiliza un sistema patentado de emisión de energía. Se aplica sobre un área concreta del cuerpo mediante un electrodo emisor, y la corriente viaja hasta el electrodo receptor colocado al otro lado de la superficie corporal, atravesando tejidos y estructuras corporales de diferente densidad y composición tisular, consiguiendo llevar a cabo la activación de un conjunto de cambios biológicos sobre el tejido que absorbe la energía. El objetivo final es conseguir activar y modular procesos biológicos y metabólicos claves en la fisiología celular, para inducir cambios histológicos y promover la regeneración tisular, mejorando la funcionalidad sistémica alterada (cita).

El tratamiento con radiofrecuencia ya ha demostrado un efecto regenerador y un beneficio clínico y por tanto supone una opción terapéutica en otras disfunciones ginecológicas como son el síndrome genitourinario de la

menopausia (SGUM) o en la recuperación postparto del suelo pélvico [13]. En el presente estudio evaluamos su eficacia clínica y utilidad, quedando demostrada tanto un beneficio clínico como una opción segura en el dolor asociado a los problemas de la lactancia materna (LM).

El protocolo del presente estudio realizado con la tecnología INDIBA® consistió en aplicar a la paciente una corriente que circula por el tejido a tratar (en este caso, la superficie mamaria) a través de dos electrodos: un electrodo emisor de energía apoyado directamente en la superficie de la mama, y el electrodo receptor en la región anatómica contrapuesta (espalda, región interescapular). Mediante esta técnica se consigue un efecto termoeléctrico concreto y un incremento moderado de la temperatura local, fenómeno crítico en la activación de una cascada molecular de fenómenos tisulares debido a la acción de la transferencia eléctrica a 448 kHz sobre ciertos receptores celulares y la activación de determinadas proteínas de choque térmico[10, 14].

Durante el tiempo que duró el estudio ninguna paciente refirió dolor, así como tampoco se recogió ningún efecto adverso relacionado con el uso de la radiofrecuencia. Por el contrario, la mayoría de las mujeres percibió mejoría clínica (entre 75-100 %), con una disminución clara del dolor y con una mayor sensación de bienestar.

El masaje de drenaje linfático es una recomendación clásica y aceptada para la mejoría del dolor y la congestión mamaria en la mastitis[5]. En el presente estudio la aplicación de la RFMCR sobre el pecho se realizó mediante movimientos circulares que emulan un masaje de drenaje linfático, por lo que la forma de aplicación de la energía, unido al efecto drenante por se, descongestionante y detoxificador de la tecnología INDIBA® [10, 14] pueden explicar el alivio sintomático inmediato percibido por las pacientes.

El dolor asociado a un cuadro de mastitis es posiblemente uno de los síntomas más retadores en nuestra práctica diaria en la unidad de lactancia materna de la clínica Bmum. En la mayoría de las pacientes es necesario el empleo combinado de antibióticos, antiinflamatorios y frío local para conseguir disminuir la sensación de dolor. Sin embargo, hemos observado que para que el dolor desaparezca por completo deben transcurrir alrededor de 7-15 días. Este hecho está relacionado con la disminución progresiva del edema y la congestión mamaria que tiene lugar en la evolución clínica de la mastitis tratada. El hecho de que el tratamiento actual para el manejo del dolor precise de una estrategia de combinación de medidas terapéuticas, y que la mejoría clínica tenga lugar en un periodo de tiempo de entre una y dos semanas, hace que una cantidad no despreciable de mujeres opten por discontinuar con la LM [3, 16]

Un hecho que nos llamó la atención durante la realización del estudio fue la sensación de bienestar y mejoría del dolor que refirieron las pacientes del estudio al finalizar cada sesión de RFMCR. Este hecho, sin duda, consiguió generar un efecto de “refuerzo positivo” para que muchas mujeres continuaran la lactancia, porque en el plazo en el que el tratamiento convencional consigue una mejoría clínica, muchas mujeres desisten continuar con la LM, y es percibida como más un castigo álgico y un desgaste emocional para la mujer más que un beneficio en el desarrollo para el recién nacido. Asimismo, permite ofrecer una medida de alivio casi inmediata y nos permite esperar al resultado del cultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

Está demostrado que, en algunas pacientes, sobre todo en aquellas con síntomas de inicio reciente de mastitis, la aplicación de un conjunto de medidas locales como frío, antiinflamatorios no esteroideos, probióticos y una adecuada asesoría de lactancia, puede incluso evitar la necesidad de utilización de antibióticos [5], por lo que la realización precoz de sesiones de RFMCR en la fase inicial de los síntomas de mastitis potenciaría el efecto del conjunto de medidas mencionadas anteriormente, siendo una herramienta adyuvante en el manejo de esta entidad clínica.

Actualmente en nuestra unidad integral de lactancia hemos protocolizado el empleo de la RFMCR a 448 kHz para mejorar el dolor asociado a la LM, cuadros de mastitis subagudas, mastitis agudas que no cursan con sintomatología local llamativa, o incluso en las que persiste el dolor tras finalizar el tratamiento antibiótico. También lo realizamos para mejorar la sintomatología de las pacientes con molestias locales sin signos claros de mastitis aguda mientras esperan el resultado del cultivo, y de esa manera reducir el uso de tratamiento antibiótico empírico y evitar un uso innecesario de antibióticos. Es igualmente útil en situaciones de ingurgitación mamaria, por ejemplo, en la asociada a situaciones de subida de la leche sintomáticas con deseo de lactancia materna o incluso en aquellas en las que la mujer opte por la supresión de la lactancia.

Tras haber finalizado este estudio piloto, y teniendo en cuenta las conclusiones de eficacia clínica y de seguridad a las que se llegó, hemos diseñado un nuevo protocolo en nuestra Unidad Integral de Lactancia materna y que consiste en las siguientes recomendaciones:

- 2-3 sesiones cada 24-72 horas (según evolución de la sintomatología clínica).
- 10 minutos en cada pecho.
- Modalidad Capacitiva: potencia de entrega de energía aproximadamente de 20 % de la potencia

máxima, con modulación variable en función de la sensación térmica alcanzada en cada mujer.

- IAS objetivo de de 7-8.

CONCLUSIONES

El tratamiento con la Radiofrecuencia Monopolar Capacitiva Resistiva a 448 kHz de INDIBA® constituye sin duda una medida coadyuvante eficaz para aliviar el dolor en los cuadros de mastitis aguda, subagudas e ingurgitación mamaria utilizada de forma conjunta con las medidas tradicionales, tales como la aplicación de frío local, antiinflamatorios, probióticos y antibióticos empleados en pauta empírica. Podemos afirmar además que existe una relación directa entre el grado de alivio de la sintomatología clínica y la intensidad de los síntomas que la paciente refiere. Y esta conclusión es especialmente relevante en las mujeres con mayor afectación local en las que la combinación de medidas tradicionales no consigue un alivio precoz ni llamativo, y en las que la tasa de abandono de la LM es elevada, con el consiguiente perjuicio para el lactante.

No se ha registrado ningún efecto adverso ni local ni sistémico debidos al uso de la Radiofrecuencia INDIBA®, ni tampoco relativos a la seguridad del lactante ni a la composición de la leche materna, por lo que el tratamiento con INDIBA® ayuda a evitar destetes por dolor asociado a la lactancia. El alivio inmediato que produce el tratamiento con la radiofrecuencia INDIBA® además facilita la espera del resultado del cultivo de leche para comenzar con una adecuada pauta antibiótica, evitando el uso empírico de antibióticos inadecuados que incluso puedan generar resistencias bacterianas y falta de cumplimiento por parte de la mujer. Este fenómeno de alivio precoz tras la realización de la sesión de INDIBA genera una mayor adherencia de las mujeres al tratamiento médico y las medidas físicas recomendadas, generando una sensación de alivio en la mujer que refuerza la continuación en la LM.

Los resultados de este estudio son, sin duda, prometedores debido a la relevancia de los hallazgos relativos a la eficacia clínica y a la seguridad en el manejo de una de las situaciones clínicas de mayor dificultad en cuanto al alivio de la sintomatología, que además aparece en una etapa crucial de la mujer, como es el postparto. Serán necesarios estudios con mayor tamaño muestral para poder inferir conclusiones adicionales que seguramente se observarán con un diseño más complejo. Hasta entonces, la aplicación de radiofrecuencia INDIBA como herramienta terapéutica adyuvante a las medidas convencionales es una medida con la que mejorar la salud de la mujer tanto física como emocional, y hacer de la lactancia un periodo de disfrute y de realización personal en la crianza de su hijo.

BIBLIOGRAFÍA

- (UNICEF), W.H.O.U.N.C.s.F., Protección, promoción y apoyo de la lactancia natural : la función especial de los servicios de maternidad / declaración conjunta OMS/UNICEF. 1989, Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Victora CG, B.R., Barros AJ, França GV, Horton S, Krusevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC., Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. Lancet., 2016. Jan 30;387(10017):475-90.
- Fernández-Cañadas Morillo, A., et al., A Comparison of Factors Associated with Cessation of Exclusive Breastfeeding at 3 and 6 Months. Breastfeed Med, 2017. 12(7): p. 430-435.
- Douglas, P., Re-thinking benign inflammation of the lactating breast: A mechanobiological model. Womens Health (Lond), 2022. 18: p. 17455065221075907.
- Mitchell, K.B., et al., Academy of Breastfeeding Medicine Clinical Protocol #36: The Mastitis Spectrum, Revised 2022. Breastfeed Med, 2022. 17(5): p. 360-376.
- M. Marín, I.V., A. Domínguez, M. Carrera, Incidencia y factores de riesgo del dolor durante la lactancia: estudio prospectivo en una consulta de pediatría en atención primaria. Acta Pediatr Esp, 2019. 77(9-10): e158-1e68.
- Witt, A., et al., A case control study of bacterial species and colony count in milk of breastfeeding women with chronic pain. Breastfeed Med, 2014. 9(1): p. 29-34.
- Jackson, K.T., S. O'Keefe-McCarthy, and T. Mantler, Moving toward a better understanding of the experience and measurement of breastfeeding-related pain. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2019. 40(4): p. 318-325.
- Jeong, C.W., et al., Treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: levofloxacin, doxazosin and their combination. Urol Int, 2008. 80(2): p. 157-61.
- Vall J; Sendrós S; Sust F; Linde X; Til, L., Radiofrecuencia monopolar capacitiva / resistiva 448 kHz como Terapia de Rehabilitación en Medicina Deportiva. Análisis retrospectivo de su aplicación en un Centro de Alto Rendimiento Deportivo (CAR Sant Cugat, Barcelona) durante el periodo 2009-2011. <https://www.indiba.com/es/tecnologia/proionic-system/>, 2012. Jornadas de la AEMB. Bilbao, Spain, 20-23 Junio 2012.
- Costantino, C., F. Pogliacomi, and E. Vaienti,

- Cryoultrasound therapy and tendonitis in athletes: a comparative evaluation versus laser CO₂ and t.e.ca.r. therapy. Acta Biomed, 2005. 76(1): p. 37-41.
12. Albornoz-Cabello, M., A.J. Ibáñez-Vera, and B. De la Cruz-Torres, Efficacy of monopolar dielectric transmission radio frequency in panniculus adiposus and cellulite reduction. J Cosmet Laser Ther, 2017. 19(7): p. 422-426.
13. Calleja J, F.S., Corral-Baqués MI, Sendrós S., Estudio Piloto de evaluación de los cambios biológicos inducidos por la terapiatérmica mediante radiofrecuencia sobre el áreagenital. Toko - Gin Pract, 2021. 80 (1): 6 – 13.
14. Hernández-Bule, M.L., M. Trillo, and A. Úbeda, Molecular mechanisms underlying antiproliferative and differentiating responses of hepatocarcinoma cells to subthermal electric stimulation. PLoS One, 2014. 9(1): p. e84636.
15. Valentim da Silva, R.M., et al., Effect of capacitive radiofrequency on the fibrosis of patients with cellulite. Dermatol Res Pract, 2013. 2013: p. 715829.
16. Berens, P., et al., ABM Clinical Protocol #26: Persistent Pain with Breastfeeding. Breastfeed Med, 2016. 11(2): p. 46-53.

Hacer frente al VPH

en todas sus etapas

no es una ilusión, es una realidad


Evidencia clínica

CN. 207750.8

20 APlicadores Vaginales
1 MES = 1 ENVASE

Mayor adherencia al tratamiento

NUEVO

C.N. 208592.3

 2199 PACIENTES²⁻⁵ · EVIDENCIA CLÍNICA

INFECCIÓN VPH
TEST VPH+

LESIONES BAJO
GRADO
HuPaVir®
COLPOFIX®

1. Pingarrón, C.; Duque, A.; López, A.I.; Ferragud, J. Evaluation of Oral Supplementation with a Casein Hydrolysate-based Formula to Favor the Clearance of HR-HPV Infections and their Derived Lesions. *Preprints* 2019, 2019120029 (doi: 10.20944/preprints201912.0029.v1).
2. Scardamaglia P, Carraro C, Mancino P, Stentella P. Efficacia del carbosimilbetaglucano nella regressione delle alterazioni citologiche cervicali di basso grado HPV correlate [Effectiveness of the treatment with beta-glucan in the HPV-CIN 1 lesions]. *Minerva Ginecol.* 2010 Oct;62(5):389-93. Italian. PMID: 20938424.
3. Lacettì G, Carone A, Burattini M, Mancino P. Effect of the treatment with β-glucan in women with cervical cytologic report of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL). *Minerva Ginecol.* 2015 Apr;67(2):113-20. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25668505.
4. Stentella P, Biamonti A, Carraro C, Inghirami P, Mancino P, Pietrangeli D, Volano S, Lazzari P, DE Medici C. Efficacy of carboxymethyl beta-glucan in cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective, case-control study. *Minerva Ginecol.* 2017 Oct;69(5):425-430. doi: 10.23736/S0026-4784.17.4053-9. PMID: 28675291.
5. Lavitola G, Della Corte L, De Rosa N, Nappi C, Bifulco G. Effects on Vaginal Microbiota Restoration and Cervical Epithelialization in Positive HPV Patients Undergoing Vaginal Treatment with Carboxy-Methyl-Beta-Glucan. *Biomed Res Int.* 2020 Apr 27;2020:5476389. doi: 10.1155/2020/5476389. PMID: 32420349; PMCID: PMC7201736.

Revisión de conjunto

La inmunoterapia en el tratamiento de las infecciones urinarias recidivantes. Revisión de las nuevas autovacunas

Immunotherapy in the treatment of recurrent urinary tract infections. Review of the new autovaccines

Huertas Fernández MA

Jefe Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Getafe

RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario bajo presentan un problema para el clínico cuando aparece como infecciones recidivantes ya que tienen una baja respuesta al tratamiento antibiótico clásico. Se trata de un problema médico y social serio, a la problemática clínica hay que añadir el absentismo laboral, el gasto farmacéutico y la inducción de resistencias antimicrobianas. La capacidad de vacunar a pacientes seleccionados contra las bacterias que habitualmente producen estas cistitis de repetición se ha visto que presenta ventajas tanto clínicas como a nivel socio económico al ser costo eficaz a medio y largo plazo. Presentan una alternativa eficiente a los largos tratamientos antibióticos que se prescriben en estas pacientes.

Se revisa la importancia de la inmunoterapia en este tipo de patología.

Las infecciones recidivantes del aparato genitourinario femenino representan un problema sanitario

importante, tanto para las pacientes que las padecen, como para los ginecólogos que en la mayoría de las ocasiones se encuentran desmotivados por la mala respuesta al tratamiento.

Sabemos que las infecciones urinarias en la mujer se presentan con una alta incidencia y prevalencia. A los 25 años de edad, el 50% de mujeres ya han tenido al menos 1 cistitis y el 75% de las mujeres al llegar a la etapa premenopausicas han tenido al menos 2 ó más episodios. Sabemos que entre el 5-8% de los casos desarrollarán 4 o más cistitis en un año y que el 25-30% las mujeres presentarán Infecciones Urinarias Recurrentes (ITUs) . Esto representa alrededor del 13% de todas las infecciones atendidas por el médico de atención primaria. (1)

Decimos que una Infección urinaria es recurrente cuando ocurren como mínimo 2 episodios agudos de ITU en los últimos 6 meses o 3 en los últimos 12 meses (2). La recurrencia puede deberse a una reinfección o a una recaída. En el 95% de los casos se debe a una reinfección producida por una bacteria proveniente desde fuera del tracto urinario, estando el reservorio en la microbiota intestinal y dando clínica después de dos semanas del tratamiento del episodio inicial.

Las Cistitis agudas no complicadas están causadas en el 75-95% de los casos por la E. Coli , siendo el resto debidas a: *Staphilococcus saprophyticus*, *Proteus Mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* y enterococos. Sabemos que cuando el agente causal es la *Escherichia coli* es más probable que tengan recurrencia en los seis meses siguientes que si se trata de un microorganismo distinto. En un estudio en mujeres de

CORRESPONDENCIA:

Miguel Ángel Huertas Fernández
Jefe Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario de Getafe

edades entre 17 y 82 años con cistitis por Escherichia coli, el 44% tuvieron al menos una recurrencia en el siguiente año (3).

Tenemos de hablar de infecciones conjuntas del aparato genital y del urinario por varias razones. En primer lugar, las cistitis asociadas a infecciones candidiasicas, son claramente una patología femenina, con una relación 10 a 1 con respecto al varón, debido principalmente a causas anatómicas: la uretra es más corta en la mujer y la vejiga está en íntima proximidad con la vagina, abocadas a una zona con gran población bacteriana y sin la protección de las secreciones prostáticas que presenta el varón. Además, durante el coito es frecuente que se produzcan microtraumatismos que facilitan estas infecciones concomitantes.

En segundo lugar, además de razones anatómicas, la mujer presenta una serie de situaciones fisiológicas predisponentes para la asociación de infecciones urinarias y vulvovaginales conjuntas, durante el embarazo por la mayor cantidad de glucosa en orina, el estasis fisiológico,etc. Y en la menopausia donde existe una disminución del componente estrogénico causando cambios en el pH de la vagina, atrofia y alteraciones del suelo pélvico, facilitando el aumento de infecciones de repetición.

En tercer lugar hay que tener en cuenta que los tratamientos antibióticos que se utilizan en el manejo de las infecciones urinarias eliminan la flora vaginal protectora (*lactobacillus*) favoreciendo las vulvovaginitis por *cándida*. Dando lugar a infecciones urinarias y vaginales consecutivas y con peor respuesta a un tratamiento antibiótico, el cual, a la larga, produce resistencias antibióticas (4,5,6).

Las guías de las sociedades de enfermedades infecciosas recomiendan que la terapia empírica de las infecciones agudas del tracto urinario inferior se base en los patrones locales de susceptibilidad de los principales uropatógenos involucrados, de aquí la necesidad de establecer el agente etiológico mediante cultivo, además nos servirá para establecer resistencias y determinar si el germe causante es sensible o no al tratamiento pautado (7,8).

El tratamiento estandarizado, cuando existen CISTITIS de repetición consiste en reducir los factores de riesgo e insistir en las medidas higiénicas como son aumentar la ingesta de líquidos para favorecer micciones abundantes, la ducha vaginal o micción poscoital y la realización de una higiene de la zona periuretral correcta (9). Pero desgraciadamente utilizando únicamente estas medidas se evitan entre el 10-15 % de las recidivas.

Las guías de tratamiento recomiendan, al igual que cuando existe una sintomatología aguda, una pauta más prolongada de tratamiento con antibióticos. Existen 3 pautas

estandarizadas de tratamiento antibiótico para evitar las recurrencias, todas ellas con ciertos inconvenientes. Así con la pauta continua no hay consenso sobre el antibiótico a emplear ni la duración ni dosificación más adecuada. Con la pauta postcoital se establece la necesidad de administrar un antibiótico monodosis tras la realización de cada coito, situación en muchos casos mal tolerada por las pacientes. Con la pauta intermitente autorregulada, se obliga a la paciente a autodiagnosticarse y tratarse de forma empírica con lo que aumentan las probabilidades de resistencia de los gérmenes.

Por otro lado, cuando se analiza la eficacia de estos tratamientos antibióticos de forma prolongada nos encontramos con que sólo evitamos dichas recaídas entre el 40-60% de las pacientes, de tal forma que cuando se interrumpe el uso de antibióticos, aproximadamente la mitad de las mujeres se reinfectan en los primeros cuatro meses, con el agravante del elevado coste y con el alto riesgo de crear cepas resistentes.

Con el fin de evitar las resistencias antibióticas se han propuesto otras medidas profilácticas como son: la acidificación de la orina mediante la ingesta de arándanos debido al elevado contenido en flavonoides o la administración de *lactobacillus* para dificultar el crecimiento bacteriano. Existe controversia respecto a la evidencia científica del uso de Arándanos como medida profiláctica, aunque si se puede encontrar la recomendación de su uso en algunos de los estudios revisados, no existe unanimidad en cuanto a la dosis ni en el modo de empleo para su administración. Los estudios clínicos hasta la fecha no han demostrado eficacia en la prevención de ITUs recidivantes. En la revisión de la Cochrane de Septiembre de 2012 no se encontraron diferencias en la aparición de nuevos episodios de infecciones urinarias en la rama de usuarios de productos de arándano respecto a la población general (RR 0.86, IC 95% 0.71-1.04) ni en los subgrupos analizados como mujeres, ancianos, embarazadas, niños o pacientes con cáncer.

También se ha recomendado el uso de estrógenos tópicos enfocado para la prevención de la cistitis en mujeres adultas peri y postmenopáusicas, esta medida presenta el inconveniente de la utilización de una terapia hormonal que está indicada para la atrofia genital en pacientes que no pueden, no quieren o no necesitan un tratamiento hormonal para la prevención de cistitis.

De todas las alternativas terapéuticas para la prevención de las ITUs recurrentes y con el fin de mejorar las tasas de curación de estas infecciones, la Sociedad Europea de Urología desde el 2009, recoge como alternativa profiláctica el uso de las vacunas bacterianas. Con esta terapia se busca una inmunización activa para aumentar la resistencia y descender el número de colonizaciones (9).

En la Guía de la Asociación Europea de Uroología, actualizada en el 2011, en relación a las autovacunas, indican que ha sido probada en ensayos clínicos y que podría ser recomendada para inmunoprofilaxis en mujeres con infecciones urinarias recurrentes no complicadas (Nivel de evidencia 1A. Grado de Recomendación B).

Durante los últimos años se han desarrollado varios tipos de vacunas basadas en estructuras proteicas de la superficie bacteriana y su presentación ha ido variando desde un formato de cápsulas vaginales y mediante una mezcla de bacterias atenuadas hasta las actuales vacunas preparadas a partir de bacterias de una o varias cepas obtenidas del cultivo de una muestra de la paciente, inactivadas y estandarizadas y mediante administración sublingual.

En la actualidad, la forma más eficaz de administración de las autovacunas es la aplicación sublingual y se realiza a través de pulverizaciones en spray. Esta fórmula permite que no interfieran los alimentos y que no se degraden las bacterias con la digestión. Garantiza además una respuesta más rápida y una dosificación exacta

En los últimos 5 años las investigaciones en inmunoterapia se han centrado en encontrar estructuras antigenicas específicas con el fin de que la paciente sea capaz de desarrollar una respuesta inmunitaria única y específica para el germen causante de sus infecciones recidivantes. Las vacunas que se utilizan buscan aumentar la cantidad de anticuerpos presentes y así aumentar la resistencia de las personas a la colonización en las áreas genitales y del tracto urinario. Se preparan de forma individualizada con las cepas de bacterias que se obtienen en las muestras de orina de la paciente.

El mecanismo de acción de estas autovacunas es mediante la activación de la inmunidad innata y de la inmunidad adaptativa.

La activación de la inmunidad innata se efectúa principalmente vía TLR 4 (Toll-like receptor 4), receptores de membrana (CPAs), uniéndose a la molécula extraña que se considera como "señal de peligro". Esta activación se traduce en una estimulación de la actividad fagocítica de macrófagos y neutrófilos, un incremento de la maduración de células dendríticas, un incremento de moléculas de adhesión sobre la superficie del neutrófilo y una inducción de la producción de interferón alfa e interleuquina 12 por los macrófagos con incremento de la producción de interferón gamma por las células T.

La Activación de la inmunidad adaptativa se realiza mediante estimulación de la proliferación y actividad de las células T y B e incremento de IgA e IgG específicas para Escherichia coli, tanto en el suero como en la mucosa.

Por tanto, la vacuna produce una activación inmunitaria dando lugar a una migración de los linfocitos T y B activados a todos los tejidos linfoideos asociados con mucosa, en particular con la mucosa urinaria (10)

Taha Neto K.A, y colaboradores realizaron un metaanálisis sobre la profilaxis de las vacunas en las infección urinaria recurrente de la vacuna oral (OM-89). El análisis se realizó con 5 estudios que contaban con una población total de 928 pacientes. Todos los estudios fueron aleatorizados doble ciego, a excepción de dos.

Uno de los estudios incluidos cuyos autores son Bauer HW. y col, realizaron un estudio doble ciego con el objetivo de conocer la eficacia de la inmunización a largo plazo de la inmunoterapia con una vacuna oral en mujeres en edades comprendidas entre 18 y 65 años. La población del estudio fue de 453 mujeres. 231 mujeres fueron asignadas al grupo del estudio al que se les administró la vacuna y 222 al grupo al que se les administró el placebo. Los datos obtenidos durante todo el seguimiento mostraron una reducción del 34% en el grupo con el tratamiento inmunizador en comparación al grupo placebo.

Otro estudio utilizado en el meta-análisis realizado por Schulman C. y col, es un estudio doble ciego realizado con la finalidad de conocer la eficacia del uso de la vacuna oral. Se realizó con un número de 166 participantes. En sus resultados mencionan haber detectado una recurrencia menor en el grupo al que se le administró la vacuna. Los autores del meta-análisis encuentran datos a favor de la vacuna reconociendo que sí causa una reducción de las infecciones (11).

Huttner A y col (12) realizaron un estudio simple ciego, aleatorizado con una población de 188 mujeres adultas sanas con antecedentes de infecciones recurrentes del tracto urinario, con el objetivo de conocer si la vacuna del estudio creaba o no inmunidad en las mujeres.

Las mujeres del estudio eran mayores de edad, con historia de dos infecciones en los últimos 6 meses o tres en el último año. Fueron divididas en dos grupos, uno de 93 mujeres al que se les administró la vacuna parenteral y otro de 95 mujeres al que se les administró placebo. Los análisis realizados en los días 30 y 270 a todas las mujeres, muestran que las mujeres del grupo de la vacuna habían creado anticuerpos IgG frente a las mujeres del grupo placebo que no las habían creado.

Obteniendo unos valores de IgG en sangre de media entre 5 y 6 veces más altos para cada uno de los patógenos incluidos en la vacuna en las mujeres del grupo que se habían vacunado.

En 2005 se publicó el resultado de un gran estudio multicéntrico (9 países), aleatorio, doble ciego que se realizó en más de 450 mujeres separadas en un grupo

control y un grupo que recibió tratamiento con una vacuna durante tres meses (13), el objetivo primario fue comparar la tasa de recurrencia de ITU durante 12 meses y los objetivos secundarios fueron investigar el efecto de la vacuna y determinar la duración de las ITU agudas, la intensidad de los síntomas y el consumo de antibióticos. El resultado observado en el control al año fue la disminución de las ITU en más de 40% durante los últimos seis meses de seguimiento en el grupo que recibió la vacuna, llegando a la conclusión que las vacunas son efectivas para evitar recurrencias de las infecciones urinarias con un balance riesgo/beneficio muy favorable y con un buen perfil de seguridad.

Hay un trabajo de utilización de vacunas en embarazadas (14) donde se estudiaron 62 mujeres gestantes, separadas en un grupo control y otro que recibió tratamiento con una vacuna desde el momento del diagnóstico de ITU hasta el momento del parto, es decir, entre dos y cinco meses de tratamiento. En el estudio se utilizaron los criterios habituales de evaluación del número de infecciones urinarias y se observó una disminución de casi 20% de éstas durante la gestación, además de reducción del uso de antibióticos. El estudio concluyó que la vacuna es una alternativa muy bien tolerada en las embarazadas, con muy buena relación riesgo/beneficio tanto para la madre como para el feto y recién nacido.

Estos estudios llegan a la conclusión de que el uso de vacunas para la inmunización frente a las cistitis recurrentes logran una reducción de esta patología en mujeres. Encontramos que la guía de práctica clínica de la EAU de 2015 recomienda el uso de vacunas para cistitis recurrentes con un nivel de EC: IA y un GR: B(15).

En la tesis doctoral realizada por Carrión López (16) en 166 pacientes, que cumplían criterios de ITUs de repetición, comparando el número de episodios de ITUs, necesidades de ingresos, visitas a urgencias y tratamientos antibióticos antes y después de la vacunación, con un seguimiento a 2 años tras la administración de las vacunas, llega a las siguientes conclusiones:

- El uso de la vacuna bacteriana sublingual para la profilaxis de las ITU recurrentes en mujeres, es un tratamiento eficaz que contribuye a reducir el número de recurrencias y alarga el periodo libre de enfermedad, produciendo una reducción significativa de la sintomatología causada por la ITU.
- Las pacientes con mayor respuesta al tratamiento con vacuna bacteriana sublingual son aquellas que: no tienen antecedentes de patología de riesgo asociadas al desarrollo de ITU recurrente, sus episodios son causados únicamente por Escherichia

Coli y, además, presentan menos de tres resistencias antibióticas a Escherichia Coli.

- Tras la vacunación, las pacientes disminuyen a más de la mitad la toma de antibióticos para el tratamiento de ITU de repetición, repercutiendo en una reducción del gasto económico del 50% en tratamientos antibióticos.
- La utilización de la vacuna bacteriana sublingual reduce significativamente los costes disminuyendo la realización de pruebas complementarias, el número de visitas a Centros de Atención Primaria y al servicio de Urgencias, y requiriendo una menor necesidad de hospitalización por episodios graves de ITU.

La evidencia sugiere que las autovacunas son útiles para la prevención de las recurrencias de ITU, con un cociente riesgo/beneficio favorable. Que son capaces de acortar a la mitad la duración total de las ITUs recidivantes, reduce la intensidad de los síntomas y la incidencia de bacteriuria y piuria, y la necesidad de drogas anti-infecciosas (antibióticos, antisépticos), presentando un buen perfil de seguridad.

La ventaja sobreañadida de la vacuna, al igual de lo que se está demostrando con la vacunación con el HPV, es que mujeres inmunizadas, que habían padecido anteriormente infecciones con gérmenes no incluidos, también desarrollaban protección a estos otros, por lo que parece que el rango de protección es bastante amplio.

Podemos concluir que en el momento actual, tenemos ya en el mercado la posibilidad de administrar una vacuna individualizada, donde se incluyen moléculas específicas del germen causante de las recidivas. Moléculas que son diferentes en cada especie y que actuarían como diana específica que va a generar una respuesta inmunitaria propia. Y que además, presenta la ventaja de una administración sublingual, evitando el metabolismo hepático, consiguiéndose una administración más rápida, necesitando menos dosis de antígeno y aumentando su biodisponibilidad. No imposibilitando la utilización, si fuera necesario, de otras terapéuticas. Resultando, por todo ello, una terapéutica más económica.

Hay que tener en cuenta además, que en España, las vacunas bacterianas sublinguales comercializadas y disponibles se encuentran subvencionadas por el Sistema Público Sanitario y se fabrican bajo prescripción nominal.

Son necesario, más estudios, con el fin de establecer estructuras antigenicas y con poblaciones más amplias que los publicados hasta la actualidad. Estudios que intenten

demostrar si se puede conseguir respuestas antigenicas más potentes y precoces en el organismo huésped. Todo ello va a permitir que disminuyan los regímenes de tratamiento prolongado que se emplean actualmente y que se muestran caros, molestos y con una respuesta incierta en las infecciones recidivantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio Prospectivo Expert. Uso racional de la antibioterapia en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias bajas en España. Disponible en: www.zambon.es/areasterapeuticas
2. Pigrau Serrallach C. Infecciones urinarias recurrentes. Enferm Infect Microbiol Clin. 2005;23(4):28–39.
3. John E. Edwards, Jr. Fungal cell wall vaccines: an update. Journal of Medical Microbiology (2012), 61, 895–903
4. Espa C, Reprogr D, Pallach J. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria en adultos. Sensibilidad antimicrobiana de los principales uropatógenos y significado clínico de la resistencia. In: Pigrau C, editor. Infección del tracto urinario. 1st ed. Madrid: Salvat; 2013. p. 1–2.
5. Andreu A, Planells I. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de Escherichia coli a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. Med Clin (Barc). 2008;130(13):481–6.
6. Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. Eur Urol. 2008;54(5):1164–75.
7. Pigrau C, Palou J, Millan F. Cistitis no complicada en la mujer, guía de práctica clínica. Abril de 2017. Disponible en: http://www.aeu.es/UserFiles/files/GUIA_ITU_2017_CAST_42_v04.pdf
8. González Monte, Esther. Infecciones del tracto urinario. [Interned] Madrid:2015 [Consultado: 12 de enero de 2018] Disponible en: http://www.elsevier.es/ficheros/nefro/monografias/1/1/4/Cap_1830605.pdf
9. Gonzales-Chamorro F, Palacios R, Alcover J, Campos J, Borrego F y Damaso D. La infección urinaria y su prevención. ACTASURO. [Interned] 2012 [Consultado: 10 de enero de 2018]; 36(1): 48-53. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-actas-urologicas-espanolas-292articulo-lainfeccion-urinaria-su-prevencion-S0210480611002294>
10. Huber, Immunogenicity of an *E. coli* extract after oral or intraperitoneal administration: induction of antibodies against pathogenic bacterial strains. Int. J. Immunopharmacol 2000 Jan;22(1):57-68. doi: 10.1016/s0192-0561(99)00064-8.
11. Taha-Neto KA, Castilho LN y Reis LO. Vacuna oral (OM-89) en la profilaxis de infección urinaria recurrente: una revisión sistemática realista con metaanálisis. ACURO [Interned] 2015 [Consultado: 15 de marzo de 2018]; 772. DOI:10.1016/j.acuro.2015.04.008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26601727>
12. Huttner A, Hatz C, Dibblesteen G, Abbanat D, Hornacek A, Frölich R, Dreyer AM, Martin P, Davines T, Fae K, Nieuwenhof I, Thoelen S, Kivvadias T, Kling K, Ryu G, Hülder T, Gröger S, Scheiner D, laimoC, Harbarth S, Poolman J y Fonck VC.S Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extreintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebocontrolled phase 1b trial. The lancet infectious diseases. [Interned] 2017 [Consultado: 14 de marzo de 2018]; 17:528-537. DOI:10.1016/S1473- 3099(17)30108-1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917301081>
13. W.BaueraSchanazAlloussibGüntherEggerchans MartinBlümleindGabrielCozmaeClaude C.Schulmanfon behalf of the Multicenter UTI Study Group1.A Long-Term, Multicenter, Double-Blind Study of an *Escherichia Coli* Extract (OM-89) in Female Patients with Recurrent Urinary Tract Infections European Urology Volume 47, Issue 4, April 2005, Pages 542-548
14. Baertschi r., Balmer j.a., Eduah s.b., Llechlta., Lurle d., Schams h.6bacterial extract for the prevention of recurrent urinary tract infections in pregnant women: a pilot study Baertschi 2003, Int J Immunoth ,2003;19(1) 25-31.
15. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund-Johansen TE, Cai T, Çek M, Köves B, Naber KG, Pickard RS, Tenke P, Wagenlehner F y Wullt B. Guidelines on urological infections. EAU. 2015 Disponible en: https://uroweb.org/wpcontent/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf
16. Carrión López P. Utilidad de la vacuna bacteriana sublingual en la profilaxis de las infecciones urinarias recurrentes en la mujer. Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid,2018



II CONGRESO MUNDIAL DE GINECOLOGÍA REGENERATIVA, ESTÉTICA Y FUNCIONAL (LIAGREF) Y I CONGRESO INTERNACIONAL DE SEGERF



LIGA ÍBERO-AMERICANA
de Ginecología regenerativa,
estética e funcional



Sociedad Española de
Ginecología Estética
Regenerativa Funcional
SEGERF

Organizado por SEGERF
Sociedad Española de Ginecología Estética Regenerativa Funcional

Toda la información y realizar las inscripciones.

www.liagref2023madrid.com



12^a
Reunión
Científica

La Coruña 2023

26 y 27 de mayo

PALEXCO
Palacio de Congresos
y Exposiciones
de La Coruña

www.ginep.es



Revisión de conjunto

Nueva formulación antiinflamatoria, antioxidante, analgésica y reguladora hormonal para el abordaje de la dismenorrea y el síndrome premenstrual

New anti-inflammatory, antioxidant, analgesic and hormonal regulating formulation for the treatment of dysmenorrhea and premenstrual syndrome

Gonzalez Albi M (a), Muñoz Villegas E (b), Arnáez de la Iglesia R

a Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de la Luz, Madrid.

b Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Vithas, Málaga

RESUMEN

Los trastornos ginecológicos asociados a los períodos premenstrual y menstrual son comunes y pueden tener consecuencias graves y debilitantes para una proporción de mujeres no despreciable. Su manejo a menudo involucra la prescripción de tratamientos farmacológicos y hormonales que no abarcan las afecciones de forma integral y que, en ocasiones, pueden tener efectos secundarios indeseados.

El objetivo de este trabajo es analizar la eficacia y seguridad de una nueva formulación natural compuesta por palmitoilethanalamida (PEA), polidatina, extracto de sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*) y piridoxina (vitamina B₆) como posible aproximación terapéutica para reducir los síntomas de los trastornos premenstruales.

Conclusiones: la eficacia de los activos de la formulación, unido a su buen perfil de seguridad hacen que esta combinación se postule como una posible alternativa a las terapias convencionales para reducir los síntomas principales de los trastornos premenstruales.

CORRESPONDENCIA:

GonzálezAlbi

Hospital Universitario de la Luz
Madrid

Palabras clave: Síndrome premenstrual, dismenorrea, endometriosis, ginecología, palmitoilethanalamida, PEA, polidatina, piridoxina, vitamina B₆, sauzgatillo.

ABSTRACT

Gynecological disorders associated with the premenstrual and menstrual periods are common and can have serious and debilitating consequences for a non-negligible proportion of women. Their management often involves prescribing pharmacological and hormonal treatments that do not comprehensively cover the conditions and can sometimes have unwanted side effects.

The objective of this work is to analyze the efficacy and safety of a new natural formulation composed of palmitoylethanolamide (PEA), polydatin, chasteberry extract (*Vitex agnus-castus*) and pyridoxine (vitamin B₆) as a possible therapeutic approach to reduce the symptoms of premenstrual disorders.

Conclusions: the efficacy of the active ingredients of the formulation, together with its good safety profile, make this combination a strong candidate for a possible alternative to conventional therapies to reduce the main symptoms of premenstrual disorders.

Key words: Premenstrual syndrome, dysmenorrhea, endometriosis, gynecology, palmitoylethanolamide, PEA, polydatin, pyridoxine, vitamin B₆, chasteberry.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos ginecológicos asociados al periodo premenstrual y menstrual abarcan principalmente la dismenorrea y el síndrome premenstrual (SPM), aunque exis-

ten otras formas minoritarias como el trastorno disfórico premenstrual o el agravamiento de patologías previas, como la depresión o la ansiedad.¹

La dismenorrea, o “menstruación dolorosa” (del griego: dis-: difícil, menós: mes y rhein: fluir) es una afectación común entre las mujeres en edad reproductiva con impacto significativo a nivel emocional, psicológico y funcional.¹ La prevalencia de la dismenorrea puede variar entre poblaciones de un 16% a un 91% en mujeres en edad reproductiva, y un 2 a 29 % reporta dolor intenso.² La dismenorrea se puede clasificar como primaria, que se caracteriza por un dolor abdominal durante la menstruación que no está asociado con otras enfermedades o patologías;³ o como secundaria, que se refiere a menstruaciones dolorosas debido a una patología pélvica u otra condición médica.⁴ La dismenorrea primaria es bastante frecuente en mujeres jóvenes, sobre todo en edades comprendidas entre los 16 y 25 años⁵⁻⁷ y provoca que, alrededor de un 15% de las adolescentes y mujeres de 14 a 20 años se ausenten de la escuela o el trabajo⁵⁻¹⁰.

El dolor asociado con la dismenorrea primaria es causado por la hipersecreción de prostaglandinas durante el desprendimiento del endometrio y un aumento de la contractilidad uterina.^{6,11} Las formas secundarias, sin embargo, son procesos dependientes de estrógenos y están frecuentemente asociadas a casos de endometriosis y adenomiosis.⁶ En estos casos, la inflamación causada por los mastocitos degranulantes se considera una de las principales fuentes de dolor¹².

El síndrome premenstrual (SPM) se caracteriza por síntomas repetitivos y cíclicos que ocurren en la fase lútea del ciclo menstrual normal, los cuales se pueden extender hasta el primer o segundo día de la menstruación^{13,14} y cursar con dismenorrea.^{15,16} La Sociedad Internacional de Trastornos Premenstruales reconoce más de 150 síntomas asociados al SPM¹⁴, los cuales pueden ser de tipo físico¹⁷ (p.ej. dolor abdominal, hinchazón abdominal, sensibilidad en los senos, dolor de cabeza...) y/o cambios anímicos¹⁷ (p.ej. cambios de humor, irritabilidad, ansiedad, depresión, cansancio) con una intensidad y duración variables¹⁸. (Figura 1)

Existen datos epidemiológicos diversos que coinciden en la alta prevalencia de este trastorno. Una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2014 calculó una prevalencia agrupada de SPM de 47.8%,¹⁹ mientras que otras revisiones indican que entre 80-90% de las mujeres han tenido al menos uno de los síntomas del síndrome premenstrual alguna vez en su vida.²⁰

Aunque la etiología sigue siendo incierta, está marcada por el ciclo hormonal ovárico. En la actualidad predominan tres teorías al respecto. La primera, sugiere que, puesto que las concentraciones séricas de estrógenos o progesterona son comparables en mujeres con y sin

SPM, una diferente sensibilidad a la progesterona y los progestágenos explicaría la diferencia en la intensidad de los síntomas. La segunda implica a los neurotransmisores serotonina y ácido γ-aminobutírico (GABA).²¹ Esta teoría se fundamenta en los bajos niveles de estos neurotransmisores en casos de SPM y en la respuesta positiva de algunos síntomas ante la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Por último, se han observado aumentos en los niveles de prolactina, que se han asociado a alteraciones en el eje hormonal hipotalámico-hipofisario y a las manifestaciones psicológicas del SPM.^{22,23}

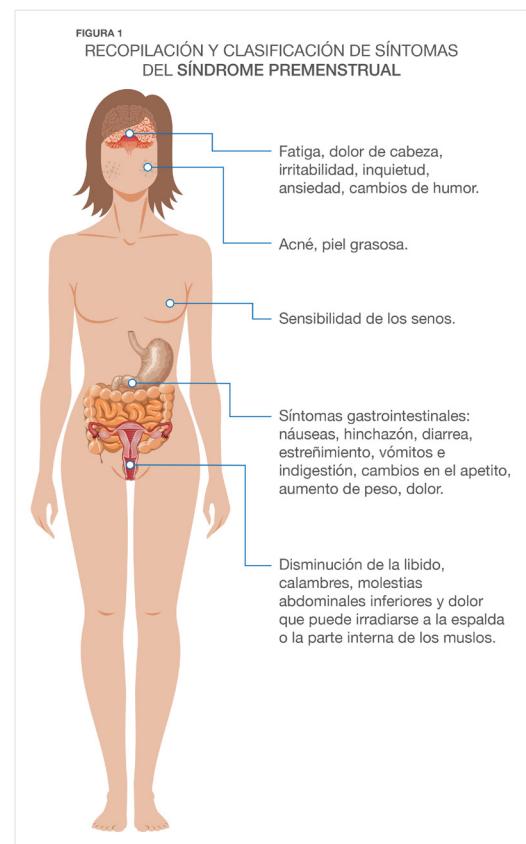


Figura 1. Clasificación de síntomas del síndrome premenstrual

Las opciones de tratamiento de la dismenorrea consisten en controlar los síntomas físicos con analgésicos y/o antiinflamatorios, y corregir anomalías neuroendocrinas mediante tratamientos hormonales orales como la progesterona, progestina, estrógeno, agonistas de la GnRH u otros tipos de anticoncepción hormonal.^{24,25} El tratamiento del SPM, además de lo mencionado, incluye aproximaciones terapéuticas para contrarrestar los síntomas depresivos o de falta de serotonina, principalmente

mediante ISRS.²⁶ No obstante, estas opciones presentan varios problemas, como su eficacia relativa (p.ej. alrededor de un 50% de las mujeres con dismenorrea no ven aliviado su dolor con AINES)²⁷, efectos adversos (p.ej. indigestión, dolores de cabeza, somnolencia o ganancia de peso^{27,28}) o que varios fármacos no son compatibles con los deseos genéticos, por ser contraceptivos o presentar riesgos para el embarazo.

Es por ello que numerosas mujeres acuden a productos botánicos y complementos alimenticios para aliviar sus síntomas. Actualmente, la evidencia sobre las alternativas naturales a los tratamientos farmacológicos es limitada. El objetivo de esta revisión es, por tanto, analizar la evidencia relacionada a una nueva formulación compuesta de extracto de sauzatillo, palmitoiletanolamida (PEA), polidatina y piridoxina que abarque esta problemática.

INGREDIENTES COMBINACIÓN DE PALMITOILETANOLAMIDA (PEA) Y POLIDATINA (PD)

Palmitoiletanolamida: Principios/Compuestos Activos y Mecanismo de acción

Este lípido está distribuido ampliamente en el organismo. Su actividad biológica principal es la de mantener la integridad de las membranas celulares, por lo que las células lo producen a demanda en respuesta a un daño celular, estrés, y, sobre todo, como consecuencia del dolor o la inflamación.²⁹ Sin embargo, diversos tipos de patologías y situaciones crónicas o recurrentes, como alteraciones inflamatorias persistentes, ejercicio, estrés y/o una edad avanzada, pueden generar un déficit sistémico de PEA, que habitualmente se puede corregir mediante la administración de PEA exógena.²⁹⁻³²

De acuerdo con estudios preclínicos, la capacidad de la PEA en la resolución de la inflamación se articula a través del control de la reactividad de los mastocitos y la microglía / astrocitos en el sistema nervioso periférico y central, respectivamente, lo que se conoce como antagonismo de lesión local de autacoides (en inglés, ALIA).³³⁻³⁵ Se sabe que el ALIA depende de la interacción de la PEA con los receptores cannabinoides tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2),^{36,37} pero también de una modulación alostérica positiva del receptor vanilloide de potencial transitorio tipo 1 (TRPV1)³⁸⁻⁴². Asimismo, la PEA es capaz de aumentar los niveles de la anandamida, un endocannabinoide endógeno con efecto analgésico, al inhibir la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), encargada de su degradación^{36,37}. Esto potencia su actividad a través de los receptores CB1, CB2 y TRPV1^{36,37,43-45}. De igual manera, la PEA es capaz de interaccionar directamente

con el receptor-α activado por el proliferador de peroxisomas⁴⁶⁻⁴⁹ (PPAR-α), y con el receptor huérfano acoplado a proteína G55 (GPR55)^{50,51}, dos mediadores con un papel central en varias vías de señalización inflamatorias y nociceptivas. (Figura 2)

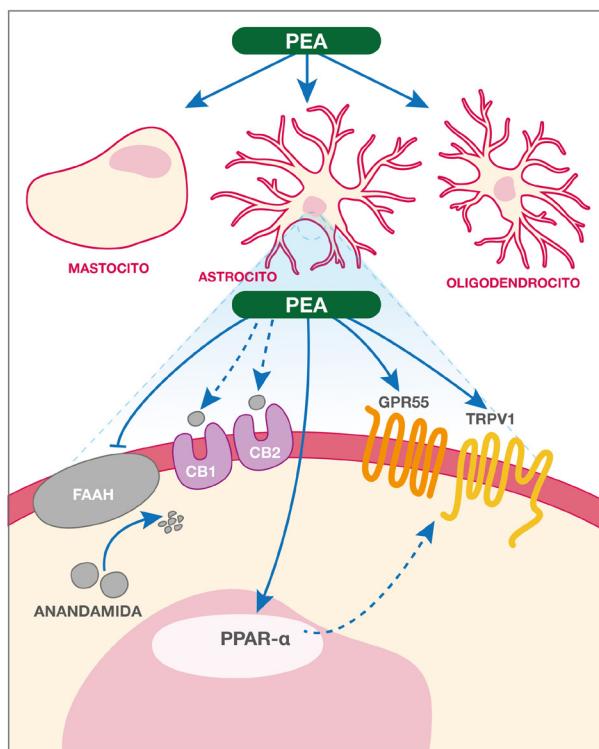


Figura 2. Vías Metabólicas y Mecanismos de acción la PEA.

La PEA modula la actividad de mastocitos, astrocitos y microglía produciendo un efecto analgésico. La PEA interacciona con diferentes receptores. De manera directa interacciona con el TRPV1, el receptor PPAR-α y con el receptor GPR55. De manera indirecta impacta en la actividad de los receptores cannabinoides (CB1 y CB2), mediante la inhibición de FAAH (enzima que degrada la anandamida, un endocannabinoide)

La PEA es una molécula altamente lipofílica de difícil absorción.⁵² Sauzcare incluye entre sus componentes Levagen+®, una formulación de PEA con la tecnología LipiSperse® (Pharmako Biotechnologies Pty Ltd., Frenchs Forest, Australia), que, mediante una combinación de tensioactivos, lípidos polares y disolventes aumenta su solubilidad en ambientes acuosos⁵³ y mejora su biodisponibilidad, lo que se traduce en concentraciones plasmáticas 1,75 veces mayores respecto a formulaciones estándar.⁵³

Palmitoletanolamida: Usos Clínicos, Evidencia y Seguridad

En el ámbito clínico, la PEA, sola o como terapia adyuvante, ha demostrado su eficacia a la hora de tratar el dolor crónico de distintas etiologías.^{54–56,58–62,54–56} Con reducciones significativas de las puntuaciones en las escalas de dolor y una ausencia de efectos adversos graves. Además, algunos presentaron una reducción el consumo de analgésicos y antiinflamatorios^{57,58} y mejores puntuaciones de calidad de vida⁵⁹. Sus efectos terapéuticos se basan, principalmente, en su capacidad para actuar sobre los procesos inflamatorios.

Varias formulaciones de PEA han mostrado efectos beneficiosos comparables al ibuprofeno en la reducción del dolor. La PEA (450 mg) administrada al inicio de episodios de cefalea tensional (N=86) demostraron ser, al menos, tan eficaces como el ibuprofeno (400 mg), proporcionando un alivio más rápido en casos de cefalea intensa. Por el contrario, la incidencia de episodios moderados fue menor en el grupo control (ibuprofeno) aunque la resolución de los episodios no fue más rápida. Asimismo, el tratamiento con PEA a medio/largo plazo en dolores musculoesqueléticos^{60,61} también ha demostrado demostrar reducir de forma más eficaz el dolor que pacientes tratados con ibuprofeno.

Aunque no existen estudios de seguridad a largo plazo, la PEA administrada por vía oral ha demostrado un robusto perfil de seguridad y tolerabilidad en múltiples estudios en adultos⁶⁴, si bien es cierto que se han reportado trastornos gastrointestinales transitorios (diarrea, dispepsia) a dosis de 600 mg/día en pacientes con fibromialgia.⁶⁵ Su metabolismo se produce a nivel celular y es independiente de las funciones hepática⁶⁶ y renal⁶⁷, por lo que no presentaría contraindicaciones conocidas para pacientes con estas funciones reducidas. Los datos preclínicos existentes tampoco indican el desarrollo de adicción o de tolerancia farmacológica.^{68–69} Además, no se han observado interacciones farmacológicas y los estudios preclínicos han demostrado que presenta baja toxicidad oral con ausencia de potencial genotóxico, cancerígeno o de sensibilización alérgica.^{64,70}

No existe suficiente evidencia acerca de los efectos que puede tener en el embarazo y la lactancia, luego se recomienda evitar su uso en estas situaciones.^{64,70}

Polidatina: Principios/Compuestos Activos y Mecanismo de acción

La polidatina (PD) es un polifenol que se obtiene principalmente de la raíz y el rizoma del *Polygonum cuspidatum* (Polygonaceae), aunque se puede encontrar en otros frutos, como uvas y cacahuetes. La PD es precursor de la

molécula de resveratrol y, al igual que ésta, es un potente antioxidante, siendo la trans-PD más antioxidante que la cis-PD y que el trans-resveratrol.⁷¹ La PD constituye una forma glicosilada de la molécula de resveratrol, lo que hace que su estructura sea más resistente a la oxidación enzimática.⁷² Además, el residuo de glucosa hace que pueda penetrar en la célula a través de un mecanismo activo utilizando portadores de glucosa, lo que, unido a una mayor solubilidad en agua, la hace más biodisponible que el resveratrol.⁷³

La actividad antioxidante de la PD hace que actúe como secuestrador de radicales libres y reduce la propagación de las especies reactivas de oxígeno.⁷¹ En esta línea, se ha demostrado que la PD es capaz de reducir la producción del óxido nítrico, y a su vez, regular los niveles de enzimas que intervienen en el metabolismo redox, como la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), la NADPH oxidasa 2 (NOX2), y la superóxido dismutasa (SOD).^{74–76} Además, posee una cierta acción estrogénica y es capaz de activar competitivamente los receptores estrogénicos^{77–79}, produciendo una reducción de los niveles de estrés oxidativo que hacen que se le atribuya cierta actividad cardioprotectora y de antiagregante plaquetario. Por otra parte, modelos *in vitro* y en animales han demostrado que la PD es capaz de modular la expresión de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-17 (IL-17)⁷³, IL-6, IL-8, IL-1β, ICAM-1, NF-κB, TGF-β1, TNF-α en modelos *in vitro*, entre otras.⁷¹

Polidatina: Usos Clínicos, Evidencia y Seguridad

Su utilidad se basa principalmente en su capacidad antiinflamatoria y su uso clínico en ginecología se ciñe a su combinación con PEA, principalmente en casos de endometriosis, una patología inflamatoria dependiente de estrógenos.

En cuanto a la seguridad, no se han reportado casos de toxicidad aguda debida a la PD o a extractos de *Polygonum cuspidatum*. En algunos casos, dosis consideradas altas (2–5 g/día) han causado problemas intestinales transitorios. Asimismo, no se conocen interacciones con otros medicamentos.^{80–82}

Combinación de palmitoletanolamida (PEA) y polidatina (PD): Usos Clínicos, Evidencia y Seguridad

Las propiedades antiinflamatorias y analgésicas de la PEA han sido combinadas con los efectos antioxidantes de la polidatina para tratar los síntomas de los trastornos premenstruales, como la dismenorrea primaria o secundaria a endometriosis.⁸³

La evidencia más reciente corresponde a un metaanálisis de 2017, donde se recogen cuatro estudios con una muestra heterogénea de pacientes con dolor derivado de

una endometriosis ($N = 92$). La administración de PEA-PD (400 mg / 40 mg) dos veces al día durante 3 meses proporciona una mejoría clínicamente relevante del dolor pélvico crónico, de la dismenorrea y, más moderadamente, de la dispareunia.^{12,84-87}

El principal estudio incluido en este metaanálisis incluyó 47 pacientes ingresadas por endometriosis, a las que se administró PEA-PD (400mg / 40 mg dos veces al día) durante 90 días. Tras 30 días, la intensidad de los síntomas del dolor crónico pélvico, la dismenorrea y la disquecia mejoraron significativamente.¹² Otro de los ensayos del metaanálisis analizó los efectos de la combinación en mujeres que padecían una endometriosis tras ser sometidas a laparoscopia. Se crearon tres grupos en los que se comparó: la asociación PEA-PD (400 mg / 40 mg, dos veces al día durante 3 meses, $n=21$), celecoxib (200 mg, un solo ciclo de dos veces al día durante 7 días, $n=20$) y placebo (durante 3 meses, $n=20$). Se observó una marcada disminución la dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico en todos los grupos. La combinación PEA-PD resultó ser significativamente más efectiva que el placebo a la hora de tratar el dolor; sin embargo, este resultado no fue tan significativo en comparación con el inhibidor de la cícloxigenasa⁸⁴.

Fuera de este metaanálisis, un ensayo aleatorizado se centró en mujeres jóvenes (16–24 años; $n=110$) que padecían dismenorrea primaria. El tratamiento con PEA-PD (400 mg /40 mg durante 10 días) se asoció a una mejora de las puntuaciones de dolor pélvico en el 98,18% de los casos, frente al 56,36% en el grupo placebo.⁸⁵

Otro estudio posterior reunió a 24 pacientes con sospecha de endometriosis y dolor pélvico severo. Se administró diariamente PEA-PD (400 mg / 40 mg) durante 90 días que se asociaron con una disminución significativa de parámetros asociados al dolor (dolor pélvico y empleo de fármacos antiinflamatorios/analgésicos), y una mejora de la calidad de vida.⁸⁶

Por último, un estudio piloto con 30 pacientes analizó una formulación de PEA-PD (400mg / 40 mg) dos veces al día durante 6 meses y la comparó con acetato de leuproreina, y etinilestradiol-dospirenona, dos tratamientos hormonales utilizados frecuentemente en esta dolencia. Estas pacientes, con deseos genéticos presentaban dolor pélvico crónico asociado a endometriosis. La intensidad de los síntomas disminuyó significativamente en los tres grupos y la combinación PEA-PD no fue inferior a ninguno de los otros dos tratamientos. Además, tras los 90 días de tratamiento con PEA-PD se produjo una mejora significativa en la calidad de vida global percibida, pero también en aspectos como el funcionamiento físico, la energía / fatiga, el dolor corporal, el bienestar emocional y la limitación de actividades diarias.⁸⁷

SUZGATILLO (VITEX AGNUS-CASTUS)

Sauzgatillo: Principios/Compuestos Activos y Mecanismo de acción

Los frutos de esta planta se han utilizado tradicionalmente en el tratamiento de trastornos del ciclo menstrual.⁸⁸ Los extractos de frutos y hojas incluyen activos como flavonoides, glucósidos iridoides, y aceites esenciales abundantes en terpenoides, que han demostrado actividad sobre el metabolismo hormonal femenino. También contienen otros componentes minoritarios, como ácidos grasos (p.ej. ácidos linoleico, oleico, palmítico o esteárico).⁸⁹⁻⁹¹

Estos activos son capaces de modular los niveles de hormonas y neurotransmisores. Se ha postulado que, la estimulación a nivel hipofisario de los receptores dopaminérgicos D2 y estrogénicos sería capaz de inhibir la síntesis y/o la liberación de prolactina. Una disminución de los niveles de prolactina conduce a un incremento de la producción de progesterona en la fase lútea del ciclo, lo que reduce la sintomatología premenstrual causada por la bajada de progesterona inmediatamente previa a la menstruación. Este efecto parece estar relacionado con los diterpenos del sauzgatillo. Del mismo modo, la apigenina (flavonoide), así como los glucósidos iridoides y triterpenos (terpenos) son capaces de actuar sobre los receptores estrogénicos ER α o ER β , lo que también produce un aumento de los niveles de progesterona y una reducción de estrógenos. Por otro lado, flavonoides como apigenina, 3-metilkaempferol, luteolina, o casticina presentan actividad débil sobre los receptores opioides δ y μ , lo que, unido a un aumento de β -endorfinas en sangre, se estima que podría justificar las propiedades analgésicas de los extractos. Finalmente, el sauzgatillo es capaz de actuar a nivel de los sistemas de neurotransmisores, modulando la actividad gabaérgica y acetilcolinérgica.^{92,93}

Sauzgatillo: Usos Clínicos, Evidencia y Seguridad

El uso de sauzgatillo está avalado por varias sociedades científicas. A nivel europeo, la Agencia Europea del Medicamento ha reconocido el uso clínico de extractos y tinturas de esta planta como producto medicinal a base de plantas para el tratamiento de síntomas menores del SPM⁹⁴. También el Instituto Federal de Medicamentos y Productos Farmacéuticos de Alemania aprobó su uso para el alivio de irregularidades del ciclo menstrual, SPM, y mastodinia con un nivel 2A de evidencia.⁸⁸ En España, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) incluye los extractos de sauzgatillo en el algoritmo terapéutico de consenso para el tratamiento de síntomas leves-moderados del SPM.^{95,96}

En cuanto a los estudios clínicos que avalan su uso, en un reciente metaanálisis tres estudios ($N = 520$) avalan la eficacia de sauzgatillo en la reducción de los síntomas del SPM, siendo la probabilidad de remisión de los mismos 2,57 veces mayor que en el grupo placebo (IC del 95%: 1,52-4,35).⁹⁰ Otras dos revisiones de estudios doble ciego^{97,98} también apoyan su eficacia a la hora de disminuir los síntomas del SPM frente a placebo (dosis efectivas de 40 mg/día) o de disminuir los niveles de prolactina (dosis efectivas de 20 mg/día), normalizando así la fase lútea. Estas revisiones demostraron además la no inferioridad del sauzgatillo frente a terapias habituales, como AINEs, anticonceptivos hormonales e ISRS a la hora de tratar los síntomas⁹⁷ del SPM.⁹²

La seguridad del sauzgatillo se describe como excelente, siendo bien tolerado y con efectos adversos poco frecuentes y leves.⁹⁹⁻¹⁰¹ Se debe seguir un principio de precaución en caso de situaciones que afecten al metabolismo de la dopamina, ya que se sabe que puede interferir con receptores dopaminérgicos.^{90,102,103} Finalmente, tampoco se aconseja su uso en caso de estar tomando anticonceptivos hormonales, o durante el embarazo y la lactancia.¹⁰¹

PIRIDOXINA (VITAMINA B6)

Piridoxina (Vitamina B6): Principios/Compuestos Activos y Mecanismo de acción

La piridoxina (vitamina B6) es un micronutriente que se estima que interviene en varios aspectos del SPM,¹⁰⁴ especialmente en los síntomas relacionados con el estado de ánimo, a través de su rol esencial como cofactor esencial de síntesis de biomoléculas,¹⁰⁵ como serotonina y dopamina.

Asimismo, se piensa que la piridoxina es capaz de producir una reducción de la dopamina a nivel local en los riñones, lo que aumentaría la excreción renal de sodio y la retención de líquidos, por lo que se cree que es capaz de actuar sobre la sensación de hinchazón, el edema, y el malestar abdominal y torácico del SPM.¹⁰⁶

Piridoxina (Vitamina B6): Usos Clínicos, Evidencia y Seguridad

La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) reconoce que esta vitamina ayuda a disminuir el cansancio y la fatiga y que contribuye al funcionamiento normal del metabolismo energético, de las funciones psicológicas y del sistema nervioso.¹⁰⁷ En el caso de los trastornos premenstruales, ensayos aleatorizados, doble ciego, han observado un efecto beneficioso significativo sobre los síntomas emocionales característicos del SPM.

En concreto, una revisión sistemática de nueve ensayos publicados que involucraron alrededor de 1000 mujeres con SPM, encontró que la vitamina B6 fue más efectiva a la hora de reducir estos síntomas que la administración de placebo, sin embargo, el alcance de estos estudios es limitado, ya que la mayoría de ellos eran pequeños y varios tenían limitaciones metodológicas.¹⁰⁸

Varios ensayos publicados a posteriori, con diversas dosis y tiempos de estudio, también indican que esta vitamina puede mejorar los síntomas del SPM. Un ensayo controlado aleatorio doble ciego ($N=94$) encontró que 80 mg/día durante tres ciclos se asociaron con reducciones estadísticamente significativas en una amplia gama de síntomas emocionales, como mal humor, irritabilidad, olvido, y, especialmente, ansiedad, pero también físicos como la sensación de hinchazón.¹⁰⁹ De forma similar, un estudio controlado doble ciego ($N=55$), que suplementó con 150 mg/día de piridoxina durante 2 meses consecutivos, reportó una mejora respecto a placebo de los síntomas autonómicos (p.ej. mareos y vómitos) y cambios de comportamiento (p.ej. bajo rendimiento y disminución de las actividades sociales).¹¹⁰ En cuanto a los beneficios sobre los síntomas de tipo emocional, un reciente ensayo cruzado, aleatorizado, doble ciego ($N=63$) donde se utilizaron 50 mg/día en el transcurso de 3 ciclos, observó una mejora en manifestaciones como depresión, irritabilidad y cansancio.¹¹¹

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo es analizar la eficacia y seguridad de una nueva formulación natural compuesta de extracto de palmitoletanolamida, polidatina, extracto de sauzgatillo y piridoxina.

Varios ensayos han demostrado la eficacia clínica de la PEA, sola o en combinación con tratamientos farmacológicos convencionales (AINEs, analgésicos, opioides, etc), en el tratamiento del dolor, principalmente neuropático y pélvico derivado de casos de endometriosis. Al contrario que las terapias convencionales, este uso no está asociado a casos de adicción ni de tolerancia farmacológica.

Estudios centrados en la coadministración de PEA y antioxidantes derivados de plantas han resaltado los efectos sinérgicos de estas moléculas. En concreto, la PD, cuya estructura es similar al resveratrol, ha demostrado una eficacia notable en diferentes trastornos premenstruales. En general, dosis de 400 mg / 40 mg de PEA-PD dos veces al día, durante al menos 3 meses, fueron capaces de reducir el dolor pélvico crónico asociado a endometriosis, una afección íntimamente asociada a cam-

bios hormonales que derivan en procesos inflamatorios, y que afecta principalmente a mujeres adolescentes y en la adultez temprana. No obstante, se han observado beneficios en períodos tan reducidos como 10 días. Estudios comparativos también indican la no inferioridad de esta combinación frente a tratamientos habituales, como celecoxib, un antiinflamatorio inhibidor de la ciclooxygenasa, o la leuproreína y la combinación etinilestradiol-dospirenona, dos tratamientos hormonales comunes en los trastornos premenstruales. En consonancia, el uso de PEA-PD se asoció con un menor consumo de antinflamatorios y analgésicos en estos estudios. Asimismo, varios de los estudios también observaron mejoría en procesos similares que cursan con dolor, como casos de dismenorrea primaria y dispareunia. Conforme a lo esperado, el uso de PEA, solo o en combinación, también se relacionó con mejores puntuaciones en cuestionarios que analizaron la calidad de vida, sueño y bienestar físico y emocional.

Estas observaciones posicionan a la combinación PEA-PD como una alternativa eficaz al tratamiento farmacológico en casos de dolor pélvico como, en el contexto de la dismenorrea y el SPM.

El uso clínico de los extractos del sauzgatillo en los trastornos premenstruales está avalado por su ampliamente probada reducción de los síntomas del SPM, tanto físicos como psicológicos. Consecuentemente, ha sido reconocido como tratamiento del SPM por instituciones médicas, a nivel europeo, por la EMA y a nivel nacional, por la SEGO.

Sus principios activos actúan bajo diferentes mecanismos de acción. Primeramente, son capaces de combatir la hiperprolactinemia que se produce durante el SPM a dosis de 20 mg de extracto seco al día, regulando así los cambios hormonales de la fase lútea y los síntomas derivados de ello (irritabilidad, cansancio, hinchazón). Por otro lado, se cree que su papel como regulador estrogénico es capaz de aliviar las molestias relacionadas con la bajada de niveles de estas hormonas (retención de líquidos, estreñimiento, dolor abdominal, cambios de humor, fatiga, etc). También se le atribuye cierta actividad analgésica por su potencial para actuar sobre receptores opioides y colinérgicos.

Existe evidencia de que la suplementación con piridoxina es capaz de ayudar a reducir síntomas físicos, psicológicos y emocionales del SPM (hinchazón, mareos, vómitos, cansancio mal humor, irritabilidad, ansiedad, depresión); no obstante, la variabilidad en cuanto a dosis utilizadas, duración de los tratamientos, así como limitaciones metodológicas, impiden extraer conclusiones firmes sobre la función de esta vitamina en los trastornos premenstruales. Dentro de esta formulación, la principal función de la piridoxina es contribuir al bienestar general durante los trastornos premenstruales. La EFSA, el princi-

pal organismo europeo de seguridad alimentaria reconoce que la piridoxina contribuye al normal funcionamiento del sistema nervioso, de las funciones psicológicas y del metabolismo energético, y que además ayuda a disminuir el cansancio y la fatiga, todos ellos factores que intervienen en dichos trastornos.

CONCLUSIÓN

Los activos evaluados en esta revisión han demostrado, a nivel individual, ser capaces de producir efectos antiinflamatorios, analgésicos y antioxidantes, además de regular los niveles de hormonas y neurotransmisores alterados durante los trastornos premenstruales. Estos procesos son capaces de actuar sobre varios de los mecanismos subyacentes que causan el dolor y otros síntomas físicos, psicológicos y emocionales en el transcurso del periodo premenstrual y producir una mejoría clínica de los síntomas y la calidad de vida de las mujeres que los padecen. Además de la eficacia, el buen perfil de seguridad de cada uno de sus componentes convierte a esta combinación en una potencial alternativa eficaz a base de componentes naturales en casos de complicaciones premenstruales donde el uso de terapias farmacológicas convencionales esté limitado o contraindicado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nagy H, Khan MA. Dysmenorrhea 2022.
2. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. Epidemiol Rev 2014;36:104–13.
3. Burnett M, Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. J Obstet Gynaecol Can 2017;39:585–95.
4. FRENCH L. Dysmenorrhea. Am Fam Physician 2005;71:285–91.
5. Garzón Rodríguez C. Efectividad analgésica del vendaje neuromuscular frente a la masoterapia local en mujeres con dismenorrea. Cuestiones de Fisioterapia: Revista Universitaria de Información e Investigación En Fisioterapia, ISSN 1135-8599, Vol 42, No 3, 2013, Págs 302-311 2013;42:302–11.
6. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. Obstetrics and Gynecology 2018;132:E249–58.
7. Nur Azurah AG, Sanci L, Moore E, Grover S. The quality of life of adolescents with menstrual problems. J Pediatr Adolesc Gynecol 2013;26:102–8.
8. Kho KA, Shields JK. Diagnosis and Management of Primary Dysmenorrhea. JAMA 2020;323:268–9.
9. Núñez-Claudel B, Cáceres-Matos R, Vázquez-Santiago S, Gil-García E. Consecuencias de la dismenorrea primaria en adolescentes y mujeres. Revi-

- sión Sistemática Exploratoria. IQual Revista de Género e Igualdad 2020;132-47.
10. FRENCH L. Dysmenorrhea. Am Fam Physician 2005;71:285-91.
 11. Itani R, Soubra L, Karout S, Rahme D, Karout L, Khojah HMJ. Primary Dysmenorrhea: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Updates. Korean J Fam Med 2022;43:101.
 12. Giugliano E, Cagnazzo E, Soave I, lo Monte G, Wenger JM, Marci R. The adjuvant use of N-palmitoylethanolamine and transpolydatin in the treatment of endometriotic pain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;168:209-13.
 13. Premenstrual syndrome and dysphoric disorder - Symptoms, diagnosis and treatment | BMJ Best Practice US n.d. <https://bestpractice.bmjjournals.com/topics/en-us/419> (accessed September 21, 2022).
 14. Ismaili E, Walsh S, O'Brien PMS, Bäckström T, Brown C, Dennerstein L, et al. Fourth consensus of the International Society for Premenstrual Disorders (ISPMED): auditable standards for diagnosis and management of premenstrual disorder. Arch Womens Ment Health 2016;19:953-8.
 15. Derman O, Kanbur NÖ, Tokur TE, Kutluk T. Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2004;116:201-6.
 16. Kitamura M, Takeda T, Koga S, Nagase S, Yaegashi N. Relationship between premenstrual symptoms and dysmenorrhea in Japanese high school students. Arch Womens Ment Health 2012;15:131-3.
 17. Schoep ME, Nieboer TE, van der Zanden M, Braat DDM, Nap AW. The impact of menstrual symptoms on everyday life: a survey among 42,879 women. Am J Obstet Gynecol 2019;220:569.e1-569.e7.
 18. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Women's Health Care: A Resource Manual. 4th ed., American College of Obstetricians and Gynecologists: Washington, DC, USA; 2014, p. 607-13.
 19. Direkvand-Moghadam A, Sayehmiri K, Delpisheh A, Satar K. Epidemiology of Premenstrual Syndrome (PMS)-A Systematic Review and Meta-Analysis Study. J Clin Diagn Res 2014;8:106.
 20. Premenstrual syndrome: a case of serotonergic dysfunction? The Premenstrual Syndromes 2007;33-8.
 21. Yonkers KA, O'Brien PS, Eriksson E. Premenstrual syndrome. Lancet 2008;371:1200-10.
 22. Smith K, Archibong AE, Ansah TA, Nayyar T. Correlation between beta-arrestin1 and prolactin levels in women with depression during premenstrual dysphoric disorder. The FASEB Journal n.d.;31:1000.7-1000.7.
 23. Shaw S, Wyatt K, Campbell J, Ernst E, Thompson-Coon J. Vitex agnus castus for premenstrual syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2018;2018.
 24. Petraglia F, Bernardi M, Lazzeri L, Perelli F, Reis FM. Dysmenorrhea and related disorders. F1000Res 2017;6.
 25. Guylaine Lefebvre, Odette Pinsonneault, Viola Antao, Amanda Black, Margaret Burnett, Kymm Feldman, et al. Primary dysmenorrhea consensus guideline. J Obstet Gynaecol Can 2005;27:1117-30.
 26. Gudipally PR, Sharma GK. Premenstrual Syndrome 2022.
 27. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2015;2015.
 28. Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2009;2009.
 29. Borrelli F, Romano B, Petrosino S, Pagano E, Capasso R, Coppola D, et al. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring lipid, is an orally effective intestinal anti-inflammatory agent. Br J Pharmacol 2015;172:142-58.
 30. Cifelli P, Ruffolo G, Ceccanti M, Cambieri C, Libonati L, Palma E, et al. Classical and Unexpected Effects of Ultra-Micronized PEA in Neuromuscular Function. Biomolecules 2022;12.
 31. Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. Int J Mol Sci 2021;22.
 32. D'aloia A, Molteni L, Gullo F, Bresciani E, Artusa V, Rizzi L, et al. Palmitoylethanolamide Modulation of Microglia Activation: Characterization of Mechanisms of Action and Implication for Its Neuroprotective Effects. Int J Mol Sci 2021;22:1-24.
 33. Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, Petrelli L, Leon A. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine. Trends Neurosci 1996;19:514-20.
 34. Facci L, Dal Toso R, Romanello S, Buriani A, Skaper SD, Leon A. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide. Proceedings of the National Academy of Sciences 1995;92:3376-80.
 35. Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. Agents and Actions 1993;39:1 1993;39:C145-7.
 36. Petrosino S, Schiano Moriello A, Verde R, Allarà M, Imperatore R, Ligresti A, et al. Palmitoyletha-

- nolamide counteracts substance P-induced mast cell activation in vitro by stimulating diacylglycerol lipase activity. *J Neuroinflammation* 2019;16.
37. di Marzo V, Melck D, Orlando P, Bisogno T, Zagoory O, Bifulco M, et al. Palmitoylethanolamide inhibits the expression of fatty acid amide hydrolase and enhances the anti-proliferative effect of anandamide in human breast cancer cells. *Biochem J* 2001;358:249–55.
 38. Petrosino S, Schiano Moriello A, Cerrato S, Fusco M, Puigdemont A, de Petrocellis L, et al. The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. *Br J Pharmacol* 2016;173:1154–62.
 39. Zygmunt PM, Ermund A, Movahed P, Andersson DA, Simonsen C, Jönsson BAG, et al. Monoacylglycerols activate TRPV1—a link between phospholipase C and TRPV1. *PLoS One* 2013;8.
 40. Ho WSV, Barrett DA, Randall MD. “Entourage” effects of N-palmitoylethanolamide and N-oleoylethanolamide on vasorelaxation to anandamide occur through TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol* 2008;155:837–46.
 41. de Petrocellis L, Davis JB, di Marzo V. Palmitoylethanolamide enhances anandamide stimulation of human vanilloid VR1 receptors. *FEBS Lett* 2001;506:253–6.
 42. Zygmunt PM, Petersson J, Andersson DA, Chuang HH, Sørgård M, di Marzo V, et al. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999;400:6743–7.
 43. Ho WSV, Barrett DA, Randall MD. “Entourage” effects of N-palmitoylethanolamide and N-oleoylethanolamide on vasorelaxation to anandamide occur through TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol* 2008;155:837–46.
 44. de Petrocellis L, Davis JB, di Marzo V. Palmitoylethanolamide enhances anandamide stimulation of human vanilloid VR1 receptors. *FEBS Lett* 2001;506:253–6.
 45. Petrosino S, Schiano Moriello A, Cerrato S, Fusco M, Puigdemont A, de Petrocellis L, et al. The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. *Br J Pharmacol* 2016;173:1154–62.
 46. Guida F, Luongo L, Boccella S, Giordano ME, Romano R, Bellini G, et al. Palmitoylethanolamide induces microglia changes associated with increased migration and phagocytic activity: involvement of the CB2 receptor. *Sci Rep* 2017;7.
 47. Ambrosino P, Soldovieri MV, de Maria M, Russo C, Tagliafata M. Functional and biochemical interaction between PPAR α receptors and TRPV1 channels: Potential role in PPAR α agonists-mediated analgesia. *Pharmacol Res* 2014;87:113–22.
 48. Ambrosino P, Soldovieri MV, Russo C, Tagliafata M. Activation and desensitization of TRPV1 channels in sensory neurons by the PPAR α agonist palmitoylethanolamide. *Br J Pharmacol* 2013;168:1430–44.
 49. Io Verme J, Fu J, Astarita G, la Rana G, Russo R, Calignano A, et al. The Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Mediates the Anti-Inflammatory Actions of Palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol* 2005;67:15–9.
 50. Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol* 2007;152:1092–101.
 51. Musella A, Freseagna D, Rizzo FR, Gentile A, Bullitta S, de Vito F, et al. A novel crosstalk within the endocannabinoid system controls GABA transmission in the striatum. *Scientific Reports* 2017;7:1 2017;7:1–8.
 52. Rankin L, Fowler CJ. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci* 2020;21:1–22.
 53. Briskey D, Mallard AR, Am, Rao a. Increased Absorption of Palmitoylethanolamide Using a Novel Dispersion Technology System (LipiSperse). *Journal of Nutraceuticals and Food Science* 2020;5.
 54. Varrassi G, Paladini A, Fusco M, Cenacchi T, Schievano C, Piroli A. Systematic Review Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis. *Pain Physician* 2016;19:11–24.
 55. Cervigni M, Nasta L, Schievano C, Lampropoulou N, Ostardo E. Micronized Palmitoylethanolamide-Polydatin Reduces the Painful Symptomatology in Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Biomed Res Int* 2019;2019.
 56. Petrosino S, Moriello AS. Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries-A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2020;21:1–25.
 57. Gatti A, Lazzari M, Gianfelice V, di Paolo A, Sabato E, Sabato AF. Palmitoylethanolamide in the

- Treatment of Chronic Pain Caused by Different Etiopathogenesis. *Pain Medicine (United States)* 2012;13:1121–30.
58. Passavanti MB, Fiore M, Sansone P, Aurilio C, Pota V, Barbarisi M, et al. The beneficial use of ultramicronized palmitoylethanolamide as add-on therapy to Tapentadol in the treatment of low back pain: A pilot study comparing prospective and retrospective observational arms. *BMC Anesthesiol* 2017;17:1–7.
59. Cocito D, Peci E, Ciaramitaro P, Merola A, Lopiano L. Short-term efficacy of ultramicronized palmitoylethanolamide in peripheral neuropathic pain. *Pain Res Treat* 2014;2014.
60. M E, None C, R DV, A M, F F. Ultra-micronized Palmitoylethanolamide Effects on Sleep-wake Rhythm and Neuropathic Pain Phenotypes in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: An Open-label, Randomized Controlled Study. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2018;17:291–8.
61. Marini I, Bartolucci ML, Bortolotti F, Gatto MR, Bonetti GA. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain* 2012;26:99–104.
62. Paladini A, Varrassi G, Bentivegna G, Carletti S, Piroli A, Coaccioli S. Palmitoylethanolamide in the Treatment of Failed Back Surgery Syndrome. *Pain Res Treat* 2017;2017.
63. Chirchiglia D, Paventi S, Seminara P, Cione E, Gallielli L. N-Palmitoyl Ethanol Amide Pharmacological Treatment in Patients With Nonsurgical Lumbar Radiculopathy. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2018;58:733–9.
64. Nestmann ER. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): lack of toxicity and genotoxic potential. *Food Sci Nutr* 2017;5:292.
65. Schweiger V, Martini A, Bellamoli P, Donadello K, Schievano C, Balzo GD, et al. Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA) as Add-on Treatment in Fibromyalgia Syndrome (FMS): Retrospective Observational Study on 407 Patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2019;18:326–33.
66. Annunziata C, Lama A, Pirozzi C, Cavaliere G, Trinchese G, di Guida F, et al. Palmitoylethanolamide counteracts hepatic metabolic inflexibility modulating mitochondrial function and efficiency in diet-induced obese mice. *FASEB J* 2020;34:350–64.
67. di Paola R, Impellizzeri D, Mondello P, Velardi E, Aloisi C, Cappellani A, et al. Palmitoylethanolamide reduces early renal dysfunction and injury caused by experimental ischemia and reperfusion in mice. *Shock* 2012;38:356–66.
68. Parsons LH, Hurd YL. Endocannabinoid signaling in reward and addiction. *Nat Rev Neurosci* 2015;16:579.
69. di Cesare Mannelli L, Corti F, Micheli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Delay of Morphine Tolerance by Palmitoylethanolamide. *Biomed Res Int* 2015;2015.
70. Deshmukh NS, Gumaste S, Subah S, Bogoda NO. Palmitoylethanolamide: Prenatal Developmental Toxicity Study in Rats. *Int J Toxicol* 2021;40:161–70.
71. Du QH, Peng C, Zhang H. Polydatin: A review of pharmacology and pharmacokinetics. [Http://DxDiOrg/103109/138802092013792849](http://DxDiOrg/103109/138802092013792849) 2013;51:1347–54.
72. Fabris S, Momo F, Ravagnan G, Stevanato R. Antioxidant properties of resveratrol and piceid on lipid peroxidation in micelles and monolamellar liposomes. *Biophys Chem* 2008;135:76–83.
73. Lanzilli G, Cottarelli A, Nicotera G, Guida S, Ravagnan G, Fuggetta MP. Anti-inflammatory Effect of Resveratrol and Polydatin by In Vitro IL-17 Modulation. *Inflammation* 2011 35:1 2011;35:240–8.
74. Protective effect of polydatin against ischemia/reperfusion injury in rat heart - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425301/> (accessed October 3, 2022).
75. Wang W, Lai Z, Wu Z, Wang Y, Wang Z. Evaluation of Nitric Oxide Scavenging and Nitric Oxide Synthases Expression of Resveratrol and Polydatin. Proceedings of the 2021 10th International Conference on Applied Science, Engineering and Technology (ICASET 2021) 2021;204:11–5.
76. de Maria S, Scognamiglio I, Lombardi A, Amodio N, Caraglia M, Cartenì M, et al. Polydatin, a natural precursor of resveratrol, induces cell cycle arrest and differentiation of human colorectal Caco-2 cell. *J Transl Med* 2013;11:264.
77. Du QH, Peng C, Zhang H. Polydatin: A review of pharmacology and pharmacokinetics. [Http://DxDiOrg/103109/138802092013792849](http://DxDiOrg/103109/138802092013792849) 2013;51:1347–54.
78. Robb EL, Stuart JA. The stilbenes resveratrol, pterostilbene and piceid affect growth and stress resistance in mammalian cells via a mechanism requiring estrogen receptor beta and the induction of Mn-superoxide dismutase. *Phytochemistry* 2014;98:164–73.
79. Ma Y, Gong X, Mo Y, Wu S. Polydatin inhibits the oxidative stress-induced proliferation of vascu-

- lar smooth muscle cells by activating the eNOS/SIRT1 pathway. *Int J Mol Med* 2016;37:1652–60.
80. Zhang H, Yu CH, Jiang YP, Peng C, He K, Tang JY, et al. Protective Effects of Polydatin from *Polygonum cuspidatum* against Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury in Mice. *PLoS One* 2012;7:e46574.
 81. Xing WW, Wu JZ, Jia M, Du J, Zhang H, Qin LP. Effects of polydatin from *Polygonum cuspidatum* on lipid profile in hyperlipidemic rabbits. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2009;63:457–62.
 82. Karami A, Fakhri S, Kooshki L, Khan H. Polydatin: Pharmacological Mechanisms, Therapeutic Targets, Biological Activities, and Health Benefits. *Molecules* 2022;27.
 83. Indraccolo U, Indraccolo SR, Mignini F. Micronized palmitoylethanolamide/trans-polydatin treatment of endometriosis-related pain: a meta-analysis. *Ann Ist Super Sanita* 2017;53:125–34.
 84. Cobellis L, Castaldi MA, Giordano V, Trabucco E, de Franciscis P, Torella M, et al. Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;158:82–6.
 85. Tartaglia E, Armentano M, Giugliano B, Sena T, Giuliano P, Loffredo C, et al. Effectiveness of the Association N-Palmitoylethanolamine and Transpolydatin in the Treatment of Primary Dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28:447–50.
 86. lo Monte G, Soave I. [Administration of micronized palmitoylethanolamide (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain in women affected by endometriosis: preliminary results] - PubMed. *Minerva Ginecol* 2013;65:453–63.
 87. Loi ES, Pontis A, Cofelice V, Pirarba S, Fais MF, Daniilidis A, et al. Effect of ultramicronized-palmitoylethanolamide and co-micronized palmitoylethanolamide/polydatin on chronic pelvic pain and quality of life in endometriosis patients: An open-label pilot study. *Int J Womens Health* 2019;11:443.
 88. Blumenthal M. German Federal Institute for Drugs and Medical Devices. Commission E. *Herbal Medicine: expanded Commission E monographs*. 1st ed. Newton, Mass.: Integrative Medicine Communications; 2000.
 89. Zhelev I, Petkova Z, Kostova I, Damyanova S, Stoyanova A, Dimitrova-Dyulgerova I, et al. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oil of Fruits from *Vitex agnus-castus* L., Growing in Two Regions in Bulgaria. *Plants* 2022;11:896.
 90. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*)—pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003;10:348–57.
 91. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine* 2000;7:373–81.
 92. Souto EB, Durazzo A, Nazhand A, Lucarini M, Zaccardelli M, Souto SB, et al. *Vitex agnus-castus* L.: Main Features and Nutraceutical Perspectives. *Forests* 2020, Vol 11, Page 761 2020;11:761.
 93. Khalilzadeh E, Saiah GV, Hasannejad H, Ghaderi A, Ghaderi S, Hamidian G, et al. Antinociceptive effects, acute toxicity and chemical composition of *Vitex agnus-castus* essential oil. *Avicenna J*

- Phytomed 2015;5:218.
94. Agni casti fructus | European Medicines Agency n.d. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/agni-casti-fructus> (accessed September 21, 2022).
 95. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Síndrome premenstrual. Documento de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) 2006.
 96. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Dysmenorrhea in adolescence. Protocolos SEGO. Prog Obstet Ginecol 2014;57:481–5.
 97. Niroumand MC, Heydarpour F, Farzaei MH. Pharmacological and Therapeutic Effects of Vitex agnus-castus L.: A Review. Pharmacogn Rev 2018;12:103–14.
 98. van Die MD, Burger H, Teede H, Bone K. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. Planta Med 2013;79:562–75.
 99. di Pierro FPR. Premenstrual syndrome: Controlled clinical trial with a fast acting form of a highly standardized extract of Vitex agnus castus. Giornale Italiano Di Ostetricia e Ginecologia 2009;31:153–7.
 100. van Die MD, Burger H, Teede H, Bone K. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. Planta Med 2013;79:562–75.
 101. Medicines Agency E. Assessment report on Vitex agnus-castus L., fructus Final n.d.
 102. Kilicdag EB, Tarim E, Bagis T, Erkanli S, Aslan E, Ozsahin K, et al. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2004;85:292–3.
 103. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of Agnus castus: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. Exp Clin Endocrinol 1994;102:448–54.
 104. Ebrahimi E, Motlagh SK, Nemati S, Tavakoli Z. Effects of Magnesium and Vitamin B6 on the Severity of Premenstrual Syndrome Symptoms. J Caring Sci 2012;1:183.
 105. Bendich A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. J Am Coll Nutr 2000;19:3–12.
 106. Ebrahimi E, Motlagh SK, Nemati S, Tavakoli Z. Effects of Magnesium and Vitamin B6 on the Severity of Premenstrual Syndrome Symptoms. J Caring Sci 2012;1:183.
 107. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin B6 [...] pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010;8.
 108. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'brien PMS. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. BMJ 1999;318:1375–81.
 109. Kashanian M, Mazinani R, Jalalmanesh S. Pyridoxine (vitamin B6) therapy for premenstrual syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2007;96:43–4.
 110. Kendall KE, Schnurr PP. The effects of vitamin B6 supplementation on premenstrual symptoms. Obstetrics and Gynecology 1987;70:145–9.
 111. Doll H, Brown S, Thurston A, Vessey M. Pyridoxine (vitamin B6) and the premenstrual syndrome: a randomized crossover trial - PubMed. J R Coll Gen Pract 1989;39:364–8.



cumlaude
lab:

INNOVACIÓN
EMOLIENTE



Producto
sanitario



LUBRIPIÙ ÓVULOS



COMPLEJO EMOLIENTE
DE ORIGEN VEGETAL



ÁCIDO HIALURÓNICO



TRIACONTANYL PVP

Hidratación vaginal
con ácido hialurónico
y complejo emoliente

CUMLADE LAB: TU NUEVA PERSPECTIVA FEMENINA

Caso Clínico

Enfermedad de Mondor de la mama. A propósito de un caso

Mondor's disease of the breast. Case report

Labrado Luzón P, Gago Gago I, Martín Bermejo N, Escribano Tórtola J J

Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid)

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 42 años que acude a urgencias por mastalgia derecha y notar un trayecto de bultos en la misma mama, sin fiebre ni signos de eritema ni aumento de temperatura local. Con la anamnesis, la exploración física, la ecografía mamaria y la mamografía se llegó al diagnóstico de la enfermedad de Mondor.

Palabras clave: Mastalgia. Enfermedad de Mondor. Ecografía mamaria.

ABSTRACT

The case is about a 42-year-old woman who goes to the emergency because has breast pain and has noticed some lumps in the same breast. The patient had no fever and the breast had no erythema or local temperature increase. Through careful anamnesis, physical examination, breast ultrasound and mammography, the patient is diagnosed with Mondor's disease.

Key words: Mastalgia. Mondor's disease. Breast ultrasound.

CORRESPONDENCIA:

Patricia Labrado Luzón

Avenida Orellana, s/n. 28911, Leganés, Madrid
Servicio de Obstetricia y Ginecología del
Hospital Universitario Severo Ochoa
patricia.labrado@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La patología mamaria constituye una entidad muy frecuente de consulta en los servicios de urgencias de ginecología. Se debe diferenciar entre una patología aguda o crónica, si se trata de un proceso infeccioso o no, si requiere pruebas complementarias y orientar hacia una patología benigna o maligna. Todo ello se basa en la anamnesis y en la exploración física (1).

La mastalgia es el motivo de consulta más frecuente relacionado con la mama, siendo el 20-25% de los motivos de consulta de la mujer que acude a los servicios sanitarios, con una prevalencia de hasta un 66% en la población de mujeres trabajadoras (1).

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 42 años que acude al servicio de urgencias de ginecología del Hospital Universitario Severo Ochoa por dolor en mama derecha desde hace 3 días. Además, refiere autopalpación de bultos en la misma mama. No refiere secreciones ni signos flogóticos, ni antecedentes de traumatismos previos. Para las molestias había precisado la toma vía oral de ibuprofeno con mejoría clínica posterior.

Como antecedentes médicos personales destaca esofagitis eosinofílica e hipotiroidismo, y como antecedentes quirúrgicos refiere la intervención de un fibroadenoma en la mama izquierda hace 5 años. La paciente no tiene antecedentes familiares de cáncer ginecológico y no es fumadora.

En cuanto a sus antecedentes ginecológicos y obstétricos no refiere datos significativos. Ha tenido dos partos eutópicos hace 3 y 5 años y actualmente sin lactancia materna.

A su llegada a la urgencia la paciente se encuentra afebril y con buen estado general.

La paciente aporta una mamografía realizada en un centro privado de hace un año, informada como BIRADS 2.

En la exploración mamaria realizada se objetivan unas mamas densas y asimétricas a expensas de leve aumento de tamaño de mama derecha que refiere la paciente como constitucional. No se visualizan alteraciones en piel ni en complejo areola-pezón en ambas mamas. No presenta telorreia ni telorragia bilateral. En la mama derecha se palpa un cordón tubular desde cuadrante superior-externo hasta cuadrante inferior-interno, no doloroso a la palpación, sin signos flogóticos y sin evidenciarse nódulos ni masas. En la mama izquierda no se palpan nódulos ni otras alteraciones. Se completa la exploración con la palpación bilateral de las zonas axilares y supra e infraclaviculares sin evidenciarse adenopatías a esos niveles.

Ante la sospecha diagnóstica de la enfermedad de Mondor se solicita una ecografía y mamografía, se pautan antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno vía oral cada 8 horas y se da una cita de control en consulta de ginecología.

La paciente acude al servicio de radiología para realizarse una mamografía y una ecografía. ¿Cuándo acude, el mismo día urgente? ¿otro?

El informe de la mamografía reporta una densidad heterogénea ligeramente asimétrica a favor de cuadrante superior-externo de mama derecha y cambios postquirúrgicos en mama izquierda. No se visualizan nódulos dominantes, áreas de distorsión ni microcalcificaciones agrupadas sospechosas de malignidad.

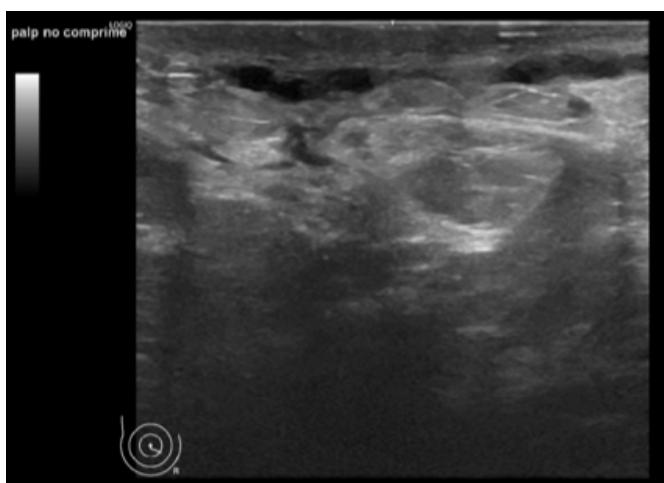


Figura 1. Ecografía mamaria derecha

La ecografía de mama revela la persistencia de cordón palpable que se extiende desde el cuadrante superior-externo de mama derecha hasta unión de cuadrantes internos y hacia el pezón. Coinciendo con cordón palpable se visualiza estructura anecoica dilatada de trayecto tortuoso, no compresible, sin detectarse flujo en su interior, compatible con trombosis venosa superficial. Las venas subclavia y yugular derechas son permeables y compresibles [Figura 1].

Dado los hallazgos compatibles con trombosis venosa superficial en mama derecha (enfermedad de Mondor) se recomienda seguimiento clínico y control con ecografía derecha en 3-6 meses, catalogándose como BIRADS 3 (hallazgos probablemente benignos).

La paciente acudió a consulta de ginecología para un control clínico un mes después del diagnóstico. No presentaba sintomatología y las lesiones en la mama habían desaparecido por completo, con resolución del cuadro clínico. Se solicitó una ecografía de mama de control en dos meses. ¿Sabemos el resultado?

DISCUSIÓN

La enfermedad de Mondor es una patología rara de la mama, con muy pocos casos, unos 400, descritos en la literatura (2).

La etiología de esta entidad no está clara. Los casos descritos se han asociado en un 45% de causa idiopática, 20% iatrogénicos (incluyendo terapia hormonal, cirugía de la pared torácica o radiación), 22% traumatismos (incluyendo actividad física excesiva y sujetador apretado) y 5% asociado a cáncer de mama (3). Por esta última relación es recomendable realizar una prueba de imagen como mamografía o ecografía de mama, siendo la ecografía mamaria de elección cuando se sospeche esta entidad (2-4).

Se produce una tromboflebitis de las venas superficiales, en la mayoría de casos se trata de la vena epigástrica superior, originando así un cordón fibroso y palpable. Aparece la clásica triada de Virchow caracterizada por estasis venosa, hipercoagulabilidad y disfunción endotelial (2).

Epidemiológicamente es más frecuente en mujeres entre los 30 y los 60 años (2,4).

Los hallazgos ecográficos revelarán una estructura tubular, anecoica o hipoeocoica, no comprensible y con ausencia de flujo, como se ha descrito en nuestro caso. La mamografía no aportará datos concluyentes y la resonancia magnética no está indicada (2,3).

En cuanto al diagnóstico diferencial se debe tener en cuenta la tromboflebitis migrans, la enfermedad de

Buerger, la enfermedad de Behçet, la arteritis de células gigantes y la poliarteritis nodosa. Además, se debe considerar otro tipo de patología mamaria como mastitis, absceso mamario o cáncer de mama inflamatorio (2,3).

Al tratarse de una patología benigna el manejo debe ser sintomático con calor local y antiinflamatorios no esteroideos. El uso de heparina de bajo peso molecular o aspirina es controvertido y no se recomienda su uso en ausencia de alteraciones de la coagulación. Se resuelve clínicamente a las cuatro-ocho semanas (2,4). Se ha descrito un pequeño porcentaje de casos con desarrollo de una trombosis venosa profunda (2).

Por último, se debe considerar que esta patología también se ha descrito en el pene y en las axilas, con una fisiopatología similar (2).

BIBLIOGRAFIA

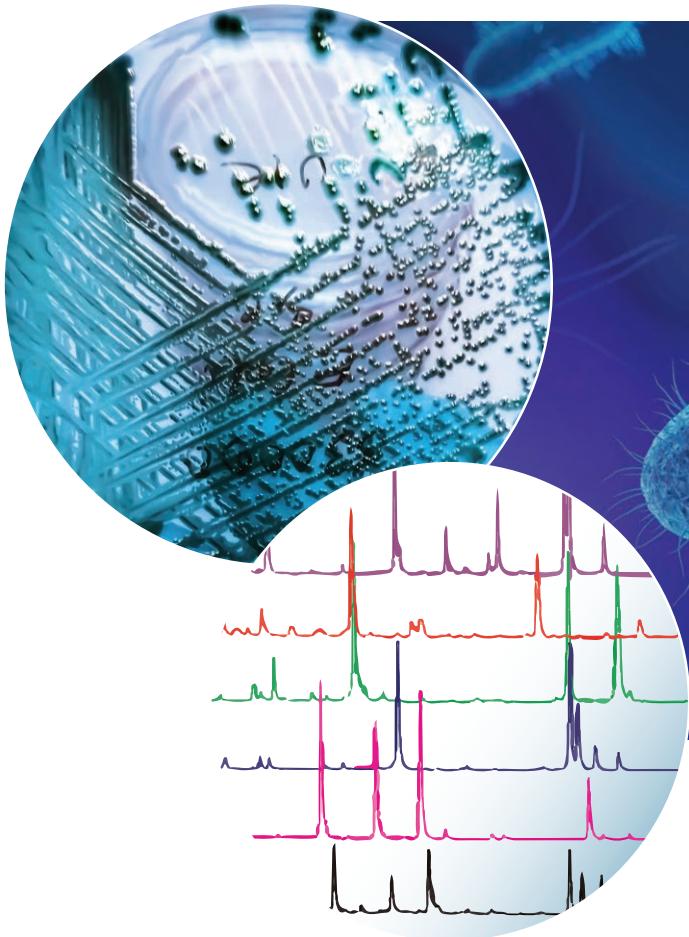
1. Prats de Puig M, Font Sastre V. La paciente sintomática: motivos de consulta en atención primaria. Medicina Integral. Elsevier. 2001 Diciembre; 38(11). Páginas 437-453.
2. Rountree KM, Barazi H, Aulick NF. Mondor Disease. 2022 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30855866.
3. Amano M, Shimizu T. Mondor's Disease: A Review of the Literature. Intern Med. 2018 Sep 15;57(18):2607-2612. doi: 10.2169/internalmedicine.0495-17. Epub 2018 May 18. PMID: 29780120; PMCID: PMC6191595.
4. Yamaguchi T. Mondor disease of the breast. Cleve Clin J Med. 2022 Jul 1;89(7):371-372. doi: 10.3949/ccjm.89a.21097. PMID: 35777840.

INMUNOTERAPIA BACTERIANA



AUTOVACUNA BACTERIANA SUBLINGUAL

100% cepas bacterianas aisladas de la muestra del paciente



INDICADO
PARA PROFILAXIS Y TRATAMIENTO
ESPECÍFICO E INDIVIDUALIZADO DE
INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO¹

El poder de la espectrometría de masas para la microbiología

Para la identificación de las muestras ITAI pharma utiliza un sistema de espectrometría de masas MALDI-TOF con experiencia microbiológica integrada.²

El sistema es sólido, eficiente y preciso.^{3,4}

2. Rychert J, et Al. J Clin Microbiol, 2013;51(7):2225

3. Branda J.A, et Al. Diagn Microbiol Infect Dis, 2014;78(2):129

4. Mitchell J.E ASM 2015, POSTER 1510



AUTOVACUNA BACTERIANA SUBLINGUAL

100% cepas bacterianas aisladas de la muestra del paciente



PAUTA DE ADMINISTRACIÓN RECOMENDADA

SUBLINGUAL

Aplicación fácil, rápida y uniforme

PRESENTACIÓN

2 viales - Spray



Vía Sublingual
10⁹ UFC / ml
11 ml / vial

POSOLOGÍA

2 pulverizaciones diarias bajo la lengua



INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN

Diario



Dos pulverizaciones
en una misma toma
(0,1ml+ 0,1 ml)



DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

14 SEMANAS

7 Semanas / Vial

PRIMERAS 7 SEMANAS

1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7

Primer vial

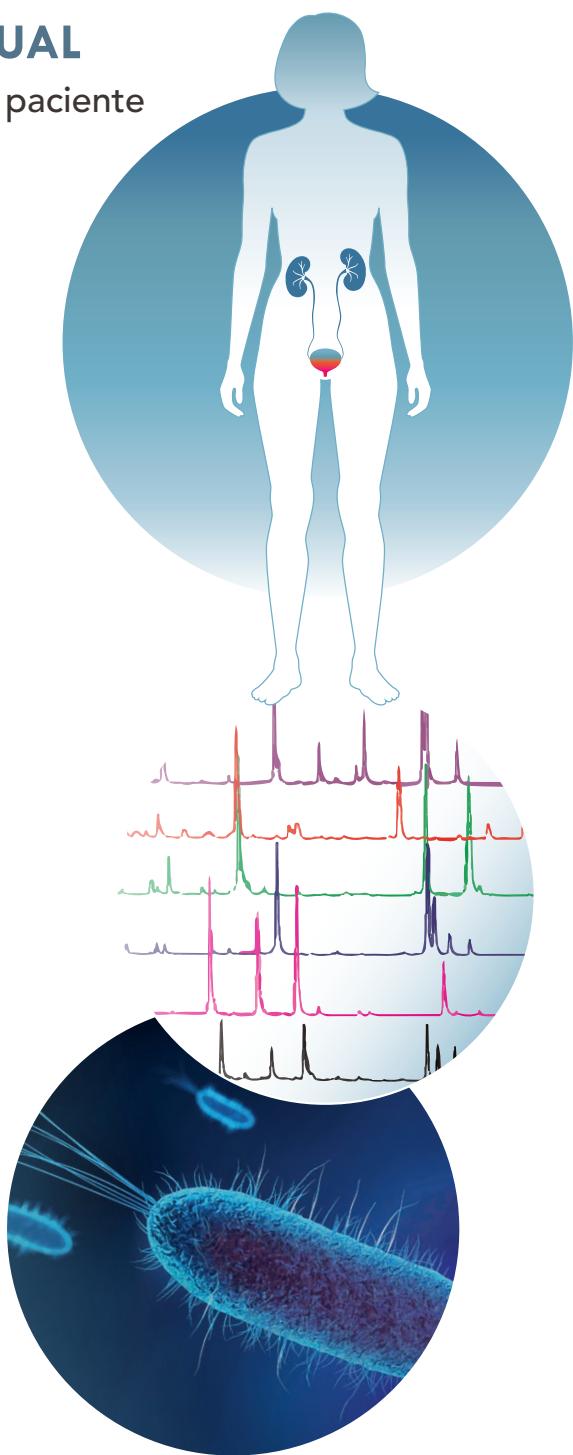


RESTANTES 7 SEMANAS

8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14



Segundo vial



Las autovacunas se pueden usar de forma rutinaria no solo en el tratamiento, sino también en la prevención de las infecciones urinarias.⁵

5. J Clin Pathol R es doi:
10.3978/j.issn.2095-6959.2021

Caso Clínico

Enfermedad de Injerto contra el huésped, impacto en la sexualidad

Graft-versus-host disease, impact on sexuality

Gutiérrez García LE, Fernández Mederos A, Carballo Rastrilla S, Jurado López AR, Martín Martínez AI

FEA del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil.
Las Palmas de Gran Canaria. Coordinadora del Grupo GEES AEEM

RESUMEN

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es una complicación como resultado de la respuesta inmunitaria tras un trasplante alogénico de médula ósea. Afecta a diferentes órganos incluido los genitales. Sus manifestaciones a nivel vulvovaginal pueden ser variadas, desde la sensación de escozor y sequedad hasta la aparición de estenosis vaginal, con el consecuente impacto negativo en la sexualidad y en la calidad de vida de las pacientes. Con el objetivo de evitar las complicaciones, los diferentes estudios recomiendan realizar una búsqueda activa de esta patológica en todas las mujeres que se han sometido a un trasplante de médula ósea independientemente de su clínica. Presentamos un caso clínico de EICH vulvovaginal con diagnóstico tardío.

Palabras claves: Enfermedad de injerto contra el huésped, genitales, vaginal, salud sexual, calidad de vida.

ABSTRACT

Graft-versus-host disease (GVHD) is a complication resulting from the immune response following allogeneic bone marrow transplantation. It affects different

organs including the genitalia. Its manifestations at the vulvovaginal level can be varied, from the sensation of itching and dryness to the appearance of vaginal stenosis, with the consequent negative impact on the sexuality and quality of life of patients. In order to avoid complications, different studies recommend an active search for this pathology in all women who have undergone bone marrow transplantation, regardless of their clinical condition. We present a clinical case of vulvovaginal GVHD with delayed diagnosis.

Key words: Graft-versus-host disease, genitals, vaginal, sexual health, quality of life.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es debida a una respuesta inmunitaria tras un trasplante alogénico de médula ósea, en la que la médula donada no reconoce al receptor y provoca una destrucción de los tejidos^{1,2}. La piel es el órgano más comúnmente afectado, pero también existen lesiones a nivel ocular, pulmonar, tracto gastrointestinal y genital 1-3. Por lo general las manifestaciones aparecen dentro del primer año tras el trasplante². Sin embargo, siendo una complicación común y una de las principales causas de morbilidad, con un gran impacto negativo en la sexualidad y en la calidad de vida de los y las pacientes que se someten a un trasplante hematopoyético, se encuentra infradiagnosticada 2-4. En el caso concreto de la EICH vulvovaginal el retraso del diagnóstico se debe a diferentes motivos, como la existencia de signos secundarios a hipoesplenismo que pueden llevar al error diagnóstico, el desconocimiento de esta patología por parte de los profesionales de la sanidad y la inadecuada comunicación entre el profesional y

CORRESPONDENCIA:

Luisa Esther Gutiérrez García
habbibagut@hotmail.com

la paciente. El personal sanitario no pregunta por la salud sexual, y las mujeres no consultan por vergüenza, por miedo a ser juzgadas o por normalización de su situación^{1,4}. No obstante, la evidencia científica indica que una identificación temprana permite iniciar el tratamiento de forma precoz, lo que puede reducir los síntomas y las complicaciones a largo plazo⁵. Presentamos un caso clínico de EICH vulvovaginal con diagnóstico tardío.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 50 años caucásica, con antecedentes personales de cáncer de mama derecha, pT1cN0M0, detectado en el año 2017. Se llevó a cabo una tumorectomía y de forma complementaria tratamiento con radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia con tamoxifeno hasta la actualidad. En el año 2019 se diagnostica de leucemia mieloide aguda. Realizando un trasplante alogénico de médula ósea, siendo su hermano el donante, y recibiendo quimioterapia. Durante el primer año del trasplante sufre la complicación de EICH a nivel cutáneo. En la actualidad no presenta otras enfermedades de interés. Ha tenido un parto eutóxico hace 18 años, no refiere hábitos tóxicos. Desde el año 2017 se encuentra en amenorrea secundaria a los tratamientos complementarios recibidos. Convive con una pareja varón desde hace 30 años. Es remitida a la consulta de sexología clínica hospitalaria, para valoración por imposibilidad de la realización de una exploración ginecológica y por trastorno del interés sexual femenino. La paciente refiere que desde el diagnóstico del cáncer de mama no ha iniciado las relaciones sexuales con o sin penetración, considera que tiene una buena relación de pareja, sin embargo, está preocupada por su bajo deseo sexual y por la imposibilidad de la introducción de un espéculo. A la exploración no presenta vulvodinia, se visualiza disminución del trofismo a nivel del introito y fusión de los labios menores. Durante la exploración digital con un único dedo, detectamos un acortamiento vaginal. A continuación, colocamos un especulo de pequeño tamaño siendo imposible su apertura completa por una estenosis parcial vaginal secundaria a sinequias profundas a nivel cervical. La paciente durante esta maniobra refiere una escala de dolor EVA 10. Ante los hallazgos, se decide realizar un manejo global. Por un lado, llevamos a cabo el consejo sexual, dando pautas para mejorar el deseo sexual, hablamos de los mitos y las ideas erróneas entorno a la sexualidad, explicamos las causas fisiológicas del síndrome genitourinario y como repercuten los tratamientos y el estado de hipoestrogenismo en su salud vaginal. A su vez, informamos sobre el EICH genital y cómo influye el dolor en el deseo sexual y en el desarrollo de la ansiedad

anticipatoria. Durante la intervención, realizamos terapia cognitivo conductual y ofrecemos recomendaciones para mejorar la comunicación con su pareja. Pautamos tratamiento con hidratantes vaginales, masaje perineal y terapia manual mediante la utilización de un dílido de pequeño calibre. Consideramos en este caso la necesidad de remitir a la Unidad Específica de Suelo Pélvico para una valoración multidisciplinar, donde se confirman los hallazgos y se indica como tratamiento complementario 3 sesiones de radiofrecuencia. Durante su evolución la paciente ha mejorado considerablemente, consiguiendo aumentar el calibre del dílido sin presentar dificultad para su introducción, siendo el EVA de 0. A su vez refiere mejoría del deseo sexual y de su satisfacción.

DISCUSIÓN

La enfermedad de injerto contra huésped (EICH) es debida a una respuesta inmunitaria tras un trasplante alogénico de médula ósea. En una revisión sistemática publicada en el año 2019 encuentran que la prevalencia osciló entre el 24.9% y el 69%². Sin embargo, en un estudio más reciente, Ten Hagen y col. indican que la prevalencia varió según los estudios analizados entre un 5.9% y un 88%. Esta variabilidad se podría explicar porque la mayoría de los estudios son retrospectivos y heterogéneos¹. No obstante, en todas las publicaciones se está de acuerdo en afirmar que se trata de una patología común subestimada. Sus manifestaciones pueden aparecer tanto en la etapa adulta como en la pediátrica⁶, fluctuando con períodos de remisión y recaída o progresión^{5,7}. Se trata de una enfermedad que afecta a diferentes órganos. Los lugares más frecuentemente involucrados son la piel, la zona ocular, el tracto gastrointestinal y los pulmones. Sin embargo, en un porcentaje no despreciable existe implicación de los genitales². Spinelli y col. tras analizar 213 mujeres encontraron EICH genital en el 24.9%. Las manifestaciones suelen aparecer dentro del primer año después del trasplante. Pero, en aproximadamente un 10% de los casos las manifestaciones son tardías. De hecho, en el caso del EICH genital se puede retrasar la detección especialmente en pacientes asintomáticas y sexualmente inactivas como en el presente caso. En el EICH genital los signos y síntomas son variadas². Novaes y col. encuentran que en el 68% de los casos, los síntomas afectan únicamente a la vulva, mientras que en el 26% se afectan tanto la vulva como la vagina siendo las quejas más comunes la sequedad vulvar (80%) y la dispareunia, (50%)². Cizek, tras estudiar a 302 pacientes sometidas a trasplante de médula ósea en edad pediátrica y adultas jóvenes, publican que entre los hallazgos vulvares encuentran mayor frecuencia adherencias interlabiales y del capuchón del clítoris (89%), pérdida de la arquitectura de los labios menores o del capuchón

del clítoris (42%), y erosiones o fisuras de la piel (37%).⁶ Novaes también observa aumento de sensibilidad vulvar y a nivel vaginal sinequias, disminución de la elasticidad y acortamiento del canal, hallazgos que dificultan o imposibilitan la visualización completa del cérvix como en nuestro caso². El diagnóstico principalmente es clínico, mediante la anamnesis dirigida realizando preguntas directas sobre la sequedad vaginal, el dolor durante el coito y la satisfacción sexual, acompañado de una exploración ginecológica⁹. Sólo en un pequeño porcentaje de casos se requerirá una biopsia para llegar al diagnóstico^{1,10}. La exploración se comienza con la inspección cuidadosa de la vulva, el periné, la región perianal, los labios menores y mayores. A su vez, se explorará la sensibilidad con un hisopo. El examen vaginal se debe realizar con un solo dedo para determinar la posible presencia de sinequias y valorar la existencia de dolor durante la exploración, seguido de la introducción de un espéculo para evaluar la mucosa vaginal y el cérvix². En la revisión de Ten Hagen, recoge las escalas publicadas con el objetivo clasificar a las pacientes dependiendo de los síntomas que presentan¹ (tabla 1). Según la localización y el grado de compromiso, se puntuará de menor a mayor grado del 0 al 3. De acuerdo con el resultado la afectación genital se clasificará en leve, moderado o grave². En el estudio de Spinelli y col encuentran que en el 66% la afectación era mínima, en el 22% moderada y en un 12% grave⁸. En nuestro caso, aplicando estas escalas, clasificamos el EICH como grave, por la detección de la fusión de los labios y las sinequias vaginales.

Atendiendo al manejo terapéutico se destaca la prevención donde se incluyen, los lubricantes, los hidratantes vaginales y vulvares, los estrógenos locales, el propionato de clobetasol al 0.05% o tracrolimus al 0.1% junto con el uso de dilatadores, con el objetivo de prevenir la formación de sinequias y estenosis vaginal^{1,2}. La cirugía quedará reservada a situaciones graves para liberar adherencias y restaurar la anatomía recomendando posteriormente el uso de estrógenos. En nuestro equipo,

optamos por un tratamiento multidisciplinar donde incluimos la terapia sexológica, el uso de hidratantes, lubricantes, terapia manual y radiofrecuencia dado los antecedentes personales de cáncer de mama de nuestra paciente en tratamiento actual con hormonoterapia. Los estudios han demostrado que la vigilancia para la identificación temprana del EICH genital, permite iniciar el tratamiento de forma precoz, lo que reduce las complicaciones a largo plazo^{1,5}.

Tabla 1. Clasificación EICH genital¹

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Instituto Nacional de Salud	Sin señales	Signos leves; paciente sin síntomas.	Signos moderados; paciente con síntomas y/o molestias en el examen.	Signos graves con o sin síntomas.
Spinelli ⁸		Eritema general y edema de la vulvar; eritema de mucosa y glándulas del vestíbulo vulvar; eritema alrededor de la abertura de las glándulas vestibulares	Hallazgos de grado 1 más erosiones de las superficies mucosas de la vulva; fisuras en pliegues vulvares.	Hallazgos de grado 2, más aglutinación del capuchón del clítoris; estenosis del introito; sinequias vaginales; hematocolpos o cierre vaginal completo; fascitis o espasticidad del cabestrillo del elevador.
Stratton ¹¹		Enrojecimiento vulvar; dolor al palpar los labios; pequeñas áreas de denudación vulvar.	Extensas áreas de denudación vulvar con o sin leucoqueratosis y estenosis del introito.	Adherencias vaginales o cierre vaginal completo.

CONCLUSIÓN

El EICH genital es una patología de alta prevalencia, pero infradiagnosticada. Consideramos fundamental que las pacientes reciban información sobre este tipo de enfermedad antes de la realización del trasplante. De la misma manera, recomendamos la búsqueda de forma sistemática en todas las pacientes que han sido sometidas a un trasplante de médula ósea, independientemente de su edad o de su sintomatología, esto facilitará la detección y el tratamiento precoz, fundamentales para reducir las complicaciones y mejorar la calidad de vida y la salud sexual de las mujeres afectadas.

Agradecimientos. Al Grupo para el estudio de la Salud Sexual de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (GESS-AEEM).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ten Hagen PL, Bowe C, Dains JE. Early detection of vulvovaginal Graft versus host disease: An integrative review. *J Adv Pract Oncol.* 2021;12(7):725-737.
2. Novaes Machado AM, Hemerschlak N, Rodrigues M, De Azevedo Piccinato C, Podgaec S, Queiroz Mauad LM. Female genital tract chronic graft versus host disease: A narrative review. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2019; 41(1):69-75.
3. Sharon R, Hymes MD, amin M, Alousi, MDB, Edward W,own, MD, MHScc. Grafts-versus-host disease: Part I. Pathogenesis and clinical manifestations of Graft-versus host disease. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66(4):515-534.
4. Jacobson M, Wong J, LiA, Wolfman WL. Vulvovaginal graft versus host disease: A review. *Climacteric.* 2019; 22(6): 603-609.
5. Van Dam N, Zelker R, Radiano R, Kadmon I, Bogorichin B, Kamenetsky YF. Vulvar and Vaginal Graft versus Host Disease: A Healthcare Clinic Initiative. *Asia Pac J Oncol Nurs.* 2017;4(2):116-119.
6. Cizek SM, El Bietar J, Rubinstein J, Dandoy C, Wallace GH, Nelson A, Hoefgen HR. Pediatric and young adult vulvovaginal graft versus host disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019; 25(12):2408-2415.
7. Scrivani C, Merideth MA, Klepac Pulanic T, Pavletic S, Childs RW, Hsieh MM, Stratton P. Early diagnosis of labial fusion in women after allogeneic hematopoietic cell transplant enables outpatient treatment. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2017; 21(2):157-160.
8. Spinelli S, Chiodi S, Costantini S, Van Lint MT, Raiola AM, Battista Ravera G, Bacigalupo A. Female genital tract graft versus host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Haematologica.* 2003; 88(10):1163-1168.
9. Carpenter P.A. How I conduct a comprehensive chronic graft versus host disease assessment. *Blood.* 2011; 118(10):2679-2687.
10. Da Silva Lara LA, de Andrade JM, Mauad LMQ, Ferrarese SR, Marana HRC, Tiezzi DG, de Sá Rosa e Silva ACJ. Genital manifestation of graft vs host disease: a series of case reports. *Journal of Sexual Medicine.* 2010;7(9):3216-3225.
11. Stratton P, Turner ML, Chids R, Barrett J, Bishop M, Wayne AS, Pavletic S. Vulvovaginal chronic graft versus host disease with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Obstet Gynecol.* 2007;110(5):1041-1049.

Caso Clínico

Diagnóstico intraoperatorio de malformación uterina con gestación ectópica accidentada

Intraoperative diagnosis of uterine malformation with accidental ectopic pregnancy

De Miguel Sánchez V, Fraga Blanco P, Boullón Batalla N, Morales Arca M, Macia Cortiñas M

Servicio de Ginecología y Obstetricia.. Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela

RESUMEN

Las malformaciones uterinas son el resultado de la falta de desarrollo o fusión de los conductos de Müller, y/o por alteraciones en la reabsorción del tabique intermulleriano, durante el desarrollo embriológico. Un hemiútero con cuerno rudimentario contralateral, se produce tras el desarrollo completo de un conducto de Müller y una falta del desarrollo y fusión de su conducto contralateral. Su presentación clínica es muy heterogénea, destacando un gran abanico de sintomatología ginecológica y de resultados obstétricos desfavorables, como la gestación ectópica. El presente artículo aporta un diagnóstico laparoscópico de malformación uterina, no conocida previamente, compatible con hemiútero derecho con cuerno rudimentario no comunicante izquierdo, en contexto de gestación ectópica accidentada. Afortunadamente la gestación ectópica tuvo lugar en la trompa ipsilateral del hemiútero y no en el cuerno rudimentario, implantación que hubiese tenido consecuencias en la morbi-mortalidad materna.

Palabras clave: Malformación uterina, Hemiútero, Cuerno rudimentario, Embarazo ectópico.

ABSTRACT

Uterine malformations are the result of the lack of development or fusion of the Müllerian ducts or by alterations in the resorption of the inter-Müllerian septum, during embryological development. A hemi-uterus with rudimentary cavity occurs after the complete development of a Müllerian duct and a lack of development and fusion of its contralateral duct. Its clinical presentation is very heterogeneous, highlighting a wide range of gynecological symptoms and unfavorable obstetric results, such as ectopic pregnancy.

This article provides a laparoscopic diagnosis of a previously unknown uterine malformation, compatible with a right hemi-uterus with a non-communicating rudimentary cavity, in the context of an accidental ectopic pregnancy. Fortunately, the ectopic pregnancy took place in the ipsilateral hemi-uterine tube and not in the rudimentary horn, implantation that would have had consequences on maternal morbidity and mortality.

CORRESPONDENCIA:

Virginia de Miguel Sánchez
vdemiguel.sanchez@gmail.com

Keywords: Congenital uterine anomalies, Hemi-uterus, Rudimentary Horn, ectopic pregnancy

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas uterinas son el resultado de la falta del desarrollo, fusión de los conductos de Müller, o bien por alteraciones en la reabsorción del tabique intermulleriano. (1,2). Su prevalencia en

población general se estima en torno al 3-5% (1,3,4). A pesar de ser entidades benignas, tienen un gran impacto en la salud reproductiva de la mujer (1).

Estas malformaciones pueden cursar de forma asintomática, o presentar sintomatología ginecológica (algia pélvica, amenorreas, hematocolpos, hematometra, esterilidad e infertilidad), así como resultados obstétricos desfavorables (embarazo ectópico, aborto espontáneo, rotura uterina, parto pretérmino, anomalías de la inserción placentaria, crecimiento intraútero restringido, alteración estética fetal, y aumento de la tasa de cesáreas) (1,3,4). La tasa de fertilidad de las mujeres con malformaciones uterinas congénitas depende de la gravedad de la afectación (2).

Adicionalmente se pueden asociar con otras anomalías congénitas, como malformaciones del tracto urinario, músculo esquelético y de la pared abdominal. La más frecuente es la agenesia renal, que afecta hasta el 30% de las pacientes con anomalías de los conductos de Müller (3-5).

En el presente trabajo, se expone con el consentimiento de la paciente, un caso clínico con diagnóstico intraoperatorio de un hemiútero con gestación ectópica derecha ipsilateral accidentada y cuerno rudimentario izquierdo no comunicante.

CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años sin antecedentes médicos ni quirúrgicos y con seguimiento en la unidad de reproducción humana, por esterilidad primaria de un año y 5 meses de evolución.

Tras el estudio básico de esterilidad, sin incluir la salpingografía por edad de la paciente, se identificó una baja reserva ovárica (recuento de 3 folículos antrales y hormona antimulleriana 0,59ng/ml). El estudio ecográfico mostró características normales, con una imagen compatible con mioma subseroso pediculado izquierdo. Programada ya la fecundación in Vitro, la pareja consiguió una gestación espontánea. Con una amenorrea de 6 semanas, acudieron a urgencias por metrorragia del primer trimestre, hemodinámicamente estable, sin fiebre. La exploración abdominal reveló datos de peritonismo, y la cérvico-vaginal evidenció un cérvix de nulípara con restos hemáticos en vagina y sagrado activo procedente de cavidad.

Hallazgos ecográficos: Útero en ante de 70x33mm con endometrio de 7,5mm y gestación tubárica derecha (22x23mm sin evidenciarse embrión en su interior), con hemoperitoneo leve en Douglas. No se observó líquido libre peri hepático ni periesplénico. Hemoglobina de 13,2 g/dl.

Tras la información a la paciente y obtenido su consentimiento, se realizó una laparoscopia diagnóstico-terapéutica. Se confirmó la existencia de una gestación ectópica tubárica-cornual derecha accidentada, observando perforación de la trompa en su porción ístmica con hemoperitoneo leve. Así mismo, se diagnosticó un hemiútero derecho con un cuerno rudimentario izquierdo, en principio no comunicante, con un anejo izquierdo de aspecto normal (Figura 1A - B)

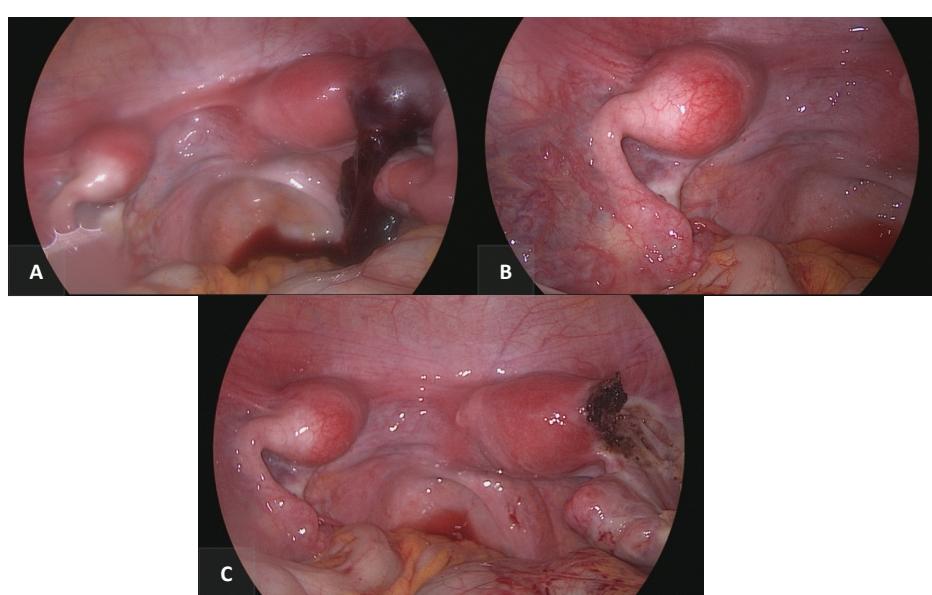


Figura 1. A. Útero de morfología tubular, unicorn con evidencia de gestación ectópica ístmica-cornual ipsilateral con perforación caudal a nivel de la porción ístmica de la trompa derecha. Hemoperitoneo leve. Ovario derecho de aspecto normal. B. Cuerno rudimentario, a priori, no comunicante respecto al hemiútero, con anejo izquierdo de aspecto normal. C. Salpingectomía derecha con exéresis de porción cornual derecha.

Se realizó salpinguectomía derecha y exéresis de porción cornual derecha, sin incidencias (Figura 1C).

La paciente presentó buena evolución en el tiempo postquirúrgico inmediato, se administró la gamma globulina anti D (Rh negativo) y se dio el alta hospitalaria. Durante el control postquirúrgico, al mes de la intervención, se exploró detenidamente por vía ecográfica del área anexial izquierda y el cuerno rudimentario izquierdo para valorar su funcionalidad, no pudiendo confirmar bien la presencia o ausencia de endometrio en su interior. Por ello, se solicitó una resonancia abdomino-pélvica, informando de hemiútero derecho con cuerno rudimentario izquierdo no comunicante y funcionante por la presencia de endometrio en su interior (Figura 2 A-B), descartando además anomalías renoureterales asociadas.

del desarrollo ovárico, aunque el ovario del lado correspondiente al cuerno rudimentario, puede estar ectópico o incluso ausente en casos infrecuentes (2). En este caso, el anexo izquierdo era macroscópicamente normal.

Merece mención destacar que las mujeres con hemiútero presentan mayor riesgo de malformaciones reno-urológicas asociadas, respecto a otro tipo de malformaciones uterinas y cuando coexisten cuernos rudimentarios funcionales no comunicantes, pueden experimentar dismenorreas primarias por hematómetras y riesgo aumentado de padecer endometriosis. Sin embargo, hasta en un 40% de estas mujeres, permanecen asintomáticas como así confirmó la anamnesis en nuestra paciente(2,4,5,7). No obstante, se solicitó una resonancia abdomino-pélvica que demostró el carácter funcional

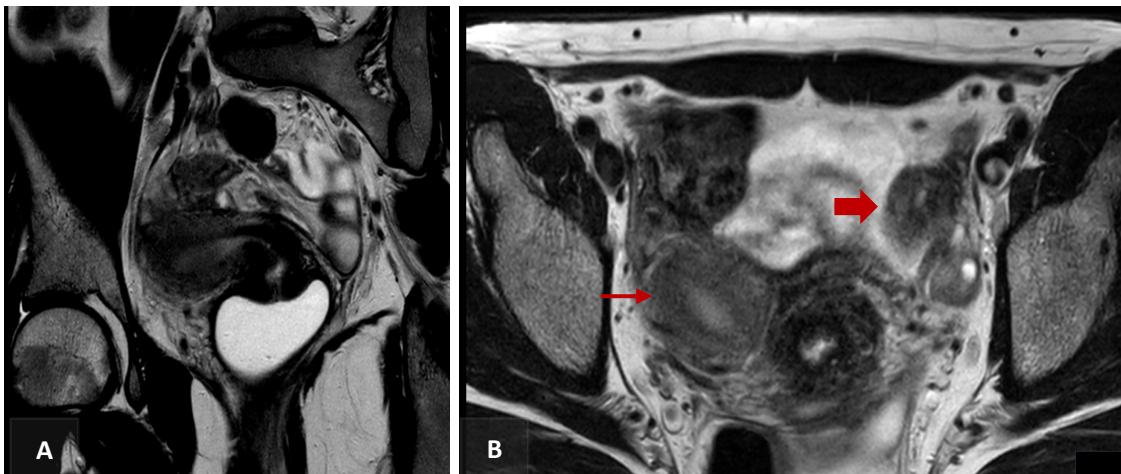


Figura 2. Resonancia abdomino-pélvica. **A.** Corte longitudinal de hemiútero con secuencia potenciada en T2. **B.** Corte transverso con hemiútero (flecha fina) y cuerno rudimentario no comunicante (flecha gruesa), donde se evidencia endometrio fino en su interior.

DISCUSIÓN

El hemiútero representa el 4% de todas las anomalías uterinas y tiene una incidencia en población general del 0,1% (2,6). Se produce tras el desarrollo completo de un conducto de Müller y una falta del desarrollo y fusión de su conducto contralateral. La presencia de un cuerno rudimentario contralateral está sujeto al grado del desarrollo de dicho conducto de Müller afecto, existiendo cuando este es incompleto. En el 84% de las mujeres con hemiútero presentan un cuerno contralateral rudimentario, y la mayoría estos casos, contienen una cavidad endometrial funcional (3,6,6-8), como era el caso de la paciente que exponemos en este trabajo.

Por lo general, el hemiútero tiene una cavidad endometrial funcional y no existe compromiso

del cuerno rudimentario y descartó otras anomalías congénitas reno-urológicas asociadas.

Según el sistema de clasificación European Society of Human Reproduction and Embryology y la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESHRE/ESGE), actualizado en 2013 (3,4,9,10), la anomalía genital que presenta nuestra paciente se clasificaría como U4aC0V0: U4a (hemiútero con cuerno rudimentario contralateral no comunicante y con cavidad rudimentaria funcional), C0: cervix único y V0: vagina normal).

La implantación del blastocisto, puede realizarse en ambas cavidades, siempre que el cuerno rudimentario sea funcional, considerando en ese caso, la migración intraperitoneal de espermatozoides u ovocitos fecundados (11). Según el lugar de anidación se observan

diferentes resultados obstétricos. Si la implantación tiene lugar en el cuerno rudimentario, ya se considera “per se” una gestación ectópica. Su principal complicación es la rotura del cuerno rudimentario, debido al adelgazamiento miometrial, que mayoritariamente se produce entre las 10 y 16 semanas (alcanzando una tasa de rotura entre 80%- 90% en segundo trimestre) y consecuentemente, la hemorragia intraperitoneal (12,13). Solo el 14% de las pacientes, se diagnostican antes de que aparezcan síntomas (8). Afortunadamente en el caso que se presenta, no hubo que lamentar dicha complicación, dado que la gestación ectópica tuvo lugar en la trompa del hemiútero y no en el cuerno rudimentario. El diagnóstico precoz de este tipo de anomalía mulleriana es importante para evitar dicha complicación. Gracias a los actuales avances tanto diagnósticos como terapéuticos se ha permitido disminuir la mortalidad materna secundaria al shock hemorrágico del 23% al 0,5% (5,11).

Los resultados reproductivos de las mujeres con hemiúteros, son pobres, pues la tasa de aborto espontáneo es del 24,3% en primer trimestre y del 9,7% en segundo trimestre, siendo la tasa de recién nacidos vivos de solo el 29,2% y de prematuridad del 44% (8).

Hemos considerado relevante presentar este caso clínico, dada la escasa incidencia de este tipo de anomalías uterinas y además asociadas con una gestación ectópica.

BIBLIOGRAFÍA

1. López CB, Águeda JMP, Nicolau BG. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Diagnóstico ecográfico de las malformaciones uterinas y anomalías del tracto genital inferior. Prog Obstet Ginecol 2021;64:94-105
2. Hosseinirad H, Yadegari P, Falahieh FM, Shahrestanaki JK, Karimi B, Afsharzadeh N, Sadeghi Y. The impact of congenital uterine abnormalities on pregnancy and fertility: a literature review. JBRA Assist Reprod. 2021 Oct 4;25(4):608-616.
3. Monacci F, Lanfredini N, Zandri S, Strigini F, Luchi C, Giannini A, Simoncini T. Diagnosis and laparoscopic management of a 5-week ectopic pregnancy in a rudimentary uterine horn: A case report. Case Rep Womens Health. 2018 Nov 15;21:e00088.
4. Laufer MR, DeCherney AH. Congenital uterine anomalies: Clinical manifestations and diagnosis. Uptodate.Oct 2022
5. Blancafort C, Graupera B, Pascual MÀ, Hereter L, Browne JL, Cusidó MT. Diagnosis and laparoscopic management of a rudimentary horn pregnancy: Role of three-dimensional ultrasound: 3D-US in rudimentary horn pregnancy. J Clin Ultrasound. febrero de 2017;45(2):112-5.
6. Kumari S, Gupta P, Jyoti, Sharma P. A rare case of pregnancy in the rudimentary horn of unicornuate uterus (on table diagnosis): a case report. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 26 de febrero de 2019;8(3):1190-2.
7. Mavrellos D, Sawyer E, Helmy S, Holland TK, Ben-Nagi J, Jurkovic D. Ultrasound diagnosis of ectopic pregnancy in the non-communicating horn of a unicornuate uterus (cornual pregnancy). Ultrasound Obstet Gynecol. 31 de agosto de 2007;30(5):765-70.
8. Li X, Peng P, Liu X, Chen W, Liu J, Yang J, et al. The pregnancy outcomes of patients with rudimentary uterine horn: A 30-year experience. Laganà AS, editor. PLOS ONE. 25 de enero de 2019;14(1):e0210788.
9. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Gynecol Surg. agosto de 2013;10(3):199-212.
10. Venkatesh M, Awal SS. Hemiuterus with functional non-communicating horn in a young female. Egypt J Radiol Nucl Med. 17 de mayo de 2021;52(1):127.
11. Ueda M, Ota K, Takahashi T, Suzuki S, Suzuki D, Kyozuka H, et al. Successful pregnancy and term delivery after treatment of unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn pregnancy with local methotrexate injection followed by laparoscopic resection: a case report and literature review. BMC Pregnancy Childbirth. diciembre de 2021;21(1):715.
12. Dhanawat J, Pape J, Stuhlmann-Laeisz C, Maass N, Freytag D, Gitas G, et al. Ectopic pregnancy in noncommunicating horn of unicornuate uterus: 3D-ultrasound and primary laparoscopic management. Clin Case Rep [Internet]. mayo de 2021 [citado 17 de enero de 2022];9(5).
13. Kamal S, Roy P. A study of complications in case of unicornuate uterus with rudimentary horn. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 25 de mayo de 2017;6(6):2607-10.

TRIBUNA HUMANÍSTICA

ASPECTOS DE ÁMBITO OBSTÉTRICO Y GINECOLÓGICO EN EL LAZARILLO DE TORMES

ASPECTS OF THE OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL FIELD IN LAZARILLO DE TORMES

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es realizar una aproximación a la situación obstétrica y ginecológica de la época, a partir de textos extraídos de *El Lazarillo de Tormes*. Previamente se realiza una contextualización literaria e histórica de la obra.

Palabras clave: Literatura española siglo XVI, Medicina Renacentista, Toco ginecología en el siglo XVI, El Lazarillo de Tormes, Mal de madre

ABSTRACT

The objective of the work is to make an approximation to the obstetric and gynecological situation of the time, based on texts taken from *El Lazarillo de Tormes*. First, a literary and historical contextualization is made.

Keywords: Spanish literature, 16th century, Renaissance Medicine, performed gynecology in the 16th century, *El Lazarillo de Tormes*, Mal de madre

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una contextualización literaria e histórica de *El Lazarillo de Tormes*, una de las obras fundamentales de la literatura española de mediados del siglo XVI, para posteriormente realizar un acercamiento a la situación obstétrica y ginecológica de la época a partir del comentario de algunos textos extraídos de la obra. Se ha utilizado como material de trabajo base para este estudio, la edición de *El Lazarillo de Tormes* realizada por Francisco Rico (reimpresión de 2005).¹

CONTEXTUALIZACIÓN LITERARIA E HISTÓRICA DEL LAZARILLO DE TORMES

La vida de Lazarillo de Tormes y de sus fortunas y adversidades es, sin lugar a dudas, uno de los textos fundamentales de la literatura española del siglo XVI. Y, sin embargo, a día de hoy, son varios los misterios que todavía rodean a la obra. En primer lugar, el de su autoría. Existen muchas especulaciones al respecto, pero sigue faltando una prueba definitiva. Se publicó anónima, lo cual no era extraño en la época para obras piadosas y de entretenimiento, al menos hasta que el *Catálogo de libros* de 1559, dictase normas bastante estrictas contra este tipo de impresos. Por otra parte, el libro, aunque en su momento se entendiese como tal, va más allá de una simple sucesión de peripecias divertidas del protagonista para entretenimiento del lector. Se puede intuir una crítica feroz de la sociedad española de la época, especialmente centrada en tres aspectos: la mendicidad, la hidalguía y sobre todo en la Iglesia, el clero y sus comportamientos, a veces poco edificantes. Por lo tanto, firmar una obra de estas características era, lógicamente, una temeridad para el autor.

¹ *Lazarillo de Tormes*. Edición de Francisco Rico (18^a Ed), Madrid, Cátedra, Letras Hispánicas, 2005

Lo que sí parece claro, a partir del análisis del texto, es que el creador del *Lazarillo* sería una persona muy culta, gran prosista, con experiencia en la redacción de cartas, con ideas reformistas, muy crítico con la Iglesia y la nobleza, y vinculado de alguna manera con la corte de Carlos V.

Así, de entre los muchos candidatos a haber sido el autor del *Lazarillo* cabe citar los nombres de los hermanos Valdés, el fraile jerónimo fray Juan de Ortega, el escritor Sebastián de Horozco, el escritor toledano Cervantes de Salazar e incluso se ha propuesto el nombre de Fernando de Rojas. En el año 2010, la paleógrafa Mercedes Agulló descubrió en unos papeles de Diego Hurtado de Mendoza, una frase que daba a entender la estrecha relación entre el autor y *El Lazarillo de Tormes* que, aunque no se ha podido demostrar totalmente, lo acerca posiblemente, a su autoría.²

Al margen del debate sobre el creador del *Lazarillo*, su anonimato debe ser considerado como un recurso estilístico más, uno de los muchos que se utilizaron en la construcción de la obra. En cierto sentido, y en ausencia de autor conocido, lo que se pretendía es que fuera el mismo personaje quien contase sus desdichas en una especie de ficción autobiográfica que, en su momento, curiosamente, fue tomada como un testimonio verdadero, escrito por un Lázaro de Tormes real, que a veces dice la verdad y a veces miente.³

Otro aspecto que nos resulta aún hoy desconocido es el de la fecha exacta de la primera edición. Se conocen cuatro ediciones de 1554 (Burgos, Medina del Campo, Alcalá y Amberes) (Figura 1), lo que demuestra el interés de los impresores y del público de la época por la obra.

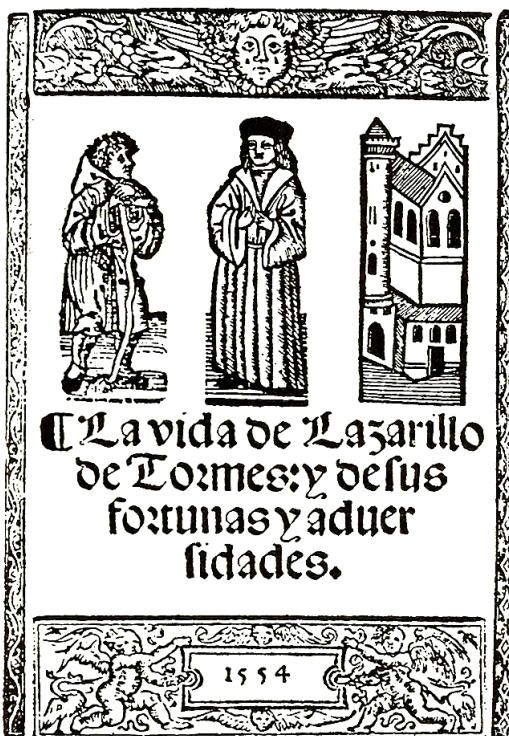


Figura 1. Portada de la edición de Burgos (1554)

Los cuatro textos presentan numerosas variantes entre ellos, con lo que se puede afirmar que existirían al menos una o dos ediciones anteriores perdidas, posiblemente publicadas entre 1550 y 1553 de las que derivarían todas ellas.

Igualmente es dudosa la fecha en la que pudo componerse la obra. El autor aporta unos datos básicos de la realidad para encajar la cronología interna del mundo evocado⁴. Las referencias históricas en el *Lazarillo* son básicamente dos: se nos

2 AGULLÓ, Mercedes, "A vueltas con el autor del *Lazarillo*", Madrid: Calambur, 2010

3 RICO, Francisco, "Problemas del *Lazarillo*", Madrid, Cátedra, 1987, p. 189

4 CARRASCO, Félix, "Inicios de la picaresca, *El Lazarillo de Tormes*", en La novela española en el siglo XVI, Madrid, Iberoamérica, 2001. p. 229.

dice que el padre del protagonista muere en la expedición de los Gelves cuando él tiene ocho años; más tarde, cuando ya está casado con la criada del Arcipreste de San Salvador, se habla de las cortes celebradas en Toledo. El problema está en que hubo dos expediciones: una en 1510 y otra en 1520 e igualmente se celebraron dos sesiones de cortes: en 1525 y en 1538-39.

Lo que sí parece claro es que el ambiente social que refleja *El Lazarillo* se corresponde, en gran medida, con el de la década de 1540-1550. Por otro lado, parece extraño que un libro que los impresores compiten por imprimir en 1554 estuviese sin publicarse desde 1525 o 1530. Por ello cobra sentido la opción de que la obra fuese redactada alrededor de 1550 poco antes de su impresión. Un Lázaro que terminase su relato hacia 1539 quedaba lo bastante cercano en el tiempo para ser una figura próxima al lector, pero a su vez alejaba suficientemente a los personajes que aparecen en la obra de la realidad como para que alguien tuviese la intención de identificar en ellos a algún toledano de carne y hueso de mediados de siglo.

Lo primero que llama la atención del lector al aproximarse al texto es que está escrito con la estructura de una carta-relato, género muy común durante el Renacimiento para narrar hechos protagonizados por personajes ilustres o heroicos que, en esta ocasión, irónicamente, es utilizada para que el propio Lázaro, un personaje de baja extracción social, informe de cierto “caso” sobre el que le pide cuentas un destinatario cuya identidad desconocemos (se alude a él como “vuestra merced”). Lo sorprendente y curioso es que el protagonista sea capaz de escribir una carta de estas características con tal maestría, hasta tal punto que, como señala Stanislav Zimic, si estuviésemos ante un autor real, este texto lo erigiría en uno de los más brillantes escritores de la literatura española renacentista⁵. Cómo y cuándo adquiere el protagonista esta capacidad de narrar es uno más de esos “silencios” de Lázaro a los que aludía Claudio Guillén.⁶

Pero Lázaro prefiere contestar a la solicitud que se le hace relatando de forma extensa y auto justificativa su propia vida. Tras una breve explicación de sus orígenes y niñez, describe cómo fue su paso de un amo a otro —nueve en total, aunque se dé más importancia a los tres primeros-, en un proceso que muestra su “ascenso social” hasta lo que él llama “la cumbre de toda buena fortuna”. De paso, utiliza la narración como un instrumento para intentar limpiar su honor y el de su mujer, a la que se acusa de ser concubina de su último amo, el Arcipreste de San Salvador. De este modo, la supuesta culminación de la fortuna de Lázaro no tendría nada de ejemplar: a menudo los clérigos que se amancebaban con sus criadas ocultaban esta situación casándolas con alguno de los hombres que tenían a sus órdenes, a lo que estos accedían a cambio de los favores y el dinero que le ofrecía su señor.

Por otro lado, el orgullo con el que Lázaro alardea de su buena fortuna a través de su adquirido oficio de pregonero no está en modo alguno justificado. Aunque fuera una actividad muy provechosa, según se deduce de las ordenanzas municipales de aquella época, la profesión de pregonero era considerada deshonrosa. Aunque esto no parece importarle al protagonista que, tal y como aprendió estando al servicio del escudero, sabe que la honra es algo inútil si no ayuda a llenar el estómago de quien la posee.

El Lazarillo de Tormes es claramente una novela de protagonista; esto quiere decir que toda la acción de la obra gira en torno a un personaje principal y sus peripecias. Ahora bien, junto a Lázaro desfilan por la obra una amplia muestra de personajes representativos de la España del siglo XVI que nos ofrecen una imagen descarnada de la realidad española de la época. Frente a la visión idílica del mundo que nos aportan ciertos géneros literarios de gran éxito todavía a mediados de siglo -como la novela pastoril, bizantina o morisca-, la narración de tipo picaresco nos pone ante unos personajes, cuya historia particular es un dramático y crudo documento social.

No queremos decir con esto que se deba considerar al *Lazarillo* una novela picaresca como tal. Ese título posiblemente esté reservado, como iniciador del ciclo, para el Guzmán de Alfarache de Mateo Alemán (1599), pero sí reconocemos que es un claro antecedente del mismo por la cantidad de coincidencias y de rasgos que se darán, muchos de ellos acentuados, en las grandes novelas picarescas posteriores del siglo XVII.

5 ZIMIC, Stanislav, “Apuntes sobre la estructura paródica y satírica del Lazarillo de Tormes”, Pamplona, Universidad de Navarra, 2000, p. 19.

6 GUILLÉN, Claudio, “El primer siglo de oro”, Barcelona, Cátedra, 1988, p. 72.

COMENTARIOS SOBRE LOS TEXTOS DE ÁMBITO OBSTÉTRICO Y GINECOLÓGICO

En la España de principios del siglo XVI, existía una medicina bifronte o jánica⁷ pues miraba todavía a la Edad Media (Galenismo modernizado). Los cuidados médicos estaban a cargo de Licenciados y Doctores, de los médicos y cirujanos de ciudades o villas, de los cirujanos autorizados por el Protomedicato, y de sanadores, como los cirujanos barberos, y las comadres o madrinas⁸. También existían hospitalares. Sin embargo, existía una “medicina popular”, empírica, creencial y supersticiosa⁹, preferentemente a cargo de mujeres de edad, que por lo general ni sabían leer ni escribir¹⁰, y a las que la población, mayoritariamente inmersa en un mundo de superstición¹¹, les concedía unos poderes superiores a los que podía ofrecer la ciencia médica, que de hecho no solía resultar muy eficaz. Las gentes demandaban una solución a sus problemas de salud, y al carecer de recursos económicos, acudían a las curanderas y curanderos, antes que, a un médico, o cirujano. Muchas de las curanderas realizaban prácticas hechiceriles, como el mal de ojo (desaojadoras); además conocían oraciones para curar enfermedades o para tener un buen parto (ensalmadores, ensalmadoras), así como remedios para diversas dolencias. Esta “medicina” milagrera y supersticiosa se debía, por una parte, a la escasez de profesionales titulados¹², lo que dejaba sin asistencia médica a una gran parte de la población, pero también a la credulidad, ignorancia y superstición de la misma. Una muestra de esta “medicina popular”, es la ejercida por el ciego a cuyo servicio estuvo Lázaro (Figura 2).



Figura 2. El Lazarillo con el ciego. Detalle de la portada de la edición de Alcalá de Henares (1554)

“Mas malas lenguas que nunca faltaron y nunca faltarán, no nos dejan vivir diciendo no sé qué y si sé qué, de que ven a mi mujer irle a hacer la cama y guisalle de comer..... Y aún más de tres veces me han certificado que antes que conmigo casase había parido tres veces”. (Tractado Séptimo, páginas 132-133)

7 LAÍN ENTRALGO, Pedro, “Mecanicismo, Vitalismo y Empirismo (siglos XV-XVIII)”, en LAIN ENTRALGO, Pedro, Historia de la Medicina, Salvat, Barcelona, 1985, pp. 250-251.

8 ROJO VEGA, Anastasio, Enfermos y sanadores en la Castilla del siglo XVI, Valladolid, Universidad de Valladolid, 1993, pp. 9-17 y 39-49.

9 SÁNCHEZ GRANJEL, Luis, “Medicina Popular”, en SÁNCHEZ GRANJEL, Luis, Historia General de la Medicina Española: Medicina Renacentista (vol. II), Salamanca, Universidad de Salamanca, 1980, pp. 133-147

10 ROJO VEGA, Anastasio, Enfermos..., pp.39-49. Muchas de estas mujeres eran viudas, económicamente cerca de la pobreza, por lo que se inician en estas prácticas, como modo de vida.

11 FERNÁNDEZ ÁLVAREZ, Manuel, “La bruja”, en FERNÁNDEZ ALVAREZ, Manuel, Casadas, monjas, rameras y brujas. La olvidada historia de la mujer española en el Renacimiento, Espasa Calpe, Madrid 2002, p. 290.

12 SÁNCHEZ GRANJEL, Luis, “Medicina Popular ”..., pp.133-135.

En el matrimonio, la virginidad “se esperaba en la mujer, pero no así para el hombre”¹³. Este texto se relaciona con la propuesta que el Arcipreste hace a Lázaro para que este se case con su criada. Pero, había gentes, “*malas lenguas que nunca faltaron*”, que murmuraban sobre la relación de concubinato que el Arcipreste mantenía con la esposa del Lazarillo. Además, dijeron que su esposa no era virgen, pues había parido varias veces. La esposa del Lazarillo, ante estas sospechas, rompió a llorar. Pero Lázaro creía estar “*bien seguro de su bondad*” y juró que “*es tan buena mujer, como vive dentro de las puertas de Toledo... Y así quedamos todos tres bien conformes...*”.

Desde la Edad Media, a partir de los textos de Mondino de Luzzi, se concreta que la virginidad radica en la integridad de una membrana que se rompe en la relación sexual¹⁴:

“La superficie del orificio de la matriz está velada en las vírgenes por una membrana sutil y venosa, con la desfloración se rompe y las mujeres sangran”

Esta membrana recibió el nombre de hymen¹⁵. Sin embargo, hubo autores del siglo XVI que negaron su existencia¹⁶. Algunas mujeres, como se lee en La Celestina, conocían como reparar el himen desgarrado, para hacer pasar por virgen a la mujer que no lo era. Así en esta obra puede leerse:

“estos de los virgos unos fazía de bexiga y otro curaba de punto¹⁷. Tenía un tabladillo en una caxuela pintada, unas agujas delgadas de pelligreros e hilos de seda encerados... Hazía con esto maravillas”.

PARA AVIVAR EL DESEO EN EL MATRIMONIO

“Allende desto, tenía otras mil formas y maneras para sacar dinero. Decía saber oraciones para muchos y diversos efectos...para las que eran malcasadas, que sus maridos las quisiesen bien”. (Tractado Primero: página 26)

En la época solo había dos destinos honorables para la mujer: contraer matrimonio o tomar los hábitos en una orden religiosa. Fuera de esto quedaba la soltería que, si en algún momento se asociaba a la pérdida de la virginidad, o si la mujer se convertía en madre soltera podía suponer su repudio social, ya que se rechazaba cualquier nacimiento que no se produjese dentro de un matrimonio legítimo. Así, el nacimiento del hermanastro negro de Lázaro, supondría una desonra incalificable para cualquier mujer en la sociedad española del siglo XVI. Con mucha frecuencia, el matrimonio era concertado por los padres de los contrayentes sin tener en cuenta ni los deseos ni la edad de los novios. Era raro el matrimonio por amor. Por ello un buen casamiento era una lotería para la mujer y no siempre un motivo de celebración por su parte. De este modo, cobraba sentido invocar oraciones para que un matrimonio no fuese desgraciado.

TRATAR SUFRIMIENTOS DIVERSOS, PREFERENTEMENTE DE LAS MUJERES

“Finalmente, nadie le decía padecer alguna pasión¹⁸, que luego no le decía: haced esto, haréis estotro, coged tal hierba, tomar tal raíz. Con esto andábase todo el mundo tras él, especialmente mujeres, que cuanto les decía creían. Déstas sacaba los grandes provechos con las artes que digo y ganaba más en un mes que cien ciegos en un año”. (Tractado Primero: páginas 26 y 27)

13 FERNÁNDEZ ÁLVAREZ, Manuel, “La casada”, en FERNÁNDEZ ÁLVAREZ, Manuel, Casadas, monjas, rameras y brujas..., p. 113.

14 JACQUART, Danielle, THOMASSET, Claude, “La Anatomía o la búsqueda de las palabras”, en JACQUART, Danielle, THOMASSET, Claude, Sexualidad y Saber Médico en la Edad Media, Labor, Barcelona, 1989, p. 33.

15 Descripción de Miguel Savonarola (siglo XV), en JACQUART, Danielle, THOMASSET, Claude, “La Anatomía...”, p.33.

16 No hubiera sido difícil saberlo si hubiesen tenido la oportunidad de explorar los genitales externos. USANDIZAGA, M, “Sobre Medicina Legal”, en USANDIZAGA, M, Historia de la Obstetricia y Ginecología en España, Santander, 1944, p. 156.

17 Se entiende que suturaba los bordes himeneales con unas agujas finísimas y con hilo de seda encerado. Fernando de Rojas, “La Celestina”, edición de Francisco Rico, al cuidado de Maite Cabello, Círculo de Lectores, Barcelona, 1989, pp. 97-98.

18 En la edición de Francisco Rico (2005), pasión es sinónimo de sufrimiento. Puede entenderse que serían dolencias de origen ginecológico, o de índole amorosa.

Entre los muchos saberes del ciego estaba el de conocer las propiedades de ciertas hierbas o raíces para aliviar sufrimientos, o tratar patologías de otra índole, que tal vez cursaran con dolor, especialmente de las mujeres. También de antiguo se conocían algunos afrodisiacos. Constantino el Africano en De coitu, explica los alimentos que producen semen o que estimulan el deseo sexual, como el garbanzo, y el satirión (testículo de zorro) y para Dioscórides solo con tener en la mano la raíz de satirión, ya se estimula este deseo sexual¹⁹. También en *La Celestina*, se cita un conjunto de soluciones²⁰, “para remediar amores y para se querer bien”.

EL MAL DE MADRE

“Pues en caso de medicina decía que Galeno no supo la mitad que él para muela, desmayos, males de madre”. (Tractado Primero: página 26)

El mal de la madre era conocido desde la Edad Media como suffocatio o praefocatio matricis. Hipócrates consideraba que el útero (matriz) podía desplazarse, y contactaba con la parte superior del cuerpo, lo que originaría sofocación (*suffocatio*)²¹. Constantino el Africano, con criterio galénico, consideraba que en las mujeres sin actividad sexual (viudas, adolescentes) su esperma se acumulaba y corrompía, generando humo que ascendía al diafragma -pues se pensaba que la matriz estaba unida al diafragma- generando la sofocación²². Para Trótula la sofocación era consecuencia de la retención del semen de las mujeres vírgenes, en ausencia de sus maridos o por envidiamiento, y para Avicena, la causa era la elevación de la matriz o la propagación de la enfermedad hasta el cerebro²³ y describe síntomas, que sugieren un cuadro de histeria. Otros autores escribieron también sobre esta dolencia como López de Villalobos²⁴. Desde la Edad Media algunos médicos, como Arnau de Vilanova, recomendaban a las viudas y religiosas un masaje de la vulva con ungüentos, como aceite de laurel, o de lirio para expulsar el semen retenido y apaciguar la enfermedad (con automasaje o realizado por una comadrona). Y esta práctica no era pecado pues se evitaba la muerte²⁵. No obstante, el matrimonio era el mejor remedio.

El mal de madre se cita en el Lazarillo y también en La Celestina, lo que indica que fue un tema relevante. Muchas hechiceras y comadres conocían los remedios²⁶. En La Celestina de Fernando de Rojas, se lee en “el séptimo auto”²⁷:

Areusa: ...que ha cuatro horas que muero de la madre, que la tengo sobida en los pechos, que me quiere sacar deste mundo.

Celestina: Que aún algo se yo dese mal por mi pecado, que cada una se tiene o ha tenido su madre y çocabras della

Areusa: Más arriba la siento sobre el estómago...dame algún remedio para mi mal

Celestina: dese tan común dolor todas somos, ¡mal pecado ¡maestras. Todo olor fuerte es bueno, assi como poleo, ruda, axienxo...romero...afloxa el dolor y vuelve poco a poco la madre a su lugar. Pero otra cosa hallaba yo siempre mejor que todas y esta no te quiero decir, pues tan santa te me hazes.

LA ESTERILIDAD

“Decía saber oraciones para muchos y diversos efectos: para mujeres que no parían”. (Tractado Primero: página 26)

La esterilidad siempre fue un problema capital para la humanidad. Hubo ensalmadores como el ciego, que ofrecían oraciones para tratar la esterilidad. Pero hubo médicos que escribieron sobre la esterilidad, como Luis de Lobera “Libro

19 JACQUART, Danielle, THOMASSET, Claude, “Medicina y arte erótica”, en JACQUART, Danielle, THOMASSET, Claude, Sexualidad..., p. 119.

20 La *Celestina*, edición de FRANCISCO RICO, al cuidado de MAITE CABELLO, Círculo de Lectores, Barcelona,1989, p. 98: Disponía entre otros elementos de mantillo de niño, es decir membranas ovulares que constituyen la “bolsa de las aguas. Entre las páginas 95 y 98, se citan los remedios que empleaba de origen animal, vegetal., así como Conjuros, p.133, y piedras, p.141.

21 JACQUART, Danielle, THOMASSET, Claude, “El mal histérico o la sofocación de la matriz”, en JACQUART, Danielle, THOMASSET, Sexualidad y..., p.182.

22 JACQUART, Danielle, THOMASSET, Claude, “El mal histérico...,” p. 183.

23 JACQUART, Danielle, THOMASSET, Claude, “El mal histérico...,” pp. 183-184.

24 De la prefocación de la madre, Francisco LÓPEZ DE VILLALOBOS: Sumario de medicina,1498. En USANDIZAGA.M. Historia de la Obstetricia y de la Ginecología en España, Santander,1944, p. 92.

25 JACQUART, Danielle, THOMASSET, Claude, “El cuerpo expuesto”, en JACQUART, Danielle, THOMASSET, Sexualidad ..., pp. 184-185.

26 SÁNCHEZ GRANJEL, Luis” Clínica Ginecológica”, en SÁNCHEZ GRANJEL, Luis, La Toco ginecología Española del Renacimiento, Cuadernos de Historia de la Medicina Española, Monografías XV, Salamanca, Universidad de Salamanca,1971, p. 40.

27 “La Celestina”, edición de FRANCISCO RICO..., pp. 196-197.

del seguimiento de la salud y de la esterilidad de los hombres y mujeres y de las enfermedades de los niños” (Valladolid 1551), o Luis Mercado en el tercer libro de su magna obra “De mulierum affectionibus” (Valladolid 1571), denominado “ De sterilium et praegnantium affectionibus” y Damián Carbón (Carbó), en la segunda parte del “Libro del arte de las comadres o madrinas y del seguimiento de las preñadas y paridas y de los niños” (Palma de Mallorca 1541)²⁸.

DETERMINACIÓN DEL SEXO FETAL

“Echaba pronósticos a las preñadas: si traía hijo o hija”. (*Tractado Primero*: página 26)

No se detallan los pronósticos que conocía el ciego. Médicos de prestigio como Damián Carbón (Carbó)²⁹ expusieron los criterios para saber si una mujer estaba gestante y si tendría un hijo o una hija.

PARTO Y NACIMIENTO

“Mi nacimiento fue dentro del río Tormes, por la cual causa tomé el sobrenombre”. (*Tractado Primero*: página 12)

“... y estando mi madre una noche en la aceña, preñada de mí, tomóle el parto y parióme allí. De manera que con verdad puedo decir nascido en el río”. (*Tractado Primero*: páginas 13 y 14)

“Decía saber oraciones para muchos y diversos efectos.... para las que estaban de parto”. (*Tractado Primero*: página 26)

Nada se comenta sobre la asistencia al parto de Antona Pérez, madre del *Lazarillo*, pues probablemente habría parido sin asistencia en la aceña del río, pues allí tomóle el parto. Así ocurriría en muchos casos, y en otros, la asistencia estaría a cargo de las comadres o madrinas³⁰. El embarazo y sobre todo el parto, era un evento temido por las mujeres. Claudia Opitz³¹, refiriéndose a las mujeres de la Edad Media señala, ...el pavor que embargaba a las mujeres fueran nobles o no, ante la idea del parto. La muerte materna y perinatal, así como sus secuelas debió ser, lamentablemente, un hecho bastante frecuente. Y no es de extrañar que, para el parto, en una época de invocaciones religiosas, donde se empleaban con frecuencia remedios domésticos y supersticiosos, entre ellos la artemisa³², o amuletos ubicados en el muslo de la parturienta, (piedras³³), existieran mujeres que además de realizar prácticas hechiceriles, actuasen como parteras ofreciéndose para tratar otras enfermedades de las mujeres³⁴. El ciego conocía oraciones ocultas, para aquellas mujeres que estaban de parto, para que este llegase a buen fin. Pero también hubo comadronas o parteras que por su valía y saber, tuvieron prestigio y recibieron reconocimiento oficial³⁵. Algunos autores como Damián Carbón (Carbó), escribieron para proporcionar conocimientos a las parteras³⁶, y las complicaciones del parto, así como F. Núñez de Coria, “Libro del parto humano”, (Alcalá 1580), Luis Mercado “De mulierum affectionibus”, (Valladolid 1579), y Luis Lobera de Ávila Libro del regimiento de la Salud, (1551)³⁷.

28 SÁNCHEZ GRANJEL, Luís, “Clínica Ginecológica”, en SÁNCHEZ GRANJEL, Luís, La toco ginecología..., pp. 36-42.

29 Para saber si una mujer estaba embarazada, se valoraba la orina, que era de color citrino, o de paja, y que una vez reposada, se observaba como una nube de algodón carduzado. Por otra parte, si se daba a beber a la mujer una hora después de haber cenado, una onza de miel y dos onzas de agua de lluvia... si tuviese dolores en el vientre, cierto es que queda preñada y si no tiene dolores, no es preñada. Además, si la mujer estaba gestante presentaba ascos y vómitos, el corazón se mueve presto, y entre otras manifestaciones, tiene antojos, apetito de cosas ruyenes y non provechosas... Si el humor espermático cayese en la parte diestra de la matriz, tendría un varón, y si cayese en el lado siniestro, una mujer. ... si era un varón el color de la preñada era muy claro, lindo y colorado. (Damián Carbó, Libro del arte de las Comadres...1541), en SÁNCHEZ GRANJEL, Luis, La Toco ginecología..., pp. 29-33.

30 SÁNCHEZ GRANJEL, Luis, “El oficio de partera”, en SÁNCHEZ GRANJEL, Luís, La Toco ginecología española ..., pp. 11-13.

31 OPITZ, Claudia, “Vida cotidiana de las mujeres en la Baja Edad Media (1250-1500)”, en DUBY, Georges y PERRON, Michelle Historia de las mujeres: La Edad Media, Madrid, Taurus, 1992, pp. 321-395

32 BECERRO DE BENGOA, Claudio, “Antiguas costumbres en los partos”, Anales de la Real Academia de Doctores de España, vol. 16, 1, p. 11. Se empleaba la artemisa para humedecer la vagina o bien como “afumamientos”.

33 BECERRO DE BENGOA, Claudio, “Antiguas costumbres...”, Becerro de Bengoa, p.12. Se refiere a la piedra del águila (óxido de hierro).

34 SÁNCHEZ GRANJEL, Luis, “Medicina Popular” ..., p. 136.

35 En el bautizo del que sería Felipe II, la comadrona que asistió en su nacimiento, iba en cabeza de la comitiva. En USANDIZAGA.M. Historia de la Obstetricia..., p. 111.

36 Se conocen los exámenes que se realizaban a las parteras, para demostrar su saber. En ROJO VEGA, Anastasio, “Enfermos y..., p.46.

37 SÁNCHEZ GRANJEL, Luís, La Toco ginecología española ..., pp.19-22. Sobre Luis Mercado, ver el trabajo de GONZÁLEZ FERNÁNDEZ, Emilio, Luis Mercado, Vallisoletanos.45. Valladolid 1980.

CONSIDERACIONES FINALES

La sociedad española de mediados del siglo XVI es una sociedad estamental y rígida, todavía heredera de la tradición medieval, en la que cada cual ocupaba el lugar que le tocaba por su origen. Dentro de cada uno de estos estamentos existían distintas categorías y podían darse algunas situaciones curiosas, como la de hidalgos que malvivían en la pobreza (recordemos la figura del escudero) o trasvases de un estamento a otro (especialmente entre la nobleza de segunda categoría y el eclesiástico). Fuera de cualquier privilegio se encontraba la mayor parte de una población, fundamentalmente rural y analfabeta, que sobrevive con escasos recursos en un mundo difícil.

Se trata de una sociedad que, en muchos casos, ante la imposibilidad de dar respuesta a determinados interrogantes y enfermedades (sobre todo del cuerpo, pero también del alma), busca consejo en hombres y mujeres que creen dotados de ciertos “poderes” o facultades extraordinarias, con sus pócimas, recetas y ungüentos curativos. Se trata de santones, brujas, beatas, iluminados o curanderos que con frecuencia suplantan el papel de profesionales formados en una enseñanza médica reglada.

Estos textos extraídos del Lazarillo de Tormes representan una muestra de este tipo de “medicina” popular y supersticiosa, y de la necesidad que existía en la época para dar respuesta a los diversos problemas obstétricos y ginecológicos que preocupaban en aquella España de mediados del siglo XVI.

BIBLIOGRAFÍA

1. AGULLÓ, Mercedes, A vueltas con el autor del Lazarillo, Madrid, Calambur, 2010
2. ANONIMO. Lazarillo de Tormes, Edición de Francisco Rico (18^a Ed), Madrid, Cátedra, Letras Hispánicas, 2005.
3. BECERRO DE BENGOA, Claudio. “Antiguas costumbres en los partos”, Anales de la Real Academia de Doctores de España, vol. 16, n.º 1, 2012.
4. FERNÁNDEZ ALVAREZ, Manuel.” La bruja”, en FERNÁNDEZ ALVAREZ, Manuel, Casadas, monjas, rameras y brujas. La olvidada historia de la mujer española en el Renacimiento, Espasa Calpe, Madrid, 2002.
5. GONZÁLEZ FERNÁNDEZ, Emilio, Luis Mercado, Vallisoletanos.45. Valladolid, 1980.
6. GUILLÉN, Claudio, El primer siglo de oro, Barcelona, Cátedra, 1988.
7. JACQUART, Danielle, THOMASSET, Claude, Sexualidad y Saber Médico en la Edad Media, Labor, Barcelona,1989.
8. LAÍN ENTRALGO, Pedro. “Mecanicismo, Vitalismo y Empirismo (siglos XV-XVIII)”, en LAÍN ENTRALGO, Pedro, Historia de la Medicina, Salvat, Barcelona, 1985.
9. OPITZ, Claudia, “Vida cotidiana de las mujeres en la Baja Edad Media (1250-1500)”, en DUBY, Georges y PERROT, Michelle Historia de las mujeres: La Edad Media, Madrid, Taurus, 1992.
10. RICO, Francisco. “Problemas del Lazarillo”. Madrid, Cátedra, 1987.
11. RICO, Francisco, Lazarillo de Tormes (18^a Ed), Madrid, Cátedra, 2005.
12. ROJAS, Fernando de, “La Celestina”, edición de FRANCISCO RICO, al cuidado de MAITE CABELLO, Círculo de Lectores, Barcelona,1989.
13. ROJO VEGA, Anastasio, Enfermos y sanadores en la Castilla del siglo XVI, Valladolid, Universidad de Valladolid,1993.
14. SÁNCHEZ GRANJEL, Luís, “Medicina Popular “, en SÁNCHEZ GRANJEL, Luís Historia General de la Medicina Española: Medicina Española Renacentista (vol. II), Salamanca, Universidad de Salamanca, 1980.
15. SÁNCHEZ GRANJEL, Luís,” Clínica Ginecológica”, Medicina Española, Monografías XV, Salamanca. Universidad de Salamanca,1971.
16. USANDIZAGA, M, Historia de la Obstetricia y Ginecología en España, Santander, 1944.
17. ZIMIC, Stanislav, “Apuntes sobre la estructura paródica y satírica del Lazarillo de Tormes”. Pamplona: Universidad de Navarra, 2000.

RAÚL SÁNCHEZ MOVELLÁN
Licenciado en Historia por la Universidad de Cantabria
Universidad Pública de Navarra.

JOSÉ RAMÓN DE MIGUEL SESMERO
Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Cantabria (Profesor jubilado).



BIODEFENCE®

Fábrica Española de Mascarillas FFP2 y FFP3

Envíos desde Fábrica en 24h

Haz tu pedido en central@biodefence.es

Envío gratuito MRW 24h



Certificado de
Examen UE de Tipo



Test Report
Laboratorio



Evaluación de
Conformidad



Declaración UE
Conformidad



Módulo C2
Control Supervisado



Certificado CE por

AENOR (FFP3)
 **aitex** (FFP2)

Fabricado y certificado en España



Distribuidor de Productos
Sanitarios Autorizado



Fábrica registrada en la
Administración de Medicamentos
y Alimentos de EE.UU.



URITAI®



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: URITAI® Autovacuna Bacteriana Sublingual. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:**

2.1 Descripción general: Es un tratamiento individualizado preparado a partir de células de 1 o 2 especies bacterianas (agentes inmunizantes) aisladas a partir del cultivo de la/s muestra/s tomada/s al paciente del lugar/foco de la infección, inactivadas y estandarizadas. **2.2 Composición cualitativa y cuantitativa:** Concentración máxima: 10⁹ UFC/ml (UFC~ Unidades Formadoras de Colonias). Para consultar lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Suspensión para administración por vía sublingual en spray. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Este medicamento está indicado para el tratamiento específico e individual de pacientes que hayan sido previamente diagnosticados de procesos infecciosos recurrentes del tracto urinario o que presenten predisposición al padecimiento de dichas infecciones, tales como cistitis, prostatitis, uretritis, orchitis y pielonefritis. **4.2 Posología y forma de administración:** Posología: La pauta de administración especificada es orientativa. La pauta y duración del tratamiento se debe establecer de forma individualizada en función de los requerimientos del paciente. La pauta general de administración es de 2 pulverizaciones (0,1ml+0,1ml) al día en una misma toma. Forma de administración: Antes de su administración, atemperar y agitar suavemente el vial. Tras la agitación, el contenido de los viales presenta una ligera turbidez. La primera vez que se administre un vial, deberán realizarse 2 o 3 pulverizaciones al aire para que el sistema de pulverización adquiera presión, se llene completamente y dispense la dosis correcta. La vía de administración es por vía sublingual. Se recomienda administrar este medicamento aplicando dos pulverizaciones (0,2ml: 0,1 ml + 0,1 ml) en una sola toma diaria, bajo la lengua evitando el contacto con ella en el momento de la administración y manteniendo el líquido dosificado bajo la lengua hasta su total absorción. Se recomienda esperar al menos 5 minutos tras la administración del medicamento antes de ingerir alimentos o bebidas. La duración recomendada del tratamiento es de 14 semanas (7 semanas para cada vial, sin descanso entre la administración de cada uno de ellos). De manera genérica, tras la finalización de este tratamiento (2 viales), puede complementarse con un tratamiento de continuación o recuerdo (2 viales).

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	INTERVALO DE LA DOSIS	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
2 PULVERIZACIONES BAJO LA LENGUA	DIARIO	7 Semanas / Vial

No se requiere descanso entre la administración de viales. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 5.1. No se administrará si el paciente padece trastornos graves del sistema inmunitario, si padece tuberculosis activa o si presenta fiebre que supere los 38º C. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Población pediátrica: En el caso de niños menores de 14 años, la dosis y/o pauta puede ser modificada en función del criterio médico. Precauciones especiales de empleo: La administración de este medicamento es por vía sublingual, no administrar por otra vía. Tras la administración de este medicamento, el paciente deberá evitar la realización de ejercicio y movimientos violentos durante las primeras horas tras la administración de la dosis. Antes de su administración inspeccionar visualmente el producto. No administrar el medicamento si se observa pérdida de contenido o signos visibles de deterioro. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Este medicamento no se administrará junto con otras terapias inmunorreguladoras. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: No se dispone de información de seguridad sobre el uso de este medicamento durante el embarazo. Lactancia: No se dispone de información de seguridad sobre el uso de este medicamento durante la lactancia materna.

AUTOVACUNA BACTERIANA SUBLINGUAL¹

Fertilidad: No se dispone de información de seguridad sobre el uso de este medicamento sobre la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se ha descrito ningún efecto que indique pérdida de la capacidad de conducción o del manejo de máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** Al igual que todos los medicamentos, URITAI® Autovacuna Bacteriana Sublingual puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren. Algunas veces tras la administración de este medicamento, pueden producirse molestias y/o irritación local en el lugar de la administración y/o estornudos que habitualmente suelen remitir de manera espontánea en un breve periodo de tiempo. Raramente aparecen síntomas como malestar, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, elevación de la temperatura corporal, congestión nasal y ocular o urticaria. Son raras las reacciones alérgicas severas, la aparición de una crisis asmática, así como el agravamiento del cuadro clínico del paciente, debiendo de suspenderse el tratamiento por la aparición de estas reacciones. Ante la aparición de estas reacciones deberá trasladar urgentemente al paciente a un centro hospitalario. Notificación de sospechas de reacciones adversas: Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis: En caso de sobredosis mantener al paciente en observación al menos durante dos horas. En el caso de presentarse reacciones adversas se deberá trasladar al paciente a un centro hospitalario. **5. DATOS FARMACÉUTICOS:** **5.1 Lista de excipientes:** Suero salino fisiológico, fenol y aroma de cereza (E-1520). **5.2 Incompatibilidades:** No procede. **5.3 Período de validez:** 1 año desde la fecha de envasado. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** Conservar y transportar refrigerado (entre 2ºC y 8ºC). No congelar. **5.5 Naturaleza y contenido del envase:** 2 viales de vidrio de color topacio con válvula dosificadora tipo spray y pulsador/adaptador para pulverización sublingual en estuche de plástico. Cada vial contiene 11 ml de suspensión. **5.6 Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará conforme a la normativa local y en los puntos SIGRE. **6. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO:** Medicamento sujeto a prescripción médica. **7. LABORATORIO COMERCIALIZADOR:** ITAI pharma, S.L. Carretera de Fuencarral, 22, Edificio NET-PHARMA, 28108 Alcobendas. Madrid. Teléfono: 91 737 68 19. Fax: 91 268 01 30. e-mail: gestiondedatos@itaipharma.es Web: www.itaipharma.es **8. LABORATORIO FABRICANTE:** ITAI pharma, S.L. Carretera de Fuencarral, 22, Edificio NET-PHARMA, 28108 Alcobendas. Madrid. **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** SEPTIEMBRE 2022.



Para más información sobre URITAI

info-ginecologia@itaipharma.es

91 737 68 19

