

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Año MMXXII

Julio-Agosto 2022

785

ARTÍCULO ORIGINAL

Inducción del parto en embarazos gemelares con edad gestacional mayor a 34 semanas:
estudio comparativo de Oxitocina vs Protaglandinas (Dinoprostona)
Olalla Gómez A, de la Calle Fernández – Miranda M, Rodríguez González E

Predicción de la probabilidad de embarazo post ciclo de inseminación artificial homóloga (IAH)
Peñalba Valcabado M, Engels Calvo V, de los Reyes de la Cuesta Benjumea M

Tratamiento médico del aborto de primer trimestre: incorporación de la Mifepristona
Soto Román BM, Sanz Baro R, Delgado Martínez A

REVISIÓN

Abordaje con complementos alimenticios de los trastornos del estado de ánimo y prevención
del deterioro cognitivo en las mujeres en las diferentes etapas de la menopausia
Albarracín Solaeché A

CASO CLÍNICO

Serie casos clínicos: Empleo de Mio-inositol y D-chiro-inositol en ratio 3.6:1 en mujeres con
Síndrome de Ovario Poliquístico con deseo de embarazo
Barbero MP, Martínez-Hernández F, Ortega-Wilkes S

TRIBUNA HUMANÍSTICA

La Maternidad del Hospital 12 de Octubre cumple 40+2 años
Guillén C





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
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Calleja Abu-Amshah, J.
Carrasco Rico, S.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Díaz Recasens, J.
Espuña 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
Laila Vicens, J. M.
López García, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Pérez-Medina, T.
Pingarrón Santofimia, MC
Plaza Arranz, J
Ramírez Medina, E
Sabaté López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zapardiel Gutiérrez, I



SUMARIO

AÑO MMXXII ♦ JULIO-AGOSTO 2022 ♦ NÚMERO 785

ARTÍCULO ORIGINAL

Inducción del parto en embarazos gemelares con edad gestacional mayor a 34 semanas: estudio comparativo de Oxitocina vs Protaglandinas (Dinoprostona)

Olalla Gómez A, de la Calle Fernández – Miranda M, Rodríguez González E ... 216

Predicción de la probabilidad de embarazo post ciclo de inseminación artificial homóloga (IAH)

Peñalba Valcabado M, Engels Calvo V, de los Reyes de la Cuesta Benjumea M .. 230

Tratamiento médico del aborto de primer trimestre: incorporación de la Mifepristona

Soto Román BM, Sanz Baro R, Delgado Martínez A 244

REVISIÓN

Abordaje con complementos alimenticios de los trastornos del estado de ánimo y prevención del deterioro cognitivo en las mujeres en las diferentes etapas de la menopausia

Albarracín Solaeché A 259

CASO CLÍNICO

Serie casos clínicos: Empleo de Mio-inositol y D-chiro-inositol en ratio 3.6:1 en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico con deseo de embarazo

Barbero MP, Martínez-Hernández F, Ortega-Wilkes S 263

TRIBUNA HUMANÍSTICA

La Maternidad del Hospital 12 de Octubre cumple 40+2 años

Guillén C 272



CONTENTS

MMXXII YEARS ♦ JULY-AUGUST 2022 ♦ NUMBER 785

ORIGINAL ARTICLES

- Induction of labor in twin pregnancies with a gestational age greater than 34 weeks: a comparative study of Oxytocin vs Prostaglandins (Dinoprostone) 216
Olalla Gómez A, de la Calle Fernández – Miranda M, Rodríguez González E ...
- Prediction of the probability of pregnancy after a cycle of homologous artificial insemination (HAI) 230
Peñalba Valcabado M, Engels Calvo V, de los Reyes de la Cuesta Benjumea M ..
- Medical treatment of first trimester abortion: incorporation of Mifepristone 244
Soto Román BM, Sanz Baro R, Delgado Martínez A

REVISION

- Approach with food supplements of mood disorders and prevention of cognitive decline in women at different stages of menopause 259
Albarracín Solaeché A

CASE REPORT

- Clinical case series: Use of Myo-inositol and D-chiro-inositol in a 3.6:1 ratio in women with Polycystic Ovary Syndrome who wish to become pregnant 263
Barbero MP, Martínez-Hernández F, Ortega-Wilkes S

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- The maternity of the hospital 12 October turns 40+2 years 272
Guillén C

Artículo Original

Inducción del parto en embarazos gemelares con edad gestacional mayor a 34 semanas: estudio comparativo de Oxitocina vs. Protaglandinas (Dinoprostona)

Induction of labor in twin pregnancies with a gestational age greater than 34 weeks: a comparative study of Oxytocin vs. Prostaglandins (Dinoprostone)

Olalla Gómez A, de la Calle Fernández – Miranda M, Rodríguez González E

Departamento de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario La Paz (Madrid)

RESUMEN

Introducción. Cada vez hay más gestaciones gemelares que llegan a término. Es importante saber si la inducción del parto en estas gestantes es un método seguro y eficaz como alternativa a la cesárea programada, cuando el parto no acontece de manera espontánea. **Objetivo.** Valorar cuál es el método más eficaz (prostaglandinas vs. oxitocina) para la inducción del parto en gestaciones gemelares por encima de la semana 34, con el primer gemelo en posición cefálica.

Materiales y métodos. Estudio observacional retrospectivo realizado en el Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario La Paz. Se incluyeron 44 gestantes gemelares, por encima de las 34 semanas, y con el primer gemelo en cefálica; a las que se les indujo el parto con dos métodos distintos: 17 mediante prostaglandinas vaginales (dinoprostona) y 27 mediante oxitocina intravenosa en el año 2021.

Resultados. No se encontraron diferencias significativas en la tasa de cesárea por fracaso de inducción en-

tre los dos métodos de inducción del parto oxitocina vs. prostaglandinas (42,9% vs. 57,1%; p=0,3). No se encontraron diferencias entre las complicaciones neonatales inmediatas entre los dos métodos de inducción. Dos gestantes presentaron hemorragia intraparto tras cesárea por fracaso de inducción, ambas inducidas con oxitocina. El 100% de las cesáreas realizadas fueron en gestantes con índices Bishop ≤ 6. Observamos mayor riesgo de cesárea en mujeres con un IMC>30 kg/m² (p=0,001) y con índice de Bishop ≤ 6 (RR 2,06) (p=0,005) al inicio de la inducción.

Conclusiones. Ambos métodos de inducción del parto (oxitocina y prostaglandinas) son similares en la eficacia para disminuir cesáreas, así como en seguridad materna y neonatal. Un Índice de Bishop ≤6 y un IMC >30 son factores independientes de cesárea al inicio de la inducción del parto.

Palabras clave: Inducción del parto, Gestación gemelar, Oxitocina, Prostaglandinas, Cesárea.

ABSTRACT

Introduction. There are more and more twin pregnancies reaching full term and it is important to know if labor induction in these pregnant women, is a safe and effective method as an alternative to elective caesarean section, when labor does not occur spontaneously. **Objective.** Assess which is the most effective method (prostaglandins vs. oxytocin) for the induction of labor in twin pregnancies over week 34, with the first twin in the cephalic position.

CORRESPONDENCIA:

Alejandra Olalla Gómez
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario La Paz
Madrid

Materials and methods. Retrospective observational study controlled at the Obstetrics Service of University Hospital La Paz. We included 44 twin pregnant women, above 34 weeks, and with the first twin in cephalic; those who were induced to give birth with two different methods: 17 by vaginal prostaglandins (dinoprostone) and 27 by intravenous oxytocin, in the year 2021.

Results. No significant differences were found in the rate of caesarean section due to induction failure between the two methods of labor induction oxytocin vs. prostaglandins (42.9% vs. 57.1%; p=0.3). No differences were found in immediate neonatal complications between the two methods of induction. Two pregnant women presented intrapartum hemorrhage after caesarean section due to induction failure, both induced with oxytocin. 100% of the caesarean sections performed were in pregnant women with Bishop Score ≤ 6. We observed a higher risk of cesarean section in women with a BMI>30 kg/m² (p=0.001) and with a Bishop score ≤6 (RR 2.06) (p=0.005) at the beginning of induction.

Conclusions. Both methods of labor induction (oxytocin and prostaglandins) are similar in efficacy to reduce cesarean sections, as well as in maternal and neonatal safety. A Bishop score ≤6 and a BMI>30 are independent factors for cesarean section at the start of labor induction.

Key Words. Induction of labour, Twin pregnancy, Oxytocin, Prostaglandins, Cesarean Section.

INTRODUCCIÓN

Gestaciones gemelares:

Según la Sociedad Española de Fertilidad, los embarazos gemelares suponen en la actualidad el 1-2 % de los embarazos espontáneos, aumentando hasta un 30-35% en relación al uso de técnicas de reproducción asistida y al aumento en la edad materna (Sociedad Española de Fertilidad, 2021). Estos dos factores, son clave a la hora de evaluar un posible aumento de complicaciones durante el embarazo, tanto maternas como fetales; incluyendo mayor riesgo de complicaciones intraparto. (Vázquez, 2020)

Específicamente, el incremento en la edad materna lleva asociado un mayor riesgo de aborto espontáneo, embarazo ectópico, anomalías cromosómicas y genéticas, malformaciones congénitas, placenta previa, diabetes gestacional, preeclampsia y parto por cesárea (Fretts, 2020), así como un aumento en el número de embarazos gemelares (Chasen, 2020). Esto último puede estar relacionado con

el aumento de la concentración de hormona estimulante de folículo (FSH) observado en estas edades.

Así mismo, la mayor incidencia de gestaciones múltiples es debido, principalmente, al uso de técnicas de reproducción asistida (TRA) y en el caso de la fecundación in vitro, a la transferencia de más de un embrión. De igual forma, el transferir un embrión en estadio de blasto, supone un aumento de las gestaciones gemelares monocoriales (Gupta, 2020) Centrándonos en los embarazos gemelares, se consideran embarazos de alto riesgo debido al mayor riesgo de complicaciones, tanto maternas como fetales. Dentro de las posibles complicaciones fetales, existe un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad y anomalías congénitas. En gemelos monocoriales, las complicaciones son derivadas de la circulación placentaria compartida, como el síndrome de transfusión feto-fetal, la anemia-policitemia gemelar, la perfusión arterial reversa gemelar, la restricción selectiva del crecimiento fetal o la muerte de uno de los gemelos. En cuanto a las posibles complicaciones maternas, pueden aparecer cambios dinámicos como aumento del gasto cardíaco o anemia fisiológica, más acentuados que en un embarazo único. También son frecuentes patologías como preeclampsia, diabetes gestacional, hígado graso agudo, colestasis intrahepática, hiperémesis gravídica o fenómenos tromboembólicos (Chasen, 2020; Grossman, 2021).

Parto vs. Cesárea en gestaciones gemelares:

La prematuridad está aumentada en los embarazos gemelares en parte debido a la sobredistensión uterina que genera las contracciones, así como la rotura prematura de membranas. Otro de los motivos para finalizar el embarazo en estas gestaciones de forma prematura, son las complicaciones maternas o fetales.

Si la gestación no finaliza prematuramente bien por dinámica espontánea o bien por complicaciones maternas o fetales, debe finalizarse de forma electiva previamente a una gestación única. Las sociedades nacionales e internacionales proponen la finalización de la gestación monocorial biamniótica en la semana 36-37 y de la gestación biconvexa biamniótica en la semana 38 (Vayssiere, 2011). Pero, ¿qué vía del parto es la más indicada en estas gestaciones gemelares?

Un estudio publicado en 2021 concluye que, en gestaciones gemelares (GG) con el primer gemelo en posición cefálica, si dividimos el proceso del parto dependiendo de la edad gestacional, encontraremos distintos beneficios. Así pues, en la semana 32-37 de gestación, el parto planificado e inducido por vía vaginal resulta ser una alternativa eficaz y segura, mientras que de la semana 37 en adelante la cesárea programada, puede resultar más segura

para ambos bebés. Esto conlleva un beneficio muy bajo respecto al parto vaginal, y se deben contrarrestar los posibles riesgos maternos que la cesárea conlleva (Zafarmand, 2021).

Sin embargo, estudios previos a 2021 han mostrado (Lewandowska, 2020), que las gestantes suelen estar a favor de que se les realice directamente una cesárea programada a la hora del parto. Entre las razones para escoger esta opción frente a la inducción se pueden incluir, antecedentes maternos, edad materna aumentada, la posibilidad de un único embarazo en su vida, así como el hecho de que muchas parejas sufren durante años esterilidad y recurren finalmente a TRA (Lewandowska, 2020). Sin embargo, debemos saber y aconsejar a las gestantes, que el parto vaginal ha demostrado ser seguro tanto para la madre como para los gemelos, cuando el primer feto se encuentra en presentación cefálica (Gupta, 2020).

El riesgo de cesárea, con la inducción en el trabajo de parto, es uno de los motivos por los que muchas gestantes deciden programar una cesárea directamente. Este riesgo, depende en parte del grado de madurez cervical, puesto que; mujeres con una menor madurez cervical se han asociado a un mayor número de cesáreas en comparación con mujeres con puntuaciones Bishop más elevadas. En su mayoría, las indicaciones de cesárea en el parto espontáneo son: sospecha de asfixia fetal, no progresión del parto o desprendimiento de la placenta. Las principales indicaciones de cesárea dentro de los partos inducidos son: la sospecha de asfixia fetal, la no progresión del parto o la inducción fallida.

El mayor riesgo de cesárea intraparto es debido, a la necesidad de madurez cervical; sobre todo en los inducidos mediante prostaglandinas y catéter de Folley. Sin embargo, la excepción sería la amniotomía, donde se ha estudiado que no aumenta el riesgo de cesárea en el caso de que sucediera previa al trabajo de parto. También se ha estudiado que una vez el proceso de parto se encuentra en fase activa, el progreso es similar en el parto espontáneo como en el inducido. (Jonsson, 2015)

El Twin Birth Study (TBS), es un estudio internacional randomizado, multicéntrico y controlado que comparó el parto vaginal controlado, con el parto mediante cesárea programada, en GG entre las semanas 32 y 38, siempre que el primer gemelo se encontrara en posición cefálica. Este estudio demostró que ambas vías del parto eran seguras para los gemelos. Se han desarrollado múltiples análisis secundarios de este estudio, que reportan entre ellos, perfiles de seguridad entre los distintos métodos de inducción o comparaciones entre la inducción y cesáreas no programadas. Concluyen que los diferentes métodos de inducción, no conllevan un riesgo intrínseco aumentado de cesáreas en GG (Dougan, 2020).

Inducción del parto en embarazos gemelares:

Actualmente son escasos los estudios sobre inducción del parto en embarazos gemelares. Estudios previos sobre GG han demostrado que tanto el parto vaginal como la cesárea aseguran la viabilidad y la seguridad tanto fetal como materna (Fretts, 2020).

Sin embargo, en otro estudio (Paulson, 2020), se plantea un aumento en la morbilidad materna, en aquellos casos de parto inducido respecto a la cesárea planificada. Como hemos comentado previamente, este aumento en la morbilidad materna podría deberse a la necesidad de realizar una cesárea intraparto tras el fallo en la inducción (Paulson, 2020). Los factores que se asocian, a una inducción no satisfactoria, son independientes con el hecho de acabar realizando una cesárea no planificada. Por tanto, es importante seleccionar el método de inducción más eficaz con menores tasas de cesárea por fracaso de inducción, pues son estas las que conlleva a más complicaciones en comparación con las cesáreas programadas.

Otro estudio más reciente (Amikam, 2022), propone cierta ventaja para los embarazos gemelares a la hora de la inducción del parto. Plantean que una menor longitud en el cuello cervical, está asociada con una alta tasa de éxitos en inducciones del parto. Por ello, el hecho de que las GG, cada semana promedio, acorten el cuello vaginal más que en los embarazos únicos, les otorgaría una mayor tasa de éxitos a la hora de la inducción en la vía del parto. De hecho, comparando estudios de inducciones entre gestaciones únicas y gemelares, la puntuación en la escala Bishop fue mayor en los embarazos gemelares, lo que refleja un cuello uterino más maduro y favorable antes de la inducción del trabajo de parto.

Existen diferentes vías de inducción del parto:

Entre ellas, las utilizadas actualmente son las prostaglandinas (PG) (orales o vaginales), la oxitocina y la inserción de balón intracervical. Los pocos datos acerca de la inserción del balón intracervical demuestran, que su introducción, proseguida de una amniotomía y oxitocina intravenosa, resulta ser segura y efectiva; pese a no presentar un grupo control o grupo de comparación en su estudio (Manor, 1997). Otra división utilizada es la que divide los métodos según la madurez del cérvix: los utilizados para progresar la madurez cervical ($Bishop \leq 6$), prostaglandinas y el catéter de Folley; y los utilizados con un cérvix más favorable, oxitocina o amniotomías.

Dentro de los diferentes métodos de inducción del parto en GG, se ha estudiado de manera retrospectiva la eficacia y seguridad de la dinoprostona (prostaglandina E2 oral y en desarrollo sistemas de liberación vaginal), misoprostol (PGE1 oral y vaginal) y oxitocina; consiguiendo resultados similares entre todos ellos. Todos mostraron valores de seguridad y eficacia en la inducción del

parto satisfactorios; aunque en el caso de la dinoprostona, sería necesario realizar y estudiar más casos mediante sistemas de liberación vaginal. Al compararlos entre ellos, todos mostraron eficacia similar a la hora del parto en GG. (Amikam, 2022). Está contraindicado el uso de PG una vez alcanzada la fase activa de parto, así como su administración conjunta con oxitocina, por posibles efectos adversos para los fetos.

La oxitocina mostró resultados buenos en perfiles de seguridad, mostrando tasas menores de mortalidad perinatal para ambos gemelos, en comparación con estudios en los que no se utiliza oxitocina. Son necesarios más estudios comparando diferentes dosis de oxitocina, ya que dichos estudios, muestran razonable utilizar las mismas dosis y protocolos con GG, que los administrados en embarazos únicos. Dentro de las GG, se recomienda aplicar el mismo protocolo de inducción en gestaciones gemelares monochoriales biamnióticas complicadas, que en las biconiales biamnióticas. (Amikam, 2022)

El objetivo principal de la inducción en el proceso del parto es facilitar la vía vaginal. Por tanto, el fracaso de la inducción del parto, conduce a una cesárea no programada, lo que se acompaña de resultados menos favorables en comparación con una cesárea programada (atonía uterina, hysterectomía, transfusión sanguínea, etc.). La tasa de cesáreas por fracaso de inducción en GG varía entre los estudios (Amikam, 2022). Esta variación puede explicarse en parte por las diferencias entre los estudios con respecto a la población de estudio y los protocolos.

Actualmente, no existe consenso ni protocolos específicos acerca del método más eficaz en la inducción de GG en la principales guías nacionales e internacionales (Leduc, 2013; Vyssiere, 2011; Huber, 2015).

Justificación del estudio

La inducción del trabajo de parto es una intervención muy frecuente en embarazos gemelares, y la tasa de inducción en estas GG parece ser similar a la informada para embarazos únicos. Dado que los embarazos gemelares tienen ciertas características exclusivas que pueden afectar a la eficacia y seguridad del parto, las GG idealmente deben basarse en estudios con gestantes de gemelos en lugar de extrapolarse de estudios con embarazos únicos. Sin embargo, los datos disponibles sobre la tasa de éxito, los factores pronósticos, la seguridad y el método óptimo de inducción del parto en GG son limitados. Por lo tanto, proporcionar recomendaciones específicas para la inducción del parto en embarazos gemelares es un desafío, lo que se refleja en la falta de consideraciones específicas para la inducción del parto en GG en las principales guías nacionales e internacionales.

Actualmente, no existe consenso acerca del método más eficaz en la inducción de GG. Tampoco se conocen los factores de riesgo para un fracaso en la inducción de GG, siendo esenciales ya que, las cesáreas por fracaso de inducción en estas gestaciones, son las que más complicaciones asocian. Por tanto, identificar aquellas candidatas a inducción del parto y disponer de evidencias acerca de la eficacia de los diferentes métodos de inducción en cuanto a fracaso de inducción, complicaciones maternas y neonatales resulta fundamental para incrementar la seguridad en los partos gemelares y poder realizar protocolos y recomendaciones específicas de inducción del parto en embarazos gemelares.

La información obtenida del presente estudio, puede ayudar a los ginecólogos para la realización de futuros estudios con muestras más amplias. De igual manera, los resultados obtenidos pueden servir de base para asesorar a las embarazadas con GG sobre la elección de la inducción del parto o la cesárea programada, así como sobre la elección del mejor método de inducción, basándose en este estudio piloto.

Hipótesis

La administración de prostaglandinas vaginales como primera opción en la inducción del parto en embarazos gemelares con presentación cefálica del primer gemelo, por encima de la semana 34, resulta más eficaz que la administración de oxitocina intravenosa, para reducir el número de horas de parto, la tasa de cesáreas y las complicaciones maternas en el parto y postparto, así como las complicaciones neonatales inmediatas.

Objetivos

Objetivo principal:

- Valorar cuál es el método más eficaz (prostaglandinas vs. oxitocina) para la inducción del parto con el que se consiguen menos cesáreas por fracaso de inducción y por tanto, más partos vaginales en gestaciones gemelares por encima de la semana 34, con el primer gemelo en posición cefálica.

Objetivos secundarios:

- Comparar la tasa de complicaciones maternas en el parto (hemorragia postparto, rotura uterina, hysterectomía obstétrica, muerte materna...).
- Comparar la tasa de complicaciones neonatales (pH al nacimiento < 7.20, Test de Apgar, Unidad Cuidados Intensivos neonatal (UCIN)).
- Comparar el tiempo de horas de parto entre ambos métodos.

- Identificar factores de riesgo de fracaso de inducción con los diferentes métodos (paridad, Índice de Masa Corporal (IMC), edad materna, Índice de Bishop, técnica de reproducción asistida).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se trata de un estudio observacional retrospectivo realizado en la Sección de Tocología y Alto Riesgo del Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario La Paz. En el estudio se incluyeron 44 gestantes de gemelos, a las que se les indujo el parto con dos métodos distintos utilizados normalmente en la práctica clínica diaria: 17 mediante PG vaginales (dinoprostona) y 27 mediante oxitocina Intravenosa (IV). Para que ambos grupos fueran homogéneos se incluyeron embarazadas con GG por encima de la semana 34 y siempre y cuando el primer gemelo estuviese en posición cefálica.

La recogida de datos para el estudio de las variables de interés fue obtenida de la base de datos del hospital, filtrando las historias clínicas de las pacientes con GG por encima de las 34 semanas, y en seguimiento en el Hospital Universitario de La Paz entre Enero de 2019 y marzo de 2022. Se seleccionaron las pacientes a las que se les había inducido el parto mediante oxitocina IV o PG vaginal, registrándolas en una tabla en la base de datos.

Se codificaron las variables en la base de datos. Las variables estudiadas fueron:

- Variables maternas: edad materna, IMC, paridad, técnicas de reproducción asistida, tipo de gestación gemelar (corionicidad) y diabetes gestacional.
- Variables del parto: método de inducción (PG vs. oxitocina), semanas de gestación en el parto, Índice de Bishop al inicio del parto, horas de parto, el tipo de parto: parto vaginal/cesárea por fracaso de inducción, hemorragia postparto, rotura uterina.
- Variables fetales y neonatales inmediatas: el peso de ambos gemelos en el momento del parto, puntuación Apgar de ambos gemelos, pH de arterias umbilicales y si fue necesario su ingreso en la UCIN tras nacer. No se incluye en el estudio los motivos de ingreso en la UCIN. El gemelo 1 fue registrado como el primero en nacer y el gemelo 2 como el segundo. La puntuación Apgar obtenida de ambos gemelos fue la obtenida a 1 minuto del nacimiento. Se registran estos datos a partir de las historias clínicas obtenidas de las pacientes seleccionadas; partiendo de si el parto gemelar había sido inducido mediante oxitocina o PG.

La búsqueda de la bibliografía sobre el tema de interés se ha realizado en PubMed y UpToDate, incluyendo los estudios y artículos más actuales.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

Todas las GG con el primer feto en presentación cefálica de más de 34 semanas que tuvieron una inducción de parto. Todos ellos cumplen los siguientes criterios:

1. Gestación gemelar.
2. Embarazo controlado.
3. Primer gemelo en presentación cefálica.
4. Edad gestacional mayor a 34 semanas (madurez pulmonar fetal).
5. No contraindicación para el parto vaginal. Criterios de exclusión:
6. Gestación no controlada.
7. Contraindicación para el parto vaginal.
8. Cesárea electiva por no deseo materno de parto vaginal.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron mediante la mediana y el rango intercuartílico [Q1; Q3] mientras que las variables cualitativas se describieron como su frecuencia relativa (%). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney y el contraste entre tablas de contingencia se realizó mediante la prueba exacta de Fisher. Cuando la asociación entre variables categóricas fue significativa, se reportó el riesgo relativo (RR) de cesárea/tratamiento de inducción con el factor. Los intervalos se expresan con un nivel de confianza del 95%. En todos los análisis se consideró una probabilidad (p) de error inferior al 5%. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS (ver. 25.1) IBM- Comp. NY, EEUU.

Aspectos éticos

El estudio presentado se realizó de acuerdo con los principios generales de la Declaración de Helsinki promulgada por la Asociación Médica Mundial.

Este estudio fue aprobado el 13 de Enero del 2022 por el Comité de Ética del Hospital Universitario La Paz (PI-5064) así como por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. En consenso con el Comité de Ética, no fue necesario presentar ningún consentimiento informado a las pacientes, debido a que es un estudio observacional retrospectivo, según como viene explicado en el Real Decreto 1090/2015.

Este estudio no tiene la posibilidad de generar riesgo

alguno a las pacientes estudiadas, ya que ambos métodos han demostrado eficacia y seguridad en la inducción del parto en GG y se emplean métodos de inducción que se utilizan de manera rutinaria en la práctica clínica diaria. Así mismo, se trata de un estudio retrospectivo por lo que únicamente extraemos datos de las historias clínicas de las pacientes sin cometer daño alguno. Los beneficios de la inducción disminuyen las complicaciones secundarias a una cesárea.

RESULTADOS

Características demográficas de las gestantes de gemelos:

No se encontraron diferencias significativas ni en la edad materna, el IMC materno, diabetes gestacional, el método de concepción, el tipo de gestación gemelar ni la paridad entre ambos grupos. Estos valores se resumen en la Tabla 1.

Tipo de gestación: tanto en las monocoriales biamnióticas (MB) como en las bicoriales biamnióticas (BB) se observan porcentajes de inducción mayores con oxitocina, siendo más llamativa la cifra en el caso de las MB con un 66.7%, pero debemos tener en cuenta que el número de gestaciones de este tipo es menor, por lo que el valor sería proporcional a la cifra de gestaciones MB mostrada.

Diabetes gestacional: existe una tendencia a mayor número de gestantes con diabetes gestacional en el grupo de oxitocina frente al de PG (66.7% vs. 33.3%) pero sin ser valores significativos ($p=0.774$).

Edad materna: el 75% de los casos tanto en la inducción con oxitocina como con PG se encontrarían mujeres de menos de 38 años.

IMC: En la Tabla 1 podemos ver que dentro del IMC de las gestantes, se observa que mujeres con mayor IMC han sido inducidas con oxitocina en mayor proporción.

Paridad: parece influir con valores casi estadísticamente significativos ($p=0.071$), observando que, en mujeres multíparas, se inducían con un 70.5% mediante oxitocina. Dentro de las gestantes nulíparas, no se observaron diferencias en las frecuencias de ambos métodos de inducción. No había diferencias entre la paridad, aunque se observa un mayor porcentaje de multíparas en el grupo de oxitocina frente al de PG (80% vs. 20%).

Método de concepción: a la hora de valorar la posible influencia del método de concepción, espontáneo vs. técnica de reproducción, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos. Observamos que en gestaciones espontáneas el método de inducción con un 64.7% es la oxitocina. Sin embargo, en mujeres que han sido sometidas a TRA mediante Fecundación In Vitro (FIV), vemos que el 50% de los casos con ovocitos propios, corresponde a mujeres inducidas mediante PG; así como en el caso de ovocitos donantes, la cual, corresponde a un 60% la frecuencia de las inducidas mediante PG. En nuestro estudio solo estudiamos un caso de gestación mediante inseminación artificial (IA) y el parto fue inducido mediante oxitocina. (Fig. 1).

Método de inducción y vía del parto:

Se incluyeron un total de 44 gestantes de gemelos a las que se les realizó una inducción del parto. Se analizó la

Características demográficas	Tipo de Inducción		
	Oxitocina N (%)	Prostaglandinas N (%)	P
Paridad			0.071
Nulíparas	15 (51.71%)	14 (48.21%)	
Multíparas	12 (80%)	3 (20%)	
Tipo de gestación (corionicidad)			0.603
Bicorial Biamniótica	17 (58.6%)	12 (41.4%)	
Monocorial Biamniótica	10 (66.7%)	5 (33.3%)	
Diabetes gestacional			0.774
No	23 (60.5%)	15 (39.5%)	
Sí	4 (66.7%)	2 (33.3%)	

Tabla 1. Frecuencias de las características demográficas maternas. Se representan los datos como N (casos en cada variable) (%)

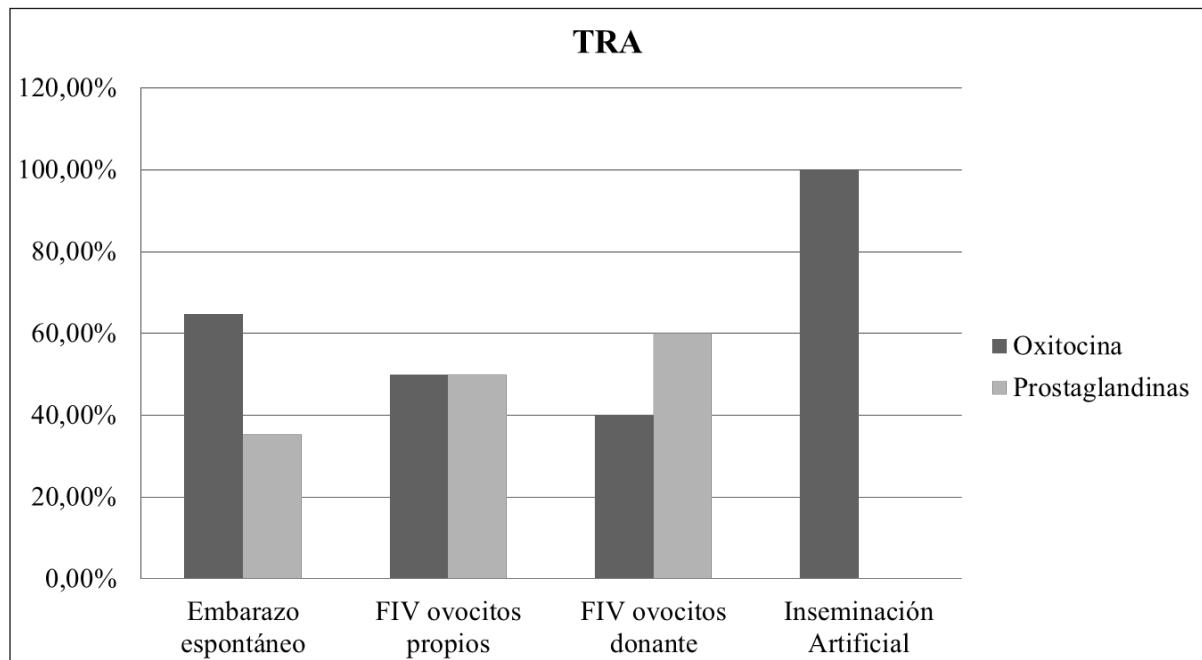


Figura 1. Comparación de las distintos métodos de concepción y el método de inducción. FIV: Fecundación In Vitro

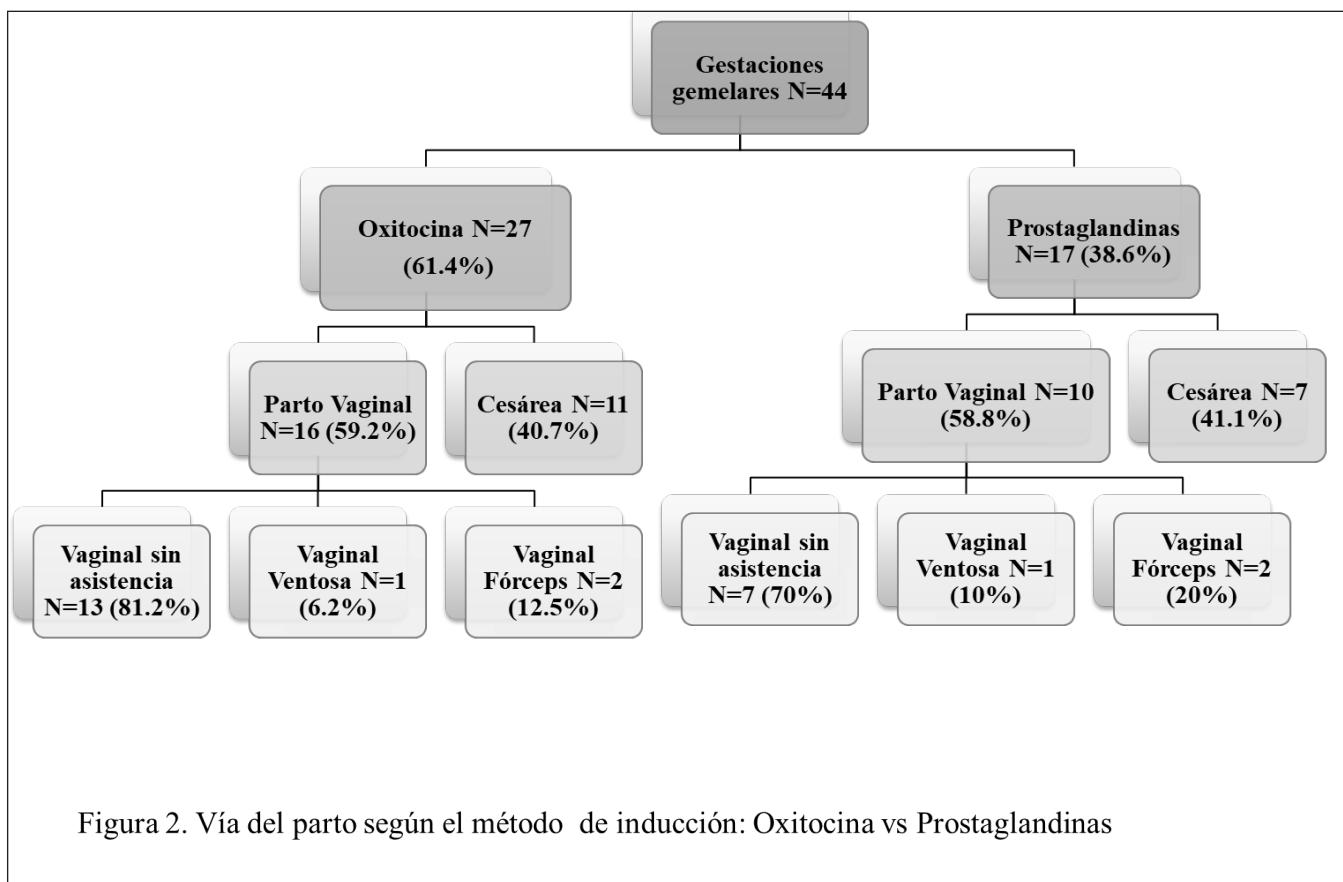


Figura 2. Vía del parto según el método de inducción: Oxitocina vs Prostaglandinas

vía del parto tras la inducción en el conjunto total de todas las GG: de ellas, más de la mitad, 26 (59%) tuvieron un parto vaginal: 20 gestantes (45%), un parto vaginal eutóxico sin asistencia, 4 (9,1%) mediante fórceps y 2 (4,5%) mediante ventosa. El resto de las gestantes inducidas, 18 (40%) terminaron en cesárea intraparto. Dentro de las GG que finalmente requirieron la realización de una cesárea: 7 (38,8%) fueron por fracaso de inducción, 5 (27,7%) por no progresión de parto, 4 (22.2%) por desproporción cefalopélvica y 2 (11,1%) por pérdida de bienestar fetal.

Se dividieron las gestantes de gemelos en dos grupos según el método de inducción: Oxitocina y PG. Se administró oxitocina IV a 27(61,4%) gestantes y PG a 17 (38,6%) gestantes.

En el grupo de inducción con Oxitocina, 16 (59,2%) terminaron en un parto vaginal siendo exitosa la inducción y 11 (40,7%) en cesárea. En el grupo con PG, 10 (58,8%) tuvieron un parto vaginal y 7 (41%) acabaron en cesárea. En la Figura 2 se muestran estos resultados.

Los resultados respecto a la vía el parto son similares con ambos métodos de inducción. Además, en ambos métodos de inducción el porcentaje de partos vaginales es mayor que el de cesárea. Respecto a la causa de la cesárea, se estudió para cada método de inducción. No había

diferencias significativas entre ambos métodos respecto al número de cesárea por fracaso de inducción (oxitocina 42.9% vs. PG 57.1% con $p = 0.331$). Tampoco hubo diferencias en la indicación de cesárea por no progresión del parto entre la oxitocina y PG (40% vs. 60%). Se observaron frecuencias mayores en ambos casos de realización de una cesárea, en las GG inducidas mediante PG. Los casos de cesáreas por riesgo de pérdida de bienestar fetal y de desproporción aparecieron solo en el grupo de inducción mediante oxitocina. (Figura 3).

Complicaciones maternas:

No encontramos diferencias significativas respecto a las complicaciones maternas. No hubo ningún caso de histerectomía obstétrica, rotura uterina ni muerte materna. Únicamente dos gestantes presentaron hemorragia intraparto, definidas como la necesidad de transfusiones sanguíneas tras el parto, por pérdida > 500 ml de sangre. Ambas fueron inducidas mediante oxitocina. Ambas gestantes tenían más de 37 años y la duración del parto de ambas fue mayor a 12 horas en ambos casos. La necesidad de la transfusión vino dada por la realización de una cesárea intraparto tras fracaso de inducción, en ambos casos. Estos resultados no son estadísticamente significativos ($p=0.251$).

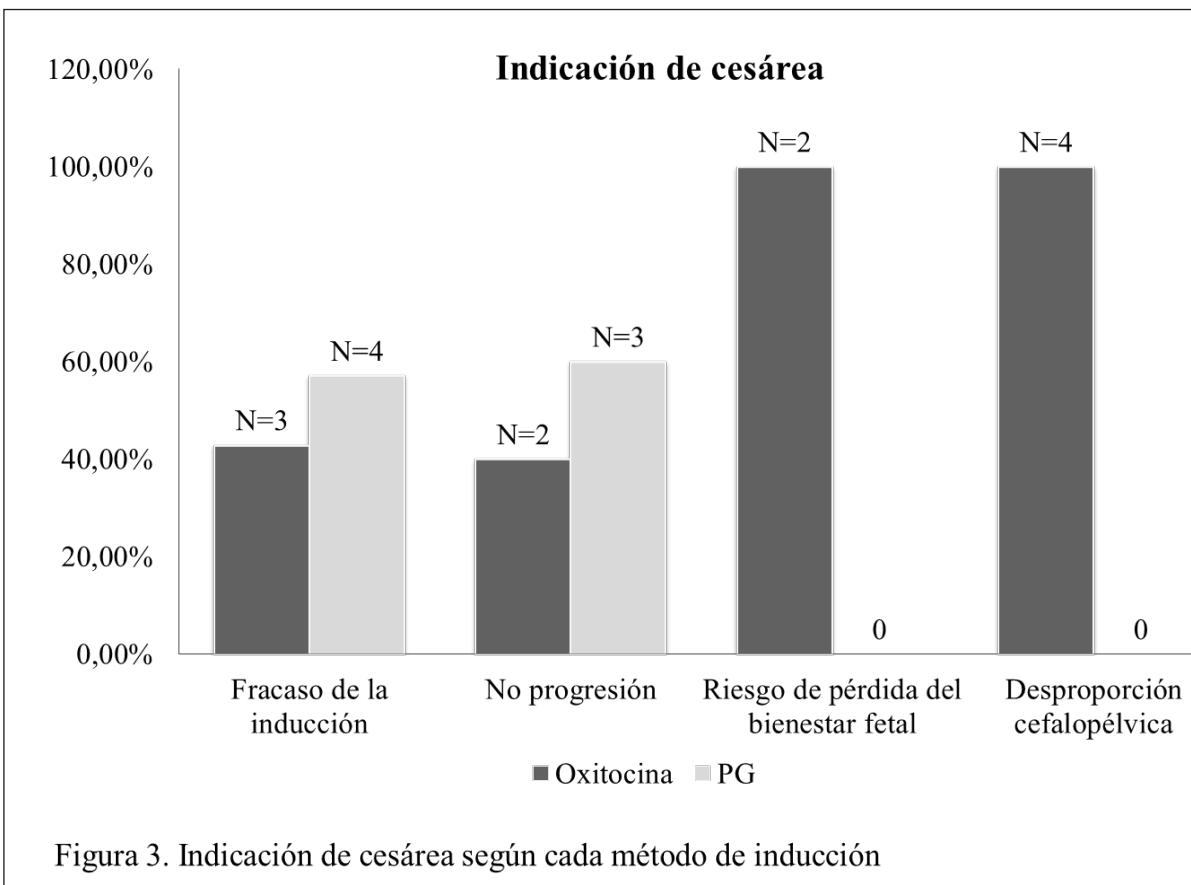


Figura 3. Indicación de cesárea según cada método de inducción

Complicaciones neonatales:

No encontramos diferencias significativas entre las complicaciones neonatales y los dos métodos de inducción tal y como se muestra en la tabla no2. Observamos una mayor tendencia a ingresos en la UCIN en recién nacidos (RN) en el grupo inducido con PG respecto al de oxitocina (54,5% vs. 45,5%; p= 0,211) sin llegar a ser

res casi estadísticamente significativos (p=0,061).

Los valores de Apgar de los RN, y el pH de primer gemelo presentan distribuciones similares dentro de los dos grupos de comparación.

En la Tabla 2 están resumidas las características neonatales estudiadas.

Características del parto:

Índice de Bishop: en pacientes inducidas mediante oxitocina, el Índice de Bishop con valores de 6 o menores refleja mayores porcentajes (62,9%) que en las inducidas mediante PG. Sin embargo, las gestantes con puntuaciones Bishop durante la inducción, mayores de 6, muestran frecuencias similares para ambos fármacos inductores. (Tabla 3)

Horas de parto: las GG inducidas mediante PG presentan mayores frecuencias en las horas de parto respecto a las inducidas mediante oxitocina (12 h vs. 10 h), pero estos valores no fueron estadísticamente significativos. (Tabla 3)

Características de los RN	Oxitocina	PG	P
Peso 1º gemelo (gr)	2535 (480)	2640 (490)	0.470
Peso 2º gemelo (gr)	2490 (550)	2570 (705)	0.531
Ingresos UCIN			0.211
Sí	5 (45.5%)	6 (54.5%)	
No	22 (66.7%)	11 (33.3%)	
Apgar 1	9 (0)	9 (1)	0.161
Apgar 2	8 (1)	9(1)	0.598
pH arterial 1	7.32 (0.07)	7.29 (0.05)	0.315
pH arterial 2	7.31 (0.09)	7.27 (0.08)	0.061

Tabla 2. Características de los recién nacidos. UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales, Apgar al 1 minuto de vida, Apgar 1 del 1º gemelo y Apgar 2 del 2º gemelo, pH arterial 1 del 1º gemelo y pH arterial 2 del 2º gemelo

valores estadísticamente significativos. En el peso de los gemelos, puede observarse que la frecuencia de RN con menor peso, es ligeramente mayor en pacientes inducidas mediante PG. El pH del segundo gemelo se asocia a valores más bajos (pH=7.27) cuando las gestantes son inducidas mediante PG, con valo-

Variables del parto	Tipo de Inducción		
	Oxitocina N (%)	Prostaglandinas N (%)	P
Índice de Bishop			0,688
<6	22 (62,9%)	13 (37.1%)	
>6	5 (55.6%)	4 (44.4%)	
Horas de parto	10 (5)	12 (5)	0.521

Tabla 3. Frecuencias de las características del parto. N (%) o mediana (rango intercuartílico).

Factores de riesgo de cesárea:

Se estudiaron posibles factores de riesgo de las gestantes que pudiesen condicionar el riesgo de acabar en cesárea tras la inducción del parto. Tanto el IMC materno > 30 Kg/m² como el Índice de Bishop ≤6 resultaron ser factores de riesgo estadísticamente significativos para terminar en cesárea tras la inducción del parto. Las mujeres que tuvieron cesárea presentaron un IMC significativamente mayor a las mujeres que no tuvieron cesárea (Sin cesárea=23.3 [20.5; 27.3] kg/m², cesárea=30.5 [26.7; 35.6] kg/m²; P=0.001).

Las gestantes de gemelos con Índice de Bishop ≤6 respecto aquellas gestantes con un Índice de Bishop >6 tuvieron una tasa estadísticamente mayor de cesárea (100% vs. 51,4%; p=0.005). El riesgo relativo (RR) de cesárea con un índice de Bishop ≤6 es 2.06 [1.46; 2.90] veces más que con un Índice de Bishop >6. Por tanto, existe el doble de riesgo de acabar en una cesárea cuando se inicia una inducción del parto con un índice de Bishop ≤6.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad materna (< o >de 35 años) (42,1% vs. 40% p=0.88), ni en cuanto a la paridad (nulípara vs multípara) (50% vs. 26%, P=0,1).

Todos los resultados se exponen en la Tabla 4.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio indican que tanto la oxitocina IV, como las PG vaginales son similares en efectividad y seguridad para la inducción del parto en ges-

taciones gemelares. Ambos métodos de inducción para maduración cervical e inducción del parto, no muestran diferencias significativas respecto a la tasa de partos vaginales, horas de dilatación, complicaciones maternas ni complicaciones neonatales.

Parto vía vaginal y tasa de cesárea

El parto vía vaginal ha demostrado ser una alternativa segura y eficaz en GG (Obky, 2012); sin embargo, durante los últimos años se ha estudiado que muchas mujeres prefieren directamente la cesárea como vía principal de parto. Entre diferentes factores que influyen en esta decisión, se encuentra la falta de información sobre el procedimiento, función, seguridad y eficacia de los distintos métodos de inducción (Lewandowska, 2020). Sin embargo, debemos saber y aconsejar a las gestantes, que el parto vaginal ha demostrado ser seguro tanto para la madre como para los gemelos, cuando el primer feto se encuentra en presentación cefálica (Gupta, 2020; Suzuki, 2000). La tasa de cesáreas dentro de los estudios (Amikam, 2022) varía desde un 7% hasta un 46%; los cuáles, reportan casos de inducciones mediante amniotomía, oxitocina, balón intra-cervical y prostaglandinas. Dentro de las prostaglandinas, utilizan dinoprostona, así como misoprostol, sin encontrar diferencias significativas entre ambos (Amikam, 2022). En nuestro estudio, utilizamos la oxitocina en un 61% de los casos y PG (dinoprostona) en un 38,6% de los casos, pudiendo lograr comparaciones más precisas y similares. Con estos métodos de inducción, la tasa de cesáreas de nuestro estudio se situó en un 40%; logrando más de la mitad de las GG un parto vía vaginal (59%). Este dato es extremadamente alto comparándolo con datos extraídos de otros estudios con tasas entre 20- 30% de éxito en la vía vaginal. (Amikam, 2022).

Sin embargo, podemos razonar, que aún encontramos un número elevado de GG que precisan de una cesárea como vía final del proceso del parto; sin embargo, no hemos observado frecuencias muy dispares entre la oxitocina y las PG, dentro del fallo de inducción como indicación principal de

Factores de riesgo maternos	Cesárea		
	Sí	No	P
Índice Bishop			0.005
> 6	0	9 (100%)	
< 6	18 (51.4%)	17 (48.6%)	
Edad materna (años)			0.888
> 35	10 (40%)	15 (60%)	
< 35	8 (42.1%)	11 (57.9%)	
Paridad			0.167
Nulíparas	14 (48.3%)	15 (51.7%)	
Multíparas	4 (26.7%)	11 (73.3%)	
IMC	30.47 (8.9)	23.32 (6.89)	0.001

Tabla 4. Tabla cruzada factores de riesgo maternos y riesgo de cesárea. Datos cualitativos N (%). Datos cuantitativos mediana (rango intercuartílico)

la cesárea. En este estudio, las cesáreas por fallo de la inducción, en un 57.1% es en GG inducidas con PG, una frecuencia mayor que la observada con oxitocina (42.9%). Podemos concluir, que la eficacia entre ambos métodos de inducción es similar, pero, las PG presentan menores frecuencias de cesárea (38.9%) respecto a la oxitocina (61.1%).

Complicaciones maternas

En un análisis secundario del TBS (Dougan, 2020), que compara el parto vaginal mediante inducción vs. cesárea programada, mostraba resultados desfavorables maternos dentro del grupo de inducción. Así mismo, otro estudio más reciente, (Amikam, 2022), estudió un aumento de las complicaciones maternas en el grupo de inducción respecto a las cesáreas planificadas (11.3% vs. 7.3%). En este estudio (Amikam, 2022), las complicaciones maternas se razona que son derivadas de la necesidad de realizar cesáreas intraparto tras la inducción, y la necesidad de transfusión sanguínea. En nuestro trabajo, únicamente dos gestantes de 44 presentaron alguna complicación materna, y en ambos casos fueron inducidas mediante oxitocina. Ambos casos se trataron de hemorragias intraparto y la necesidad de transfusión, debidas a una cesárea intraparto tras fallo en la inducción. Podemos concluir, que las complicaciones maternas en términos de hemorragia obstétrica, son derivadas de la cesárea por fracaso de inducción. Por tanto, la selección oportuna de las candidatas de las GG para inducción del parto, es clave para disminuir la tasa de cesáreas por fracaso de inducción o no progresión de parto y con ello, las hemorragias obstétricas.

Afortunadamente, no tuvimos ningún caso de histerectomía obstétrica ni muerte materna. Esto probablemente se debe, a que nuestro hospital, es un Hospital Terciario con una larga experiencia en el manejo de los partos vaginales y de la hemorragia obstétrica.

Complicaciones neonatales:

Es más frecuente el uso de PG como método de inducción en países con baja tasa de mortalidad neonatal; sin embargo, se ha estudiado que el uso de PG puede asociarse a efectos adversos como, alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal o incluso roturas uterinas en GG, sin demostrarse cifras significativamente estadísticas (Mei-Dan, 2017). En otro estudio más reciente (Amikam, 2022), se observa, que el riesgo de morbilidad neonatal es similar entre el parto vaginal y la cesárea planificada (1.7% vs. 2%). En nuestro trabajo, no se comparó la morbilidad neonatal de los neonatos de parto vaginal con los de cesárea planificada, pues esto sería objeto de otro estudio.

Respecto al bienestar fetal, solo tuvimos dos casos de cesárea por riesgo de pérdida de bienestar fetal, en dos GG inducidas con oxitocina. No hubo diferencias entre los pH arteriales y la puntuación Apgar, ni en el trasladado a la UCIN entre ambos métodos de inducción, por lo que ambos métodos parecen igual de seguros (oxitocina 45,5% vs. PG 54,5%).

No se ha establecido una división de las indicaciones del ingreso en UCIN de los neonatos o su posterior seguimiento, por lo que no podemos establecer tampoco una clara asociación causal entre la inducción con PG y los ingresos. Dentro de nuestro estudio, todos los neonatos ingresados en la UCIN fueron dados de alta sin dificultades posteriores.

Características del parto:

En un estudio de cohortes (Jonsson, 2015), donde fue utilizada la oxitocina en un mayor número de inducciones, no se observaron diferencias en las duraciones de los partos ni en la frecuencia con la que se esperaban partos prolongados. En nuestro caso, tampoco hubo diferencias en cuanto a las horas del parto entre las GG inducidas con oxitocina o PG. Incluso la media de horas de parto (12 h con PG y 10 h con oxitocina), son similares o incluso menores a las descritas en inducciones de partos únicos (Jonsson, 2015). Además, estos resultados nos hacen concluir, que el útero de una GG puede contraerse igual que el de una gestación única tras una inducción, consiguiendo contracciones efectivas que hagan dilatar el cuello uterino de manera eficaz.

Factores de riesgo de cesárea intraparto:

Se ha estudiado, que mujeres con menor madurez cervical han asociado mayor número de cesáreas comparándolas con gestantes con Índices de Bishop más elevados (Jonsson, 2015). En nuestro estudio se observó un mayor riesgo de cesáreas en mujeres con Bishop ≤ 6 ($p = 0.005$). Se estudió que las mujeres con Índices de Bishop ≤ 6 tienen 2.06 más probabilidades de acabar en una cesárea como vía del parto. Son concordantes estos datos, con el hecho de que, una menor madurez cervical, haga necesaria la inducción previa al proceso de parto, y que pese a este proceso, sea facultativo realizar una cesárea. Por tanto, el Índice de Bishop ≤ 6 al inicio de la inducción del parto, es un factor de riesgo para terminar en cesárea. Con estos datos podríamos asesorar a la gestante antes de someterla a una inducción del parto. En este estudio hemos recogido las indicaciones más frecuentes de realización de cesárea, siendo el fracaso de la inducción la indicación más frecuente, seguida de la no progresión del parto.

Un estudio reciente (Amikam, 2022) concluye, que

determinados factores de GG podrían asociarse a tasas de éxito menores con la inducción, y requerirán una vía de parto mediante cesáreas de urgencia. Establecen estos datos como factores predictores de una inducción exitosa en GG. Dentro de estos factores, incluyen la nuliparidad, la edad materna por encima de los 35 años, las TRA, la edad gestacional o el IMC. En nuestro estudio hemos observado que de las 18 cesáreas requeridas en el momento del parto, 14 (77.7%) fueron en mujeres nulíparas. Sin embargo, dentro de las GG con partos vaginales eutócicos, un 55% fueron de mujeres multíparas y el resto (45%) en mujeres nulíparas. También podemos concluir de nuestro estudio, que un 72.2% de las cesáreas realizadas fueron en gestantes mayores de 30 años, siendo el número mayoritario de cesáreas entre los 36 y los 40 años. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a la edad materna ($< \text{ó } >$ de 35 años), ni en cuanto a la paridad (nulípara vs. multípara).

En nuestro estudio también se observó un mayor riesgo de cesárea como vía final del parto en mujeres con mayor IMC ($p=0.001$).

Como hemos visto anteriormente, la edad gestacional sería otro factor importante a considerar, y estudios demuestran (Amikam, 2022), que la edad gestacional se asocia inversamente a una inducción exitosa. Por esto, los embarazos gemelares finalizados a una edad gestacional previa, comparado con embarazos únicos, pueden resultar en una tasa menor de éxito en la inducción del parto. Así mismo concluimos, que los resultados de inducciones en embarazos únicos no se pueden extrapolar a embarazos gemelares (Amikam, 2022). En este estudio no disponemos de una comparación con gestaciones únicas, sin embargo, vemos que un 66.6% de las cesáreas realizadas, fueron en GG por encima de la semana 37 de gestación. Estas cesáreas fueron en un 33.3% por fallo en la inducción, seguidas de un 25% de cesáreas realizadas por no progresión del parto, así como de desproporcióncefalopélvica. Se puede concluir que no solo en este caso se trata de la necesidad de realizar una cesárea por un fallo en la inducción, sino que hay más factores involucrados independientes de la inducción farmacológica del parto. Observamos que la frecuencia de realización de cesárea es mayor en edades gestacionales mayores.

CONCLUSIONES

La oxitocina IV y las prostaglandinas vaginales son métodos similares en eficacia y seguridad para la inducción del parto en las gestaciones gemelares:

- No hay diferencias respecto al número de cesáreas entre ambos métodos de inducción.

- No hay diferencias respecto a las horas de parto entre ambos métodos de inducción.
- No hay diferencias respecto a las complicaciones maternas entre ambos métodos de inducción.
- No hay diferencias respecto a las complicaciones neonatales entre ambos métodos de inducción.
- Tienen más riesgo de cesárea las mujeres con Índice de Bishop ≤ 6 y mujeres con un IMC $> 30 \text{ Kg/m}^2$

Se necesitan estudios con series más amplias para poder confirmar estos resultados.

ABREVIATURAS

- FSH – Hormona Estimulante del Folículo
TBS – Twin Birth Study
PG – Prostaglandinas
GG – Gestaciones Gemelares
UCIN – Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
IMC – Índice de Masa Corporal
MB – Monocorial Biamniótico
BB – Bicorial Biamniótico
DG – Diabetes Gestacional
TRA – Técnicas de Reproducción Asistida
FIV – Fecundación In Vitro
IA – Inseminación Artificial
RN – Recién Nacido
IV- Intravenoso

BIBLIOGRAFÍA

1. Amikam U, Hiersch L, Barrett J, Melamed N. Labour induction in twin pregnancies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2022 Mar; 79:55-69. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2021.10.001. Epub 2021 Nov 11.
2. Chasen ST, Chervenak FA. Twin pregnancy: Prenatal issues (2020). https://www-upToDate-com.bvcscm.a17.csinet.es/contents/twin-pregnancy-prenatal-issues?search=embarazo%20gemelar&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
3. Dougan C, Gotha, L., Melamed, N. et al. Cesarean delivery or induction of labor in pre-labor twin gestations: a secondary analysis of the twin birth study. BMC Pregnancy Childbirth, 20, 702(2020) Nov 17; 20(1):702. doi: 10.1186/s12884-020-03369-x.
4. Embarazo múltiple. Sociedad Española de Fertilidad. <https://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/embarazomultiple19-1-10.pdf>.

5. Fretts RC. Effects of advanced maternal age on pregnancy (2020). https://www-uptodate-com.bvcscm.a17.csinet.es/contents/effects-of-advanced-maternal-age-on-pregnancy?search=effects%20of%20advanced%20maternal%20age&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
6. Grossman TB, Tesfamariam R, Chasen ST, Kalish RB. Maternal morbidity of induction of labor compared to planned cesarean delivery in twin gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* (2021) Nov; 34(21):3562-3567. doi: 10.1080/14767058.2019.1688291. Epub 2019 Dec 6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1688291>
7. Gupta R, Sardana P, Arora P, et al. Maternal and Neonatal Complications in Twin Deliveries as Compared to Singleton Deliveries following In vitro Fertilization. *J Hum Reprod Sci.* (2020); 13: 56–64. JHRS-13-56.pdf (nih.gov)
8. Huber G, Schütz H, Seelbach-Gobel B. Induction of labor in twin pregnancies with oral misoprostol versus vaginal dinoprostone—is it effective and safe? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28:1043e6. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.942629>.
9. Jonsson M. Induction of twin pregnancy and the risk of caesarean delivery: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015 Jun 16; 15:136. doi: 10.1186/s12884-015-0566-4.
10. Leduc D, Biringer A, Lee L, Dy J, Corbett T, Duperron L, et al. Induction of labour. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35: 840e57. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30842-2](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30842-2).
11. Lewandowska, M, Sajdak, S, Więckowska, B et al. The Influence of Maternal BMI on Adverse Pregnancy Outcomes in Older Women. *Nutrients* (2020); 12, 2838.
12. Manor M, Blickstein I, Ben-Arie A, Weissman A, Hagay Z. Case series of labor induction in twin gestations with an Intrauterine Balloon catheter. *Gynecol Obstet Invest.* 1999; 47(4):244-6. <https://doi.org/10.1159/000010114>.
13. Mei-Dan E, Asztalos EV, Willan AR, Barrett JF. The effect of induction method in twin pregnancies: a secondary analysis for the twin birth study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017 Jan 6; 17(1):9. doi: 10.1186/s12884-016-1201-8.
14. Obky et al. *J Matern Fetal Neonatal Med.* (2012)
15. Paulson R. Pregnancy outcome after assisted reproductive technology (2020).
16. Suzuki S, Otsubo Y, Sawa R, Yoneyama Y, Araki T. Clinical trial of induction of labor versus expectant management in twin pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;49(1):24-7. <https://doi.org/10.1159/000010207>.
17. Vayssiére C, Benoit G, Blondel B, Deruelle P, Favre R, Gallot D, et al. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French college of gynaecologists and obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156:12e7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.12.045>.
18. Vázquez-Maiz Oihane, Leire Maitane Ginto-Zabaleta, Maitane Zubikarai-Iturrealde, Olaia Aristegui-Guridi, José Ángel Navarrina-Martínez, Arantxa Lekuona-Artola. Desenlaces maternofetales según la comparación entre intento de parto o cesárea programada en embarazos gemelares. *Ginecol Obstet Mex.* 2020; 88 (11): 735-744.
19. Zafarmand MH, Goossens S. M. T. A., Tajik P., Bossuyt P. M. M., et al. Planned Cesarean or planned vaginal delivery for twins: secondary analysis of randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol. Twin Birth Study Collaborative Group.* 2021 Apr; 57(4):582-591. doi: 10.1002/uog.21907.

Hidrafem®

Gel Hidratante Vaginal con Hydeal-D® 0,2%

INNOVACIÓN
SEQUEDAD
VAGINAL

SIN PARABENOS
COMPATIBLE CON PRESERVATIVOS



- HYDEAL-D®: más resistente que el ácido hialurónico natural.⁽¹⁾
- Adhesión óptima a la mucosa vaginal.⁽²⁾
- Alta capacidad de hidratación⁽²⁾ con larga duración de acción.⁽¹⁾
- Para todas las mujeres con sequedad vaginal.

El único producto con HYDEAL-D®, una tecnología exclusiva y patentada de ácido hialurónico para tratar la sequedad vaginal

Para todas las mujeres con sequedad vaginal



1. Campoccia D, et al. Semisynthetic resorbable materials from hyaluronan esterification. *Biomaterials* 1998;19(23):2101-27

2. Instrucciones de Uso de Hidrafem. Septiembre 2019

LACER S.A. - Boters, 5
08290 Cerdanyola del Vallès
Barcelona - Spain
www.lacer.es

Cumple con la normativa
de productos sanitarios.



Artículo Original

Predicción de la probabilidad de embarazo post ciclo de inseminación artificial homóloga (IAH)

Prediction of the probability of pregnancy after a cycle of homologous artificial insemination (HAI)

Peñalba Valcabado M, Engels Calvo V, de los Reyes de la Cuesta Benjumea M

Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Puerta De Hierro (Madrid)

RESUMEN

Introducción: Durante años se han hecho numerosos estudios sobre la inseminación artificial homóloga (IAH). Debido a que las tasas de embarazo por ciclo con IAH son bajas y al estar basados en muestras pequeñas, persiste la polémica sobre su eficacia. La revolución tecnológica que se está produciendo en el ámbito de la medicina (inteligencia artificial y Big Data) podría ser el camino hacia la resolución de dicha controversia.

Objetivos: Búsqueda de factores pronósticos en la obtención de embarazo tras ciclo de IAH y determinación mediante un modelo predictivo de la probabilidad que tiene la pareja de quedarse embarazada tras este.

Diseño y métodos. Se trata de un estudio de casos y controles. Se estudiaron las parejas sometidas a IAH entre 2017 y 2022 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro. De las historias clínicas se han recogido los datos clínicos de las parejas ($n=391$), de los ciclos de IAH ($n=1059$) y de sus resultados. Se han analizado mediante

CORRESPONDENCIA:

Marta Peñalba Valcabado
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario Puerta De Hierro
Madrid

el programa IBM SPSS Statistics 25.0 y el modelo de aprendizaje supervisado “XGBoost”.

Resultados: La tasa de embarazos por ciclo fue del 13,01%. De los factores estudiados influyeron de forma significativa sobre el resultado: el tiempo de esterilidad ($p=0,017$), el tratamiento utilizado ($p=0,013$) y el número de folículos totales ($p=0,007$). Nuestro modelo de aprendizaje supervisado “XGBoost” obtuvo una AUC = 0.463867.

Conclusión: Incorporar los Big Data al campo de la reproducción asistida puede ser el futuro, pero para ello, se requiere de mayor número de estudios y de un mayor tamaño muestral.

Palabras clave: Infertilidad, inseminación artificial homóloga (IAH), embarazo, Big Data, medicina personalizada.

SUMMARY

Introduction: Numerous studies on homologous intrauterine inseminations (IUI-H) have been conducted over the years. As these are based on small samples and because the pregnancy rates per cycle with IUI-H are generally low, debate persists about the efficacy of IUI-H. The technological revolution that is currently taking place in the field of medicine (artificial intelligence and Big Data) could pave the way to resolve this controversy.

Objectives: Search for prognostic factors in achieving

pregnancy after an IUI-H. To determine the probability of the couple becoming pregnant after an IUI-H cycle using a predictive model.

Design and methods: This is a case-control study. Couples undergoing IUI-H between 2017 and 2022 at the Puerta de Hierro University Hospital were studied. The clinical data of the couples (n=391), the IUI-H cycles (n=1059) and their results have been collected from the medical records. They have been analysed using the IBM SPSS Statistics 25.0 program and the “XGBoost” supervised learning model.

Results: The pregnancy rate per cycle was 13.01%. Of the factors studied, the following had a significant influence on the result: the time of sterility ($p=0.017$), the treatment used ($p=0.013$) and the number of total follicles ($p=0.007$). Our “XGBoost” supervised learning model obtained an AUC=0.463867.

Conclusion: The incorporation of Big Data in the field of assisted reproduction may be the future, but for this, a greater number of studies and a larger sample size is required.

Keywords: Infertility, homologous intrauterine insemination (IUI-H), pregnancy, Big Data, personalized medicine.

ABREVIATURAS

AMH: “Anti-Müllerian Hormone” o hormona antimülleriana.

AUC: “Area under the curve” o Área Bajo la Curva.

EOD: Enfermedad de Origen Desconocido.

FDA: “Food and Drug Administration” o Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

FIV: Fecundación In Vitro.

FSH: “Follicle-stimulating hormone” o hormona estimulante del folículo.

hMG: “Human Menopausal Gonadotropin” o gonadotropina humana menopáusica.

HSG: histerosalpingografía.

HUPDHM: Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.

IA: Inteligencia Artificial.

IAH: Inseminación Artificial Homóloga.

IMC: Índice de Masa Corporal.

LH: hormona luteinizante, hormona luteoestimulante o lutropina.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PRL: prolactina.

REM: Recuento de Espermatozoides Móviles.

ROC: “Receiver Operating Characteristic” o Característica Operativa del Receptor.

SEF: Sociedad Española de Fertilidad.

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida.

TSH: hormona estimulante de la tiroides, tirotropina, hormona tiroestimulante u hormona tirotrópica.

VHB: Virus Hepatitis B.

VHC: Virus Hepatitis C.

VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad o subfertilidad se define como el fracaso para alcanzar un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares y sin protección anticonceptiva (Vander & Wyns, 2018). Se trata de un problema muy prevalente en la población actual, y se estima que afecta alrededor del 15% de parejas en edad reproductiva a nivel mundial (Matorras, 2011), siendo considerado un problema de salud pública por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization, 2014). En el año 2018 en España, el 5,4% de mujeres entre 18 y 55 años se sometieron a Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) (Instituto Nacional de Estadística, 2018).

La inseminación artificial homóloga (IAH) es una de las primeras líneas de tratamiento en la mayoría de los casos, ya que se trata de un procedimiento no invasivo, seguro (el riesgo de complicaciones es muy bajo), asequible y con bajas tasas de abandono del tratamiento debido a que no requiere prácticamente monitorización (Ombelet, 2017).

Durante años se han hecho numerosos estudios sobre la IAH analizando de manera individual distintos factores pronósticos: la etiología de la esterilidad (Tay et al., 2007), la edad de las pacientes (Goverde et al., 2000) o el tiempo de esterilidad (Dinelli et al., 2014) entre otros; obteniéndose resultados contradictorios. Al estar basados dichos estudios en pequeñas muestras de pacientes y debido a que las tasas de embarazo por ciclo con IAH son generalmente bajas, su interpretación es complicada y los resultados varían. Por lo tanto, persiste la controversia sobre la eficacia de la IAH, especialmente en relación con técnicas más complejas como la Fecundación In Vitro (FIV) (Thijssen et al., 2017).

La revolución tecnológica que se está produciendo actualmente en el ámbito de la medicina podría ser el camino hacia la resolución de dicha controversia. Gracias al desarrollo de la inteligencia artificial (IA) y el Big Data, se ha descubierto una nueva forma de entender la ciencia. Se trata de métodos de análisis de datos que automatizan

la construcción de modelos analíticos. Existen numerosos ejemplos de su aplicación en el ámbito de la salud. La mayoría está aún en desarrollo, pero otros han sido recientemente aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). Este es el caso de la “Deep neural network for diagnosing diabetic retinopathy (IDx-DR)” para el diagnóstico de retinopatía diabética a partir de bancos de imágenes; o el programa “Cloud-based deep neural network algorithm (Cardio DL, Arterys, San Francisco, CA)” para diagnosticar anomalías cardíacas (Ngiam & Khor, 2019).

Nuestro objetivo es aplicar la revolución tecnológica al ámbito de la ginecología, uniendo la experiencia médica actual sobre la IAH (base de datos de 1059 pacientes) junto con las técnicas actuales (estadística, Big Data y aprendizaje automático). Buscando no sólo determinar qué factores pronósticos se asocian a una mayor probabilidad de embarazo tras un ciclo de IAH, sino también ser capaces de aplicar una medicina personalizada mediante un modelo predictivo. De esta manera, introduciendo en un programa variables que representan características clínicas y antropométricas de la pareja, seremos capaces de predecir su probabilidad de embarazo tras una IAH.

Esto nos permitirá no simplemente dar un porcentaje, sino tomar decisiones clínicas. Habrá parejas que obtendrán una probabilidad muy reducida de obtener embarazo mediante IAH, pudiendo tener mayor rentabilidad realizar FIV directamente (sin realizar ciclos previos de IAH). De esta manera, por un lado ahorraremos tiempo y procedimientos innecesarios a nuestros pacientes, y por el otro, recursos materiales, económicos y administrativos al sistema.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La hipótesis nula que motivó nuestro trabajo y constituye nuestro objetivo primario fue la ausencia de relación entre distintos factores pronósticos y la obtención de embarazo tras un ciclo de IAH.

Nuestro objetivo secundario consiste en ser capaces de determinar mediante un modelo predictivo qué probabilidad tiene la pareja de quedarse embarazada tras un ciclo de IAH según sus características clínicas y antecedentes personales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población:

El diseño de este estudio es analítico, observacional y retrospectivo longitudinal, es decir, se trata de un estudio de casos-controles. Para llevarlo a cabo se han revisado las historias clínicas de las pacientes mayores de 18 años

que se han sometido al menos a un ciclo de inseminación artificial homóloga (IAH) en la consulta de esterilidad del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (HUPDHM) desde enero de 2017 hasta enero de 2022. Para ello se obtuvo la aprobación por parte del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del HUPDHM, este se encuentra adjunto en el apartado de Anexo.

Las pacientes incluidas en el estudio son mujeres que, junto con sus parejas, llevan al menos 6 meses buscando embarazo de forma natural sin éxito. Dentro de todas estas pacientes primero aplicaremos nuestros criterios de exclusión: mujeres mayores de 40 años, etiología de la infertilidad debida a factor tubárico total, factor masculino grave y aquellas mujeres que hayan tenido al menos un hijo previamente con la misma pareja. Tras esto seleccionaremos aquellas que sean candidatas a IAH, estas son: aquellas en las que la etiología de su infertilidad se deba a un factor ovulatorio, factor tubárico parcial, factor masculino leve, enfermedad de origen desconocido (EOD) u otras causas como endometriosis o factor uterino (las clasificaremos como “Otras”).

Para encontrar dicha información se han utilizado las historias clínicas de consulta recogidas en el programa informático “Selene” tras realizar un estudio de la esterilidad exhaustivo consistente en:

- Una anamnesis y exploración física detalladas, que incluya hábitos tóxicos, edad, antecedentes médicos relacionados con la fertilidad (enfermedades autoinmunes, endocrinopatías, dismenorrea) y toma de medidas antropométricas.
- Ecografía transvaginal para valoración de útero y anejos, incluyendo una en la primera fase del ciclo para el recuento de folículos antrales.
- Analítica general y serologías de ambos abarcando el estudio de virus hepatitis B y C (VHB y VHC), virus inmunodeficiencia humana (VIH) y sífilis. En la mujer fue añadida también rubéola y toxoplasma.
- Perfil hormonal de la mujer en primera fase del ciclo de: hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol, prolactina (PRL), hormona tiroestimulante (TSH), hormonas tiroideas T3 y T4. En el caso de riesgo de baja reserva ovárica (edad elevada, recuento de folículos bajo o cirugía previa) también se cuantificó la hormona antimülleriana (AMH).
- Histerosalpingografía con contraste (HSG) para el estudio de la permeabilidad tubárica, recordemos que la IAH sólo puede realizarse en trompas total o parcialmente permeables.
- Seminograma y test de recuento de espermatozoides móviles (REM).

Con todas estas pruebas complementarias se han recogido las siguientes variables (Tabla 1):

- Tiempo de esterilidad, cuyo requisito de inclusión consiste en que la pareja haya tratado de conseguir embarazo de forma natural durante al menos 12 meses. Excepto aquellas pacientes con patología previa (endometriosis, ovario poliquístico...) o mayores de 35 años, en las que se establece un mínimo de 6 meses.

- Número de ciclos requeridos, siendo permitidos un máximo de 4 ciclos. Hemos excluido de nuestro análisis aquellas pacientes con un mayor número, aunque este fuese debido a un aborto tras el procedimiento.
- Abortos previos, clasificados en “ninguno”, “uno” y “dos o más”.
- Edad de la pareja, cuyo requisito es ser mayor de 18 años en ambos, y menor de 40 años en el caso de la mujer y 55 años en el caso del varón.
- Índice de masa corporal (IMC), calculado a través de la toma de peso y talla durante la primera consulta. Lo hemos clasificado en seis categorías como establece la OMS (bajo peso, normopeso, sobrepeso, obesidad grado I, obesidad grado II y obesidad grado III).
- Hábitos tóxicos de la pareja, divididos en hábito tabáquico (Sí/No), consumo de alcohol (Sí/No) y consumo de otro tipo de drogas (Sí/No).
- Etiología primaria y secundaria de la esterilidad, que a su vez hemos dividido en cinco categorías: “Factor ovárico”, “factor masculino leve”, “factor tubárico parcial”, “enfermedad de origen desconocido (EOD)” y “Otros (Endometriosis, factor uterino...)”.
- Recuento de espermatozoides móviles (REM) subclásificados en hasta seis categorías, siendo la mínima “mayor de 5 millones de espermatozoides” y la máxima “mínimo 30 millones de espermatozoides”.
- Tipo de tratamiento, que hemos dividido en 2 grupos: el primero agrupa a todas las pacientes que han utilizado Follicle-stimulating hormone (FSH), independientemente de si era recombinante o biosimilar; y el segundo incluye a aquellas pacientes que han utilizado Human Menopausal Gonadotropin (hMG).
- Dificultad en el procedimiento, subclásificado en “no” (sin necesidad de utilizar instrumental añadido), “uso de cánula dura”, “uso de cánula fiador” o “uso de garfio”.
- Número de folículos obtenidos, subdivididos se-

gún su tamaño en “mayores de 17mm”, “entre 14-16mm” y en “folículos totales” (suma de las dos categorías anteriores).

- Resultado del procedimiento, clasificado en “Sí” o “No”, según si se obtenga o no embarazo.

Análisis estadístico.

Todo el análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa informático IBM SPSS Statistics 25.0.

Se realizó un análisis descriptivo expresándose las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes y las variables cuantitativas (al no seguir una distribución normal) como medianas y rangos (Percentil25 - Percentil75). Tras esto realizamos una comparación por medio de la t de Student, U de Mann Whitney y X² dependiendo del tipo de variable y la distribución que seguían, valorada mediante la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Se seleccionó, en lugar de la X², la Prueba exacta de Fisher o la Razón de verosimilitud en todas aquellas variables cualitativas recogidas en una tabla 2x2 o de cualquier otro tamaño respectivamente, en las que se esperaba un recuento menor que 5 en más de un 20% de las casillas. Estos valores fueron expresados en forma de frecuencia (porcentaje) o mediana (Percentil25 - Percentil75) según el tipo de distribución y test empleado. Se consideró la significación estadística como p<0.05.

Aprendizaje supervisado:

El aprendizaje supervisado es una rama de la inteligencia artificial en la cual, dada una población con una serie de características, queremos aprender a predecir una propiedad previamente conocida en este conjunto de entrenamiento. Para ello, nuestro algoritmo debe ser capaz de generalizar los ejemplos vistos y aplicar lo aprendido a individuos que no ha visto anteriormente (Bishop, 2010). Para realizar las predicciones vamos a utilizar un modelo llamado “XGBoost”, basado en el concepto de árbol de decisión (Chen & Guestrin, 2016). En un árbol de decisión, la raíz contiene a toda la población y en cada nodo se plantea una pregunta (cada una de nuestras variables), que se utiliza para separar a la población en el siguiente nivel. Este proceso se repite hasta llegar a las hojas, que contienen una predicción común para todos los individuos en esa hoja (en nuestro caso, si una mujer se queda embarazada o no). (Figura 1).

En nuestro caso, no queremos simplemente predecir si una mujer se queda embarazada o no, sino también la probabilidad de que esto ocurra. Para ello utilizaremos árboles de regresión, que asignan a las hojas una probabilidad en vez de una variable categórica. Los árboles, de uno en uno, se van a ir construyendo nivel por nivel, teniendo en cuenta dos aspectos:

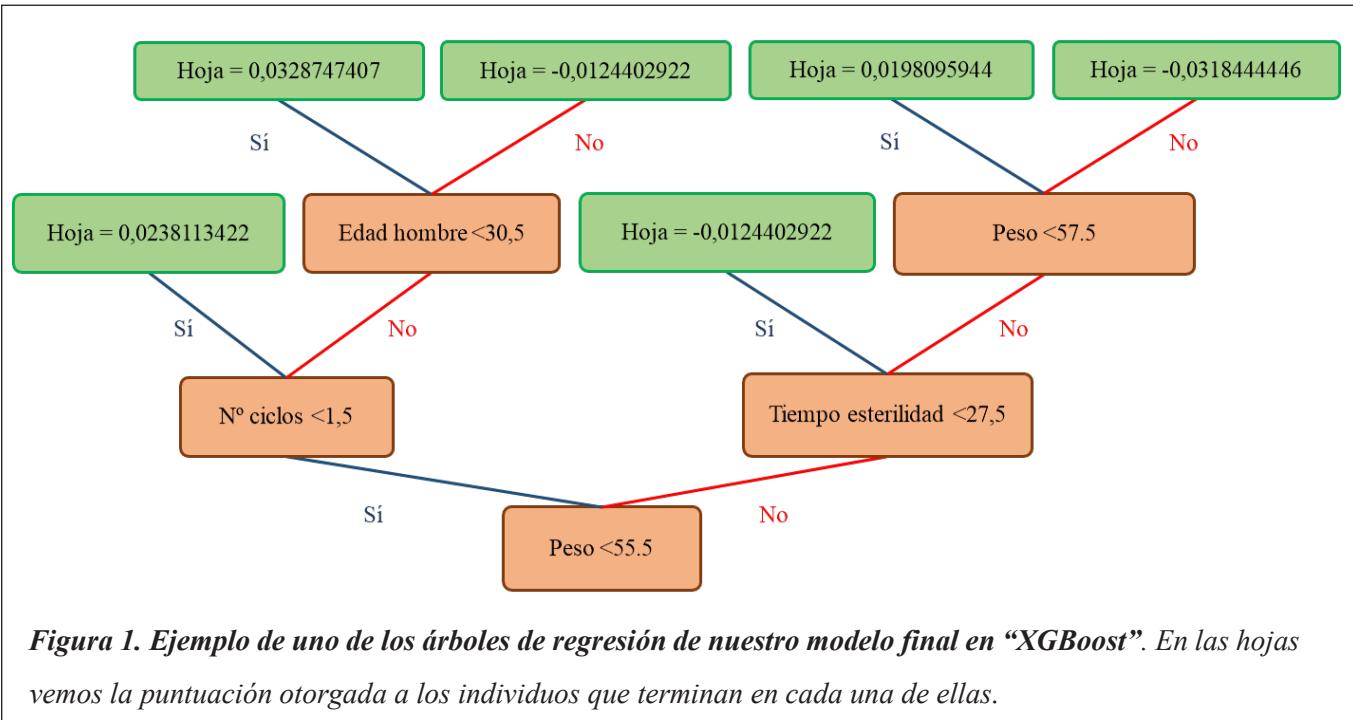


Figura 1. Ejemplo de uno de los árboles de regresión de nuestro modelo final en “XGBoost”. En las hojas vemos la puntuación otorgada a los individuos que terminan en cada una de ellas.

- Que las predicciones sean lo mejores posibles.
- Que el árbol sea lo más simple posible: no queremos hacer demasiadas preguntas y que las hojas sean demasiado pequeñas. Eso conduce habitualmente al sobreaprendizaje: en vez de aprender características que son generalizables, simplemente aprendemos a identificar a los individuos de nuestra población, provocando que nuestro modelo carezca de validez externa.

Por otro lado, la capacidad de aprender de un único árbol es limitada. Esto se soluciona mediante los “tree ensembles”, bosques de árboles en los que unos árboles corren los errores de otros.

A continuación, tenemos que entrenar nuestro modelo, buscando cuáles son las preguntas que mejor separan a la población. Para ello vamos a utilizar el 94% de casos ($n=995$) de nuestra base de datos, (conjunto de entrenamiento). Gracias a estos generaremos los bosques de árboles, calculando la probabilidad final, mediante la suma de las probabilidades proporcionadas por cada uno de los árboles.

Una vez entrenado, le proporcionaremos el conjunto de prueba (6% de casos de la base, $n=64$) sin la variable objetivo (embarazo Sí/No), y el modelo nos devolverá sus predicciones. Esto es lo que aplicaríamos en el mundo real: la pareja acudiría a consulta e introduciendo nosotros una serie de características en nuestra aplicación, esta nos proporcionaría una probabilidad individual de

embarazo (Figura 2).

Por último, a partir de dichas predicciones y la variable objetivo real podremos calcular la curva “Receiver Operating Characteristic” (ROC) y la métrica “Area under the curve” (AUC) y de esta manera estimar la precisión del modelo.

RESULTADOS

Datos de la población:

De los 1059 ciclos de IAH realizados entre los años 2017-2022 se obtuvieron 919 (86,78%) no embarazos y 140 (13,1%) embarazos. El total de pacientes que se sometieron al procedimiento fue de 391 (36,92%), y 138 (13,03%) de éstas realizaron un total de 4 ciclos, el número máximo posible. La gran mayoría, 714 (67,68%), se trató mediante FSH (recombinante o biosimilar) y el resto mediante hMG, 341 (32,32%).

La mediana de edad de las mujeres fue 34 (32-36) años y la de los hombres 36 (33-38). La mediana de tiempo de esterilidad fue 22 (17-28) meses. Dentro de sus antecedentes destacan que hasta 208 (19,87%) de las mujeres sufrieron un aborto previo y que 748 (70,63%) tenían un normopeso según su IMC, aunque este resultado está falseado al haber introducido en varias pacientes la mediana como valor cuando no poseíamos ese dato (ocurrió en $n=180$). En lo referente a los hábitos tóxicos de la pareja, encontramos que 257 (24,27%) de las mujeres fumaban frente a 280 (26,44%) de los hombres; 166

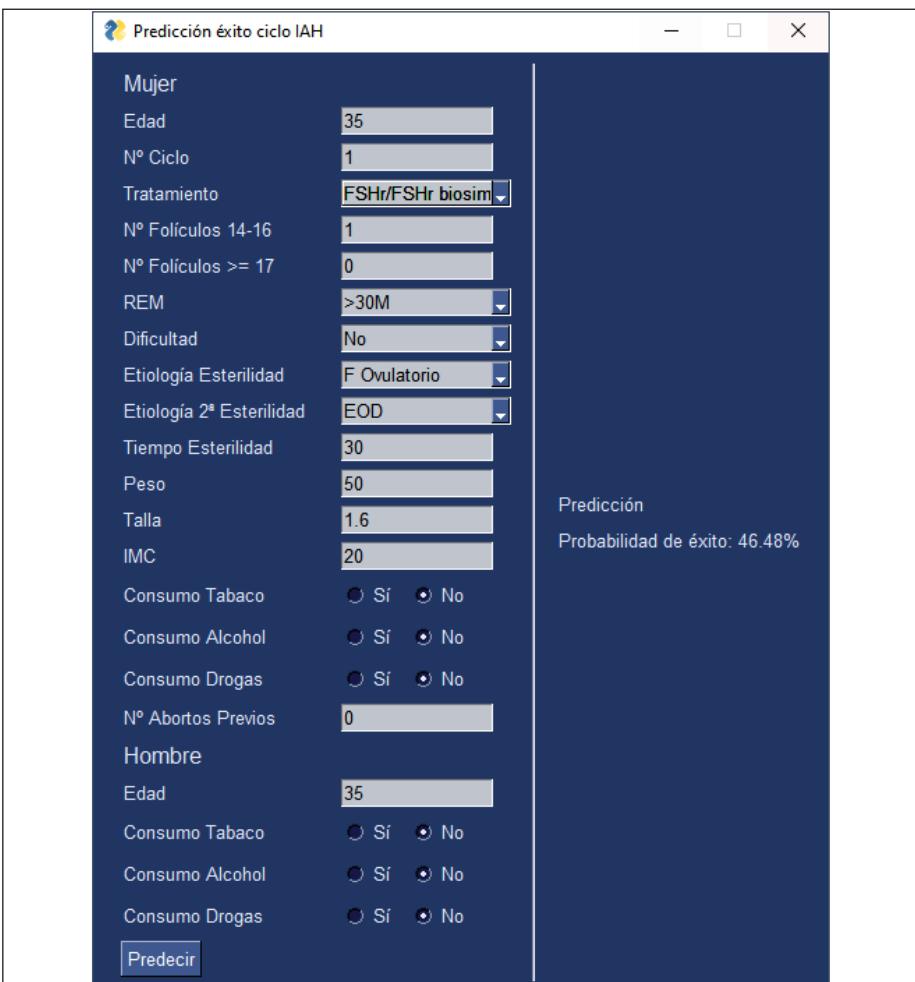


Figura 2. Ejemplo de posible aplicación del modelo en el ámbito clínico. El facultativo introduciría una serie de parámetros en el programa y este ofrecería una predicción en forma de porcentaje.

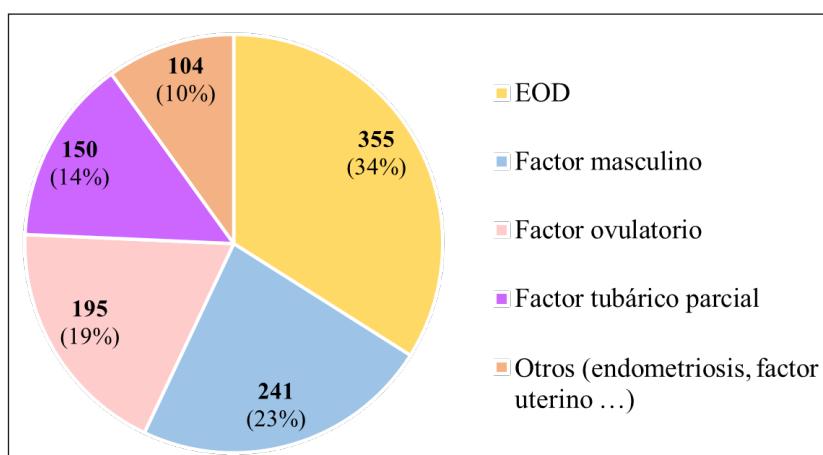


Figura 3. Distribución de la etiología primaria de la esterilidad.

(15,68%) de las mujeres ingerían alcohol frente a 310 (29,27%) de los hombres; y 18 (1,7%) mujeres consumían algún otro tipo de sustancia frente al 37 (3,49%) de los hombres.

La etiología primaria de su esterilidad fue en 355 (33,97%) una enfermedad de origen desconocido (EOD), seguida del factor masculino en 241 (23,06%), del factor ovulatorio en 195 (18,66%) y del factor tubárico parcial en 150 (14,35%) (Figura 3). La mayoría, 896 (84,61%), no presentaba ninguna etiología secundaria añadida, siendo la segunda más frecuente el factor masculino, 70 (6,61%). El resto de datos quedan recogidos en la Tabla 1.

Análisis descriptivo:

Las variables que han demostrado diferencias estadísticamente significativas en nuestro análisis descriptivo han sido el tiempo de esterilidad ($p=0,017$), siendo más probable la obtención de embarazo a menor tiempo [22 (17-29) meses vs. 20 (15-25) meses]. El tratamiento utilizado ($p=0,013$), obteniéndose embarazo con mayor frecuencia al utilizarse hMG [82 (11,48%) embarazos con FSH vs 58 (17,01%) embarazos con hMG]. Y, por último, el número de folículos totales ($p=0,007$), siendo la probabilidad de embarazo mayor, cuanto mayor número de folículos se obtuvieran [0 (0%) embarazos con 1 folículo vs. 49 (10,99%) embarazos con 2 folículos vs. 55 (12,39%) embarazos con 3 folículos vs. 36 (21,69%) embarazos con 4 o más folículos]. Los resultados correspondientes a las variables restantes no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, quedan recogidos en la Tabla 1.

Análisis del Modelo “XGBoost”:

Para medir la precisión de nuestro modelo de aprendizaje automático hemos utilizado la curva ROC y la métrica AUC.

Tabla 1. Análisis descriptivo

Variables	Total (n=1059)	No embarazo 86,78% (n=919)	Embarazo 13,1% (n=140)	P
Tiempo esterilidad (meses)	22 (17-28)	22 (17-29)	20 (15-25)	0,017
Número de ciclos				
1	391 (36,92%)	332 (84,91%)	59 (15,09%)	
2	295 (27,86%)	265 (89,83%)	30 (10,17%)	
3	235 (22,19%)	203 (86,38%)	32 (13,62%)	0,3
4	138 (13,03%)	119 (86,23%)	19 (13,77%)	
Abortos previos				
0	839 (80,13%)	737 (87,84%)	102 (12,16%)	
1	164 (15,66%)	136 (82,93%)	28 (17,07%)	0,229
2 o más	44 (4,2%)	38 (86,36%)	6 (13,64%)	
Edad Mujer (años)	34 (32-36)	34 (32-36)	34 (32-37)	0,842
Peso (Kg)	61 (56-67)	61 (57-67)	61 (54-68)	0,376
Talla (m)	1,64 (1,6-1,68)	1,64 (1,6-1,68)	1,64 (1,6-1,685)	0,1
IMC (Kg/m²)	22,68 (20,75-24,75)	22,68 (20,8-24,95)	22,51 (20,25-24,75)	0,099
Clasificación IMC				
Bajo peso	54 (5,1%)	43 (79,63%)	11 (20,37%)	
Normopeso	748 (70,63%)	653 (87,3%)	95 (12,7%)	
Sobrepeso	152 (14,35%)	129 (84,87%)	23 (15,13%)	
Obesidad grado I	67 (6,33%)	61 (91,04%)	6 (8,96%)	
Obesidad grado II	33 (3,12%)	28 (84,85%)	5 (15,15%)	
Obesidad grado III	5 (0,47%)	5 (100%)	0 (0%)	
Tabaco Mujer				
No fumadora	802 (75,73%)	691 (86,16%)	111 (13,84%)	
Fumadora	257 (24,27%)	228 (88,72%)	29 (11,28%)	0,292
Alcohol Mujer				
No alcohol	893 (84,32%)	771 (86,34%)	122 (13,66%)	
Si alcohol	166 (15,68%)	148 (89,16%)	18 (10,84%)	0,324
Drogas Mujer				
No drogas	1041 (98,3%)	901 (86,55%)	140 (13,45%)	
Sí drogas	18 (1,7%)	18 (100%)	0 (0%)	0,153
Edad Hombre (años)	36 (33-38)	36 (33-38)	35 (33-39)	0,95
Tabaco Hombre				
No fumador	779 (73,56%)	675 (86,65%)	104 (13,35%)	
Fumador	280 (26,44%)	244 (87,14%)	36 (12,86%)	0,834
Alcohol hombre				
No alcohol	749 (70,73%)	649 (86,65%)	100 (13,35%)	
Si alcohol	310 (29,27%)	270 (87,1%)	40 (12,9%)	0,845
Drogas Hombre				
No drogas	1022 (96,51%)	886 (86,69%)	136 (13,31%)	
Sí drogas	37 (3,49%)	33 (89,19%)	4 (10,81%)	0,808
Etiología Primaria				
Factor Ovulatorio	195 (18,66%)	165 (84,62%)	30 (15,38%)	
Factor masculino	241 (23,06%)	218 (90,46%)	23 (9,54%)	
Factor tubárico parcial	150 (14,35%)	132 (88%)	18 (12%)	0,165
EOD	355 (33,97%)	299 (84,23%)	56 (15,77%)	
Otros (endometriosis , uterino ..)	104 (9,95%)	93 (89,42%)	11 (10,58%)	
Etiología Secundaria				
Ninguna más	896 (84,61%)	782 (87,28%)	114 (12,72%)	
Factor Ovulatorio	13 (1,23%)	9 (69,23%)	4 (30,77%)	
Factor masculino	70 (6,61%)	60 (85,71%)	10 (14,29%)	
Factor tubárico parcial	26 (2,46%)	18 (69,23%)	8 (30,77%)	0,062
EOD	2 (0,19%)	2 (100%)	0 (0%)	
Otros (endometriosis , uterino ..)	52 (4,91%)	48 (92,31%)	4 (7,69%)	

REM				
<5 millones	70 (6,63%)	65 (92,86%)	5 (7,14%)	
5-10 millones	144 (13,64%)	129 (89,58%)	15 (10,42%)	
11-15 millones	177 (16,76%)	153 (86,44%)	24 (13,56%)	0,269
16-21 millones	84 (7,95%)	73 (86,9%)	11 (13,1%)	
21-30 millones	220 (20,83%)	182 (82,73%)	38 (17,27%)	
>30 millones	361 (34,19%)	314 (86,98%)	47 (13,02%)	
Tratamiento				
FSH (recombinante y biosimilar)	714 (67,68%)	632 (88,52%)	82 (11,48%)	
hMG	341 (32,32%)	283 (82,99%)	58 (17,01%)	0,013
Foliculos >17mm				
0	3 (0,28%)	3 (100%)	0 (0%)	
1	785 (74,34%)	689 (87,77%)	96 (12,23%)	0,15
=/≥2	268 (25,38%)	224 (83,58%)	44 (16,42%)	
Foliculos 14-16mm				
0	628 (59,58%)	553 (88,06%)	75 (11,94%)	
1	353 (33,49%)	305 (86,4%)	48 (13,6%)	0,074
=/≥2	73 (6,93%)	56 (76,7%)	17 (23,3%)	
Folículos totales				
1	3 (0,28%)	3 (100%)	0 (0%)	
2	446 (42,12%)	397 (89,01%)	49 (10,99%)	0,007
3	444 (41,93%)	389 (87,61%)	55 (12,39%)	
4	166 (15,68%)	130 (78,31%)	36 (21,69%)	
Dificultad				
No	891 (84,45%)	770 (86,42%)	121 (13,58%)	
Cáñula dura	131 (12,42%)	118 (90,08%)	13 (9,92%)	
Cáñula fiador	12 (1,14%)	8 (66,67%)	4 (33,33%)	0,18
Garfio	21 (1,99%)	19 (90,48%)	2 (9,52%)	

IMC Índice de masa corporal; EOD Enfermedad de origen desconocido; REM Recuento espermatozoides móviles; FSH Follicle-stimulating hormone; hMG Human Menopausal Gonadotropin

Nos interesa esta métrica porque queremos separar a las mujeres que se quedan embarazadas de las que no.

Durante el proceso de preparación de los datos y ajuste y entrenamiento del modelo, hemos visto que tenía dificultades para predecir correctamente el resultado del tratamiento. En la Figura 4 podemos ver las predicciones finales realizadas por nuestro modelo sobre el conjunto de prueba y en la Figura 5 podemos ver la curva ROC correspondiente a dichas predicciones, obteniendo AUC = 0.463867. Este es un resultado muy inferior al de un modelo que fuese capaz de predecir el éxito del tratamiento.

DISCUSIÓN

Los resultados de tasa de embarazo tras ciclo de IAH obtenidos en el HUPDHM (13,1% de embarazos) se asemejan a los resultados de las publicaciones actuales como el Registro Nacional de Actividad de la Sociedad Española de Fecundidad de 2018 (13,1% de gestaciones totales) (Instituto Nacional de Estadística, 2018). Además, encontramos resultados similares en recientes estudios, como el

de Cabry-Goubet et al. (2017) con 13% tasa de embarazo o el de Wadhwa et al. (2018) con 14.1% de éxito. Cabe destacar que, debido a las diferencias en los criterios de inclusión y exclusión y de los diferentes protocolos, existe una amplia variación en las diferentes publicaciones: desde un 4.7% tasa de embarazos por ciclo (Yavuz, 2013) hasta un 24% (Vivas Ramírez et al., 2015). A su vez debemos tener en cuenta que nuestra base de datos incluye valores desde 2017 hasta 2022, por lo que sería interesante a largo plazo realizar un estudio comparando los distintos resultados de nuestra base según el año, para observar si la tasa de éxito está a la alza o a la baja.

Por otro lado, nuestro trabajo corrobora con 355 casos (33,97%) la evidencia actual sobre que la etiología más prevalente en nuestro medio es la EOD, obteniendo resultados similares a los de trabajos como el de Monraisin et al. (2016) o el de Cabry-Goubet et al. (2017) ambos con un 36% de casos con EOD. Si bien es cierto, existen otros estudios en los cuales la etiología más prevalente es el factor ovulatorio como en el de Soria et al. (2012) con

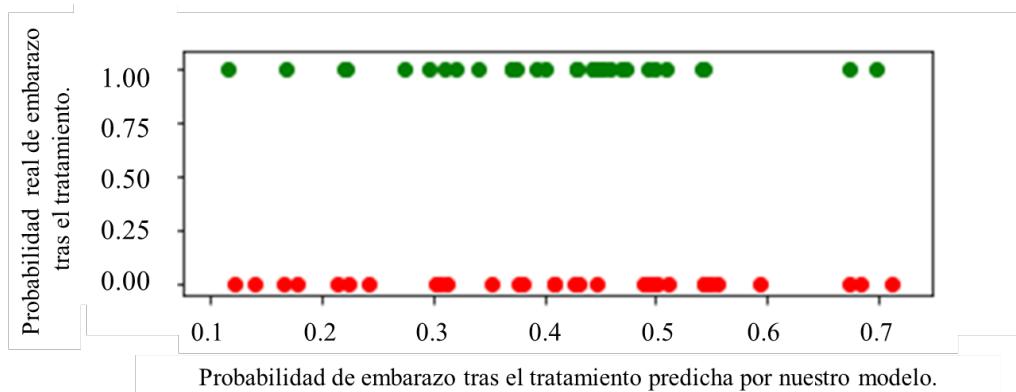


Figura 4. Predicción realizada por el modelo para el conjunto de prueba. En verde se muestran las mujeres que se quedan embarazadas tras el tratamiento y en rojo las que no. En el eje X vemos la probabilidad de embarazo tras el tratamiento predicha por nuestro modelo. Vemos que el algoritmo no logra unos buenos resultados a la hora de separar los dos conjuntos.

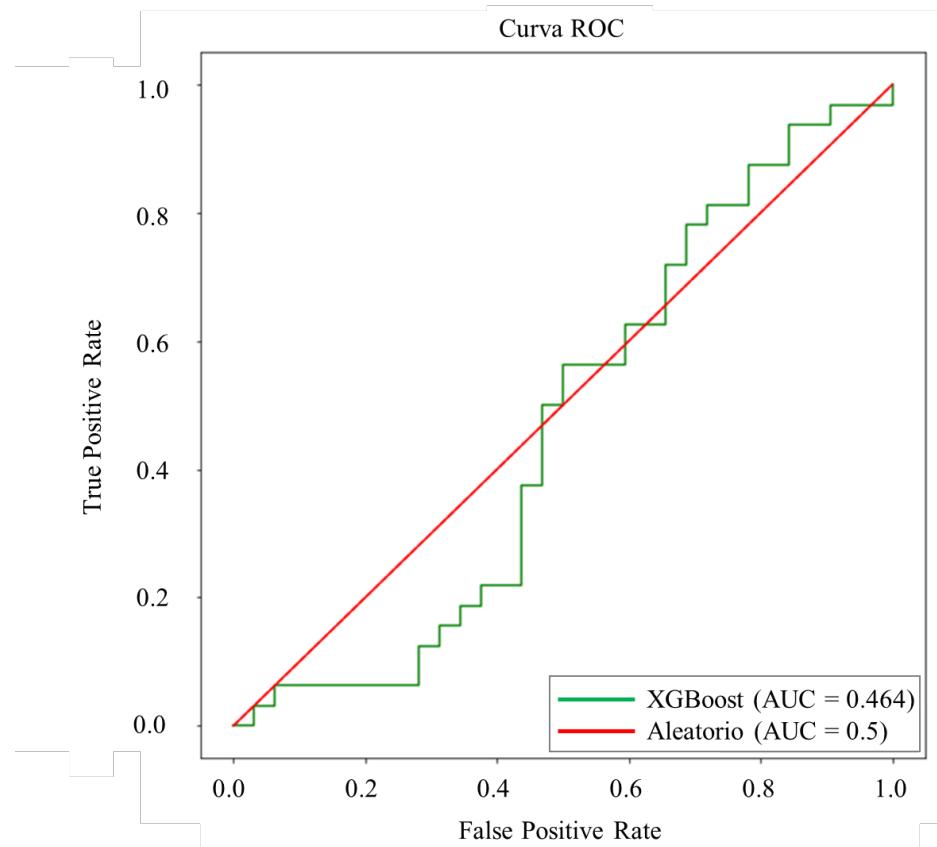


Figura 5. Curva ROC para las predicciones del conjunto final. En verde vemos la curva ROC de nuestro modelo y en rojo la de un modelo que realiza una predicción aleatoria.

un 41,2%. A su vez, a pesar de no tratarse de una variable estadísticamente significativa, se observaron mayores tasas de embarazo en aquellas pacientes diagnosticadas de factor ovulatorio (15,38%) o de EOD (15,77%), mientras que en pacientes con factor masculino leve fueron menores (9,54%); esto se asemeja a los resultados aportados por las publicaciones de Dinelli et al. (2014) y Ghaffari et al. (2015).

Sin embargo, nuestro estudio encontró varios factores pronósticos que sí que demostraron diferencias estadísticamente significativas. El primero de ellos fue el tiempo de esterilidad ($p=0,017$), obteniéndose una mayor tasa de embarazo a menor tiempo (20 meses vs 22 meses), esto concuerda con numerosas publicaciones como la de Vivas Ramírez et al. (2015), los cuales obtuvieron una asociación estadísticamente significativa entre la tasa de embarazo y la duración de esterilidad menor a 4 años; o el trabajo de Ghaffari et al. (2015), que asoció mayor número de embarazos a menor tiempo de la esterilidad. A su vez, existen algunas publicaciones que no encontraron esta asociación, siendo una de las más recientes la de Wadhwa et al. (2018).

La segunda variable que demostró diferencias estadísticamente significativas fue el tipo de tratamiento ovulatorio utilizado ($p=0,013$), obteniéndose mayor tasa de embarazo al utilizarse hMG (17,01%) que al utilizar FSH (11,48%). Esto va a favor de diferentes estudios como el de Al-Inany

(2005), que muestra en términos de embarazos en marcha o tasa de nacidos vivos por mujer, una tendencia no estadísticamente significativa favorable a la hMG, por lo que no se puede concluir que sea mejor que la FSH. Por otro lado, algunas publicaciones como la de Daya & Gunby (2000) concluyó que las tasas de embarazo con FSHr eran mayores y más coste-efectivas. Además, en nuestro centro la mayoría de las pacientes fueron tratadas con FSH, 714 (67,68%) frente a las 341 (32,32%) pacientes que fueron tratadas con hMG. Por ello, la elección clínica de la gonadotropina debe depender del tipo de paciente, de la disponibilidad y del precio.

Por último, la tasa de embarazo fue mayor, cuanto mayor número de folículos preovulatorios se obtuvieran (0% si ningún folículo frente a 21,69% si presentaba 4 o más). Diferentes autores como Nuojua-Huttunen et al. (1999) y Dickey et al. (2002) obtienen resultados similares, con una tasa de éxito entre 2-3 veces mayor con 3 o más folículos que con un único folículo (> 15 mm). Esto puede deberse a que el desarrollo multifolicular puede dar como resultado un mayor número de ovocitos fértiles y una mejor calidad del endometrio y la fase lútea, mejorando así las tasas de fertilización e implantación (Yavuz, 2013).

A su vez hay que valorar la diferencia de eficacia de

la IAH frente a la FIV, en la cual según el último registro nacional disponible (2018) se obtuvieron 43.194 gestaciones (41,6%), de los cuales 31.225 (30,1%) llegaron a término (Instituto Nacional de Estadística, 2018). Esto nos demuestra que existe un mayor porcentaje de éxito con este tipo de tratamientos. Esto es interesante, ya que en nuestro estudio también observamos que varias de las pacientes que cumplieron sus 4 ciclos de IAH y fueron enviadas posteriormente a centros con FIV (como estipula el protocolo de tratamiento de la infertilidad en el Sistema de Sanidad pública española) consiguieron una gestación a término de manera inmediata requiriendo únicamente un ciclo de FIV. Este grupo de pacientes es uno dentro de los cuales sería interesante aplicar nuestro programa de predicción de la probabilidad de embarazo, ya que estas parejas obtendrían unos porcentajes mínimos de éxito con ciclos de IAH. Este pronóstico nos permitiría derivarlas con antelación a los centros FIV, sin necesidad de realizar previamente ciclos de IAH, ya que sabríamos desde el inicio que estos serían con alta probabilidad ineficaces. De esta forma ahorraremos experiencias negativas, inestabilidad emocional (García Jiménez, 2022) y tiempo a nuestros pacientes, siendo este último factor en ocasiones muy importante, porque puede ser el determinante en poder o no realizar el procedimiento. Hay numerosos casos en la literatura en los que parejas en el límite superior de la edad femenina se han quedado a las puertas del tratamiento con FIV al haber perdido un valioso tiempo en la realización previa de ciclos de IAH. Por otro lado, supondría un ahorro al sistema público, ya que por pareja y ciclo supone un gasto de total de entre 700€ y 1.700€ (300-350€ el estudio diagnóstico, 350€ la pre-medicación y entre 580-940€ el procedimiento de la IAH) sin tener en cuenta a su vez los gastos administrativos y los derivados de la carga asistencial (González-Viejo et al., 2021).

Aún con todo esto, el principal problema al que nos enfrentamos con nuestro modelo de aprendizaje supervisado es que es muy poco preciso. Actualmente tiene una precisión de 46%, es decir, acertaría menos veces que si predijésemos la probabilidad de embarazo tirando una moneda al aire. Esto es debido a que, aunque nuestra base de datos ($n=1059$) presenta un gran tamaño muestral en lo referente al ámbito médico, no es considerada extensa en el ámbito de la inteligencia artificial, donde trabajan con bases de entre miles y millones de datos. Podemos observar este hecho si tenemos en cuenta las aplicaciones de IA que se han desarrollado hasta el momento en la esfera médica, por ejemplo, en la “Deep neural network for diagnosing diabetic retinopathy (IDx-DR)” se utilizaron un total de 687.063 registros para entrenar el modelo (Lin et al., 2018). Por otro lado, una de las razones por las que el modelo puede no haber funcionado con tanta precisión

es porque las variables que estamos utilizando no estén relacionadas con el éxito del tratamiento. Debemos tener en cuenta que únicamente 3 de 22 variables fueron estadísticamente significativas.

Una de las soluciones a ambos problema, y que nos permitiría aumentar la precisión, sería conseguir la participación de un gran número de centros de reproducción asistida asociados a la Sociedad española de fertilidad (SEF). De esta manera, mediante sus datos aumentaríamos el tamaño muestral y el modelo mejoraría su aprendizaje, obteniendo resultados más precisos. Otro recurso posible sería utilizar un algoritmo de creación de muestras sintéticas, entre los cuales destaca el “Synthetic Minority Over-sampling Technique (SMOTE)”. Esta técnica consiste en coger dos observaciones similares (mujeres) que pertenezcan a la misma clase (embarazo/no embarazo) y generar una muestra artificial entre ellas. Su principal problema radica en su complejidad, por ello decidimos no utilizarlo, lo cual no descarta su aplicación en un futuro (Brownlee, 2020).

Por último, al igual que existen distintas calculadoras de riesgos en el ámbito médico, como las calculadoras de la función renal o del riesgo cardiovascular, nuestro planteamiento a largo plazo (si consiguiésemos mejorar la precisión del modelo) sería instaurar el programa en el mayor número de centros de reproducción asistida posibles. Nuestra meta final consistiría en que todos los centros tuviesen acceso a la aplicación e introduciendo una serie de valores en las diferentes casillas obtuvieran un porcentaje real de la tasa de éxito tras el procedimiento. De esta manera los facultativos podrían atender y tomar decisiones de forma compartida con sus pacientes mediante una medicina personalizada. De este modo, gracias a esta simbiosis entre medicina y tecnología, mientras mejoramos en el ámbito sanitario, el modelo continuará aprendiendo, aportando cada día resultados más precisos.

CONCLUSIONES

La tasa media de embarazo correspondiente a nuestra población, durante el periodo de 5 años establecido, fue de 13,1% embarazos. Las variables que mostraron aumentar significativamente la consecución del embarazo fueron el menor tiempo de esterilidad (20 meses frente a 22 meses); el tratamiento utilizado, obteniéndose embarazo con mayor frecuencia al utilizarse hMG [82 (11,48%) embarazos con FSH vs 58 (17,01%) embarazos con hMG]. Y, por último, el número de folículos preovulatorios totales, siendo la probabilidad de embarazo mayor, cuanto mayor número de folículos se obtuvieran [0 (0%) embarazos con 1 folículo frente a 36 (21,69%) embarazos con 4 o más folículos]. Este análisis nos ha

permitido comprobar que los resultados obtenidos son comparables con aquellos aportados por la literatura científica.

Por otro lado, en vista de que los métodos estadísticos tradicionales no han tenido éxito a la hora de encontrar factores pronósticos para el éxito de la IAH, hemos decidido incluir en nuestro estudio las técnicas de aprendizaje automático que están siendo implementadas con gran éxito en otras especialidades médicas. Sin embargo, debido a nuestro pequeño tamaño muestral, estos nuevos algoritmos arrojan resultados similares a las publicaciones clásicas. Esto no tiene que desalentarnos, ya que el futuro de la medicina va encaminado a avances como este, sólo necesitamos mayor número de datos y estudios para poder hacerlo plausible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Inany, H., Aboulghar, M. A., Mansour, R. T., & Serour, G. I. (2005). Ovulation induction in the new millennium: Recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin. *Gynecological Endocrinology*, 20(3), 161-169. <https://doi.org/10.1080/09513590400027232>
2. Bishop, C. M. (2006). Pattern recognition and machine learning. Springer.
3. Brownlee, J. (2020). SMOTE for Imbalanced Classification with Python. Machine Learning Mastery. <https://machinelearningmastery.com/smote-oversampling-for-imbalanced-classification/>
4. Cabry-Goubet, R., Scheffler, F., Belhadri-Mansouri, N., Belloc, S., Lourdel, E., Devaux, A., Chahine, H., De Mouzon, J., Copin, H., & Benkhalifa, M. (2017). Effect of Gonadotropin Types and Indications on Homologous Intrauterine Insemination Success: A Study from 1251 Cycles and a Review of the Literature. *BioMed Research International*, 2017, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2017/3512784>
5. Chen, T., & Guestrin, C. (2016). XGBoost: A Scalable Tree Boosting System. *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, 785-794. <https://doi.org/10.1145/2939672.2939785>
6. Daya, S., & Gunby, J. L. (2000). Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002810>
7. Dickey, R. P., Taylor, S. N., Lu, P. Y., Sartor, B. M., Rye, P. H., & Pyrzak, R. (2002). Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles

- of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 78(5), 1088-1095. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)04212-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)04212-7)
8. Dinelli, L., Courbière, B., Achard, V., Jouve, E., Devèze, C., Gnisci, A., Grillo, J.-M., & Paulmyer-Lacroix, O. (2014). Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: Conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertility and Sterility*, 101(4), 994-1000. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.009>
 9. García Jiménez, R., & Idoia Valero Arroyo, I. (2022). Impacto emocional y psicológico de los tratamientos de reproducción asistida: Inseminación artificial vs fecundación in vitro— Revista Electrónica de Portales Medicos.com. <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/impacto-emocional-y-psicologico-de-los-tratamientos-de-reproduccion-asistida-inseminacion-artificial-vs-fecundacion-in-vitro/>
 10. Ghaffari, F., Sadatmahalleh, S. J., Akhoond, M. R., Eftekhari Yazdi, P., & Zolfaghari, Z. (2015). Evaluating The Effective Factors in Pregnancy after Intrauterine Insemination: A Retrospective Study. *International Journal of Fertility & Sterility*, 9(3), 300-308.
 11. González-Viejo, L., Barranquero Gómez, M., Dolz Arroyo, M., Aura Masip, M., Salgado, S., & Salvador, Z. (2021). ¿Cuál es el precio de los tratamientos de reproducción asistida? Reproducción Asistida ORG. <https://www.reproduccionasistida.org/precios-de-tratamientos-de-reproduccion-asistida/>
 12. Goverde, A. J., McDonnell, J., Vermeiden, J. P., Schats, R., Rutten, F. F., & Schoemaker, J. (2000). Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: A randomised trial and cost-effectiveness analysis. *The Lancet*, 355(9197), 13- 18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04002-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04002-7)
 13. Instituto Nacional de Estadística. (2018). Encuesta de Fecundidad. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177006 &menu=ultiDatos&i=dp=1254735573002
 14. Lin, H., Long, E., Ding, X., Diao, H., Chen, Z., Liu, R., Huang, J., Cai, J., Xu, S., Zhang, X., Wang, D., Chen, K., Yu, T., Wu, D., Zhao, X., Liu, Z., Wu, X., Jiang, Y., Yang, X., ... Liu, Y. (2018). Prediction of myopia development among Chinese school-aged children using refraction data from electronic medical records: A retrospective, multicentre machine learning study. *PLOS Medicine*, 15(11), e1002674. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002674>
 15. Matorras R. Libro Blanco Sociosanitario. (2011). La infertilidad en España: Situación actual y perspectivas. Madrid, España: Coordinación editorial Imago Concept & Image Development, S.L. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/libros/libroBlanco.pdf>
 16. Monraisin, O., Chansel-Debordeaux, L., Chiron, A., Floret, S., Cens, S., Bourrinet, S., Paulhac, S., Jimenez, C., Parinaud, J., & Leandri, R. (2016). Evaluation of intrauterine insemination practices: A 1-year prospective study in seven French assisted reproduction technology centers. *Fertility and Sterility*, 105(6), 1589-1593. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.039>
 17. Ngiam, K. Y., & Khor, I. W. (2019). Big data and machine learning algorithms for health-care delivery. *The Lancet. Oncology*, 20(5), e262-e273. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30149-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30149-4)
 18. Nuojua-Huttunen, S., Tomas, C., Bloigu, R., Tuomivaara, L., & Martikainen, H. (1999). Intrauterine insemination treatment in subfertility: An analysis of factors affecting outcome. *Human Reproduction* (Oxford, England), 14(3), 698-703. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.3.698>
 19. Ombelet, W. (s. f.). The revival of intrauterine insemination: Evidence-based data have changed the picture. *Facts, Views & Vision in ObGyn*, 9(3), 131-132.
 20. Soria, M., Pradillo, G., García, J., Ramón, P., Castillo, A., Jordana, C., & Paricio, P. (2012). Pregnancy Predictors after Intrauterine Insemination: Analysis of 3012 Cycles in 1201 Couples. *Journal of reproduction & infertility*, 13, 158-166.
 21. Tay, P. Y. S., Raj, V. R. M., Kulenthran, A., & Sitiawiah, O. (2007). Prognostic factors influencing pregnancy rate after stimulated intrauterine insemination. *The Medical Journal of Malaysia*, 62(4), 286-289.
 22. Thijssen, A., Creemers, A., Van der Elst, W., Creemers, E., Vandormael, E., Dhont, N., & Ombelet, W. (2017). Predictive value of different covariates influencing pregnancy rate following intrauterine insemination with homologous semen: A prospective cohort study. *Reproductive Biomedicine Online*, 34(5), 463-472. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.016>
 23. Vander Borght, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
 24. Vivas Ramírez C, De los Reyes L, Barbosa J, Hernández M. (2015). Factores pronósticos en insemini-

- nación intrauterina homóloga. Revista Tumbaga. 10:30-44
25. Wadhwa, L., Fauzdar, A., & Wadhwa, S. N. (2018). An intrauterine insemination audit at tertiary care hospital: A 41/2 years' retrospective analysis of 800 intrauterine insemination cycles. Journal of Human Reproductive Sciences, 11(3), 279. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_34_18
26. World Health Organization (WHO). (2014). Infertility is a Global Public Health Issue. In: Sexual and Reproductive Health.
27. XGBoost Documentation—Xgboost 1.6.1 documentation. (s. f.). Recuperado 9 de mayo de 2022, de <https://xgboost.readthedocs.io/en/stable/>
28. Yavuz, A., Demirci, O., Sözen, H., & Uludoğan, M. (2013). Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination. Iranian Journal of Reproductive Medicine, 11(3), 227-234.

Primer y único tratamiento local que genera intracelularmente Estrógenos y Andrógenos⁽¹⁻⁷⁾

Mejora la sintomatología^(8, 9, 10)

No causa elevación de estrógenos
por encima de los niveles normales
postmenopáusicos⁽¹¹⁾



Mejora la función sexual
en mujeres postmenopáusicas
con atrofia vulvovaginal⁽¹²⁾

Rapidez de acción:
cambio beneficioso altamente
significativo a las **2 semanas**⁽¹³⁾



Artículo Original

Tratamiento médico del aborto de primer trimestre: incorporación de la Mifepristona

Medical treatment of first trimester abortion: incorporation of Mifepristone

Soto Román BM, Sanz Baro R, Delgado Martínez A

Departamento de Ginecología y Obstetricia Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

RESUMEN

Introducción y objetivos: El tratamiento médico del aborto de primer trimestre es una alternativa al legrado, pero la monoterapia con Misoprostol no es siempre efectiva. Hemos comparado la efectividad y la ratio de complicaciones de la combinación de Mifepristona y Misoprostol con la monoterapia con Misoprostol en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Métodos: Realizamos un estudio observacional retrospectivo, donde incluimos a 99 gestantes diagnosticadas de aborto espontáneo del primer trimestre que recibieron tratamiento evacuador mediante monoterapia con Misoprostol o administración secuencial de Mifepristona y Misoprostol. Se realiza una revisión (exploración y control ecográfico) al séptimo día. Los motivos de alarma para acudir a urgencias antes del séptimo día son dolor incoercible o sangrado en cantidad mayor a regla

Resultados: La combinación de Mifepristona + Misoprostol es más efectiva que la utilización de

Misoprostol en monoterapia en el aborto de primer trimestre con $p=0,003$ (90,9% versus 60,6%). Tanto la necesidad de repetir dosis de Misoprostol ($p=0,005$) como la necesidad de legrado ($p=0,005$) fueron menores en las gestantes que recibieron la terapia combinada. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de la terapia combinada respecto a la visita a urgencias, con $p=0,002$; (18,92% versus 81,08%) la variable dolor con $p=0,027$ (16,7% versus 83,3%) y la variable sangrado con $p=0,002$ (23,5% versus 76,5%).

Conclusión: La terapia combinada de Mifepristona y Misoprostol es una opción terapéutica más efectiva y con menor tasa de complicaciones que la monoterapia con Misoprostol en el manejo farmacológico del aborto de primer trimestre.

Palabras clave: Aborto espontáneo de primer trimestre; Misoprostol; Mifepristona; legrado.

ABSTRACT

Introduction and objectives: Medical treatment of first trimester abortion is an alternative to curettage, but Misoprostol monotherapy is not always effective. This study aims to compare the effectiveness and complication ratio of the combined therapy of Mifepristone and Misoprostol versus Misoprostol monotherapy at the University Hospital Fundación Jiménez Díaz.

Methods: We conducted a retrospective observational study including 99 pregnant women diagnosed with first trimester miscarriage who received evocative treatment with Misoprostol monotherapy or versus sequential

CORRESPONDENCIA:

Bernardo Manuel Soto Román
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Madrid

administration of Mifepristone and Misoprostol. On the seventh day, a physical examination and vaginal ultrasound were performed in the obstetrics office. A medical examination (gynecological exploration and ultrasound guidance) is carried out on the seventh day. The warning signs to go to the Emergency Department before the seventh day were intense pain or bleeding in quantities larger than a regular period.

Results: Mifepristone-Misoprostol combined therapy is more effective than Misoprostol monotherapy in first trimester abortion with $p=0.003$ (90,9% versus 60,6%). The need for repeated doses of Misoprostol ($p=0.005$) and the need for curettage ($p=0.005$) were both lower in pregnant women who received combined therapy. Differences were also found in favor of the combined therapy in regard to the emergency room visit with $p=0.002$ (18,92% versus 81,08%), the pain variable with $p=0.027$ (16,7% versus 83,3%) and the bleeding variable with $p=0.002$ (23,5% versus 76,5%).

Conclusion: Mifepristone-Misoprostol combined therapy is a more effective therapeutic option referred a lower rate of complications than Misoprostol monotherapy in the pharmacological management of first trimester abortion.

Key words: First trimester miscarriage; Misoprostol; Mifepristone; Curettage.

ABREVIATURAS

CRL: longitud cefalocaudal

IC: intervalo de confianza.

IMC: índice de masa corporal.

OMS: Organización Mundial de la Salud. PGE1: prostaglandina E1.

RR: riesgo relativo. SG: saco gestacional. VO: vía oral.

VV: vía vaginal.

INTRODUCCIÓN

1. El aborto de primer trimestre: definición y epidemiología.

Se define el aborto como la interrupción del embarazo desde el momento de la concepción hasta la semana 24 de gestación, que es cuando el feto alcanza la viabilidad (Bender Atik et al., 2018)

El aborto espontáneo de primer trimestre es la forma más frecuente de pérdida gestacional. Se produce antes de las 12 semanas de gestación y se estima que afecta del 10 al 20% de las mujeres embarazadas. La mayor parte de los abortos se producen en las primeras 10

semanas de gestación: 2/3 tienen lugar en el periodo preimplantacional y el resto tienen lugar una vez se evidencia la presencia un embrión con latido cardíaco positivo (a partir de las 6-8 semanas) (Hospital Clinic, Hospital Sant Joan de Déu, 2019)

Respecto al total de abortos, se estima que la pérdida gestacional temprana en el primer trimestre supone el 31% de los mismos, aunque si consideramos sólo aquellas diagnosticadas en centros sanitarios supondrían un 10%. Por tanto, sólo 1/3 de los abortos de primer trimestre son diagnosticados y tratados en nuestro sistema sanitario (Wilcox et al., 1988)

2. Factores de riesgo de aborto en el primer trimestre

Los factores de riesgo asociados a la pérdida gestacional temprana incluyen:

- Elevada edad materna: se considera que la edad materna superior a 35 años es el factor de riesgo más importante, ya que aumenta significativamente el riesgo de anomalías cromosómicas en el embrión. (Magnus et al., 2019) Además, recientes estudios demuestran que las comorbilidades paternas, tales como el síndrome metabólico, podrían incrementar levemente el riesgo de pérdida gestacional en el primer trimestre. (Kasman et al., 2021)
- Pérdida gestacional previa: aumenta el riesgo de sufrir otro aborto, independientemente de la edad materna. (Magnus et al., 2019) Además, algunos estudios han demostrado que las pacientes que han experimentado una pérdida gestacional tienen historia familiar de abortos, lo que sugiere que el factor genético juega un papel importante en el aborto de primer trimestre. (Woolner et al., 2020)
- Comorbilidades maternas: cualquier condición médica que impacte negativamente en la salud de la madre puede tener consecuencias en la esfera reproductiva.
 - o Infecciones: la sífilis no tratada incrementa un 21% el riesgo de aborto (Gómez et al., 2013); la infección por parvovirus B19, un 8% (Xiong et al., 2019), la infección por Zika un 6% (Hoen et al., 2018) y la infección por citomegalovirus un 2,5% (Rasti et al., 2016)
 - o Diabetes: tanto la diabetes mellitus tipo 1 como el tipo 2 pueden causar anomalías fetales y abortos. Mantener la glucemia en rango normal en el periodo preconcepcional y periconcepcional constituye un factor protector. (Kitzmiller et al., 2010)
 - o Obesidad: un índice de masa corporal (IMC) superior o igual a 25 mg/kg² se asocia a un

incremento del riesgo del 70% para la pérdida gestacional en las primeras veinte semanas, independientemente del tipo de concepción. (Metwally et al., 2008)

3. Etiología

Con relación a la etiología, las alteraciones cromosómicas constituyen la causa del 70% de

las pérdidas gestacionales antes de las primeras 20 semanas (Soler et al., 2017). El 30% restante de abortos se deben a alteraciones anatómicas maternas; tales como miomas, pólipos, adherencias, septos fibrosos uterinos, o traumatismos (Young, 2018).

4. Tratamiento

Respecto al tratamiento del aborto del primer trimestre, históricamente desde el siglo XIX el tratamiento clásico ha sido el llamado legrado evacuador. En la actualidad sigue siendo el tratamiento Gold Estándar, ya que tiene una eficacia cercana al 100% y el procedimiento dura de media 15 minutos. La recuperación también es muy rápida, estando indicado únicamente un solo día de reposo relativo, lo que reduce el impacto psicológico del procedimiento en la madre. No obstante, al tratarse de un procedimiento quirúrgico, también existen complicaciones: laceración cervical, perforación del útero, excesivo sangrado, infecciones o formación de adhesiones uterinas, que pueden dar lugar a la necesidad de una segunda intervención quirúrgica. (Shorter et al., 2019)

Sin embargo, en los últimos 30 años el tratamiento farmacológico del aborto de primer trimestre ha experimentado un gran desarrollo, constituyendo una alternativa segura, efectiva y eficiente a la cirugía. Hasta 2018 el tratamiento médico del aborto de primer trimestre consistía en administrar una monodosis 800 µg de Misoprostol, un análogo de la prostaglandina E1 (PGE1) que induce dilatación cervical y contracciones uterinas, si la gestación era menor de 12 semanas o 400 µg de Misoprostol cada 4 horas si la edad gestacional era mayor o igual a 12 semanas. El fármaco alcanza su pico de acción entre 60 y 120 minutos y alcanza concentraciones del 61% de su máximo nivel a los 240 minutos de la administración. Se metaboliza vía hepática a ácido misoprostólico, que permanece como metabolito activo y se elimina finalmente por vía urinaria. (Blum et al., 2009)

La efectividad del Misoprostol depende de:

- Edad gestacional: conforme aumenta la edad gestacional, el útero aumenta la expresión de receptores de prostaglandinas, por lo que aumenta la sensibilidad al Misoprostol y la efectividad terapéutica es mayor.

- Vía de administración: la vía intravaginal es la que tiene mayor absorción sistémica del fármaco, siendo la de elección, ya que permite una actividad uterina más regular y mantenida en comparación con la administración sublingual u oral.

Con la monoterapia de misoprostol las pacientes podían experimentar efectos adversos como dolor, excesivo sangrado, fiebre y escalofríos. Además, la tasa de abortos incompletos y, por consecuente, de fracaso terapéutico era relativamente alta, de modo que muchas pacientes necesitaban repetir dosis de misoprostol o realizar tratamiento quirúrgico evacuador. (World Health Organization, 2018)

A partir de 2018 se modificó el protocolo y cambió por completo el paradigma del tratamiento médico del aborto de primer trimestre. La Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente recomienda la administración de una dosis de 200 mg de Mifepristona, un antagonista del receptor de la progesterona, seguida de 800µg de Misoprostol al día siguiente. La Mifepristona induce necrosis decidual y aumenta la sensibilidad del músculo liso uterino al Misoprostol, facilitando la modificación cervical y las contracciones uterinas. Respecto al metabolismo, se absorbe rápidamente vía oral, viaja en sangre unida en un 98% a la glicoproteína ácida 1 y se metaboliza en el hígado. Tiene una vida media de 90 horas aproximadamente y se elimina por heces. (Schreiber et al., 2018) De acuerdo con la evidencia científica actual, la combinación de Mifepristona más Misoprostol mejora los resultados de efectividad y eficiencia respecto al protocolo anterior. (Kapp et al., 2019)

OBJETIVOS

1. Analizar el manejo del aborto del primer trimestre en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.
2. Demostrar la superioridad terapéutica de la combinación de Mifepristona + Misoprostol versus Misoprostol en monoterapia en el tratamiento médico del aborto de primer trimestre, así como la menor necesidad de realizar legrado evacuador o de repetir dosis de Misoprostol en estos dos grupos de estudio.
3. Comparar la ratio de complicaciones en los dos grupos de estudio (Mifepristona + Misoprostol versus Misoprostol en monoterapia).

MATERIALES Y MÉTODOS

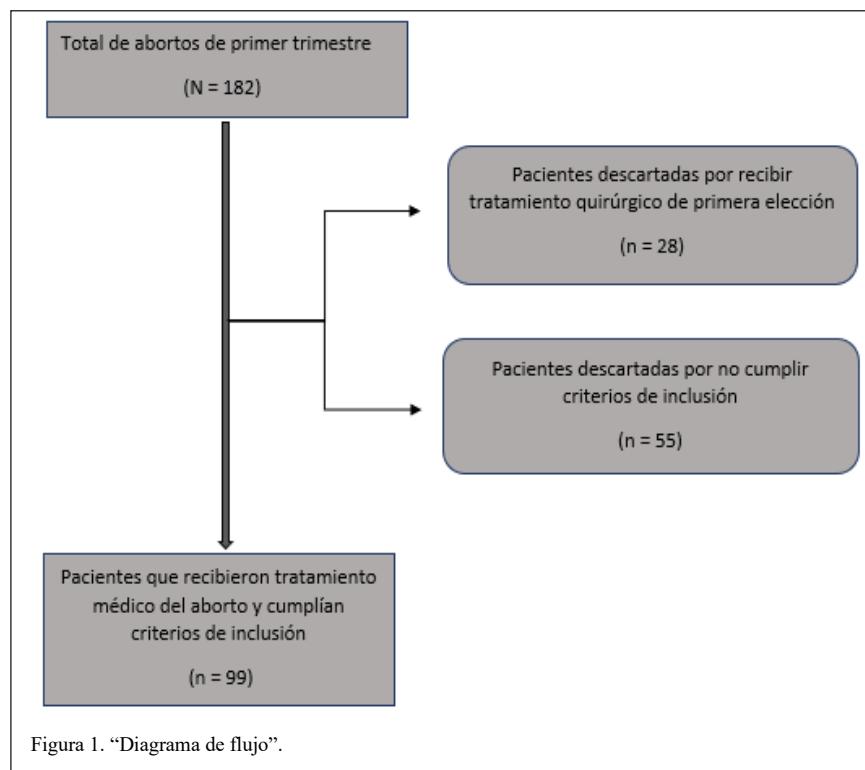
Se realizó un estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyó a aquellas pacientes diagnosticadas de aborto espontáneo de primer trimestre, a las que se les ha

propuesto tratamiento médico del mismo en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz; mediante la recogida de datos de las historias clínicas de las pacientes seleccionadas.

- *Criterios de inclusión:* Pacientes diagnosticadas de aborto espontáneo del primer trimestre que han recibido tratamiento evacuador mediante monoterapia con misoprostol o administración secuencial de mifepristona y misoprostol, tratadas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del H.U. Fundación Jiménez Díaz.
- *Criterios de exclusión:* pacientes que no cumplen los criterios de inclusión y aquellas en las que los datos no quedan recogidos en la historia clínica electrónica, no completan el tratamiento en nuestro Hospital por necesidad de atención extracéntrica o han recibido legrado evacuador como tratamiento de elección.

La recogida de los datos se realizó durante el periodo de octubre de 2021 a diciembre de 2021, ambos inclusive, a través del sistema informático del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, asegurando el anonimato de todas las participantes. Se revisaron las historias clínicas de 182 pacientes que abortaron en el primer trimestre, de las cuales 83 fueron descartadas por no cumplir los criterios de inclusión.

Finalmente, 99 pacientes fueron incluidas en el estudio



por cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. La selección de las gestantes queda representada en el diagrama de flujo de la Figura 1.

Las variables recogidas en el estudio fueron:

- Tipo de gestación.
- Edad de la gestante.
- Edad gestacional.
- CRL.
- Tipo de tratamiento médico.
- Efectividad.
- Visita a urgencias tras el tratamiento.
o Dolor.
- o Sangrado.
- Necesidad de repetir dosis.
- Necesidad de legrado.

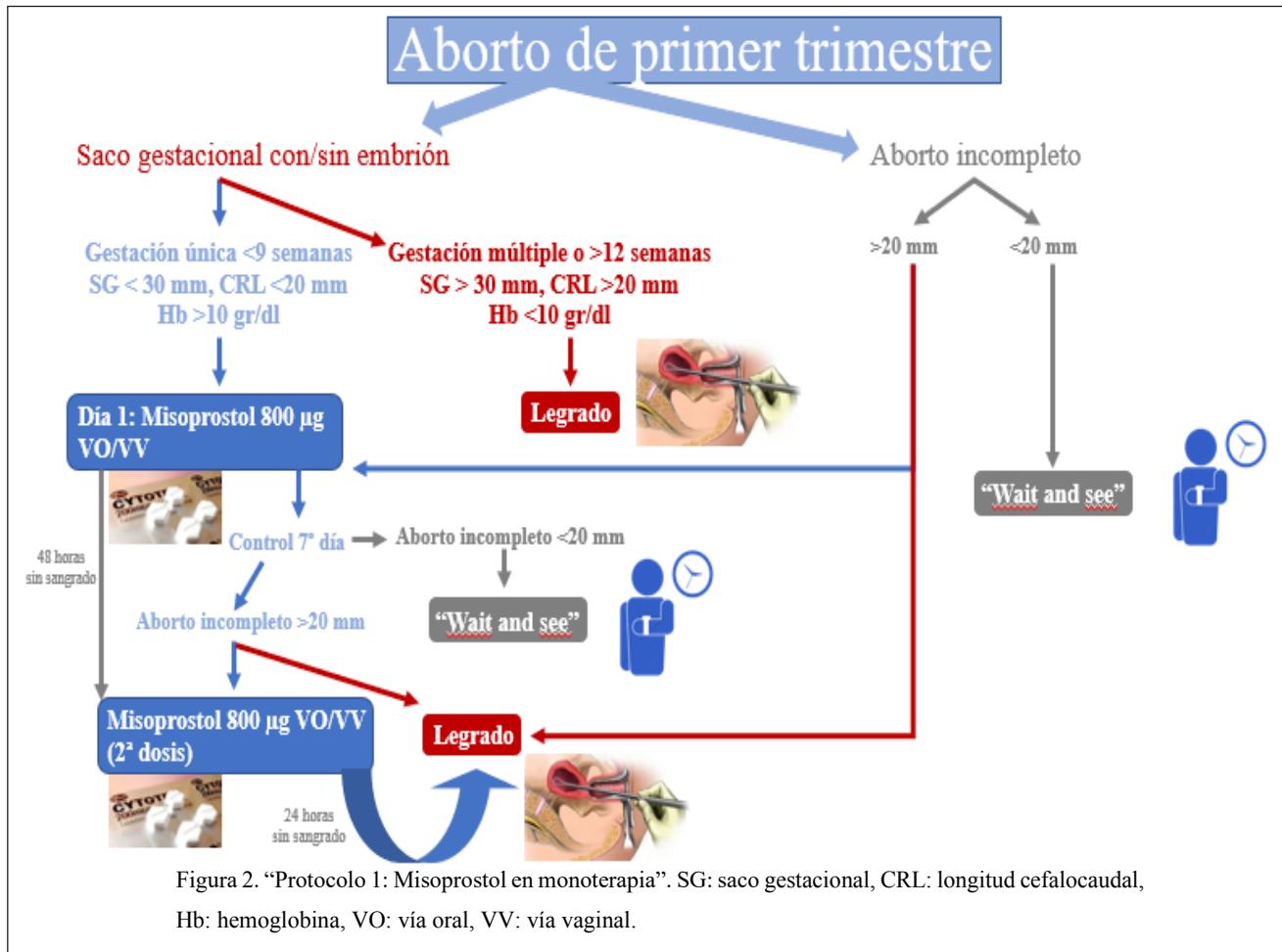
Se establecieron dos grupos de tratamiento según el régimen de tratamiento de aborto diferido empleado: en el grupo 1 de pacientes se aplicó el Protocolo 1 y en el grupo 2 se aplicó el Protocolo 2 de la siguiente forma:

- Protocolo 1: Misoprostol en monoterapia
 - o Día 1: Misoprostol 800 µg vía oral o intravaginal y analgesia domiciliaria.
 - o Día 3: en caso de ausencia de sangrado, repetir dosis en 48 horas.
 - o Día 7: exploración física y ecografía vaginal en la consulta de Obstetricia. Si la cavidad uterina no ha sido completamente evacuada, realizar legrado o repetir dosis de misoprostol.

El Protocolo 1 queda representado en la Figura 2: “Protocolo 1: Misoprostol en monoterapia”.

- Protocolo 2: Combinación de Mifepristona + Misoprostol
 - o Día 1: Mifepristona 200 mgr vía oral.
 - o Día 2: Misoprostol 800 µg vía intravaginal y analgesia domiciliaria.
 - o Día 7: exploración física y ecografía vaginal en consulta. Si el tamaño del saco gestacional intrauterino es mayor de 30 mm, realizar legrado.

El Protocolo 2 queda representado en la Figura 3: “Protocolo 2: Combinación de Mifepristona + Misoprostol”.



Se indicó a las pacientes que acudiesen a urgencias entre los días 1 y 7 si presentaban los siguientes signos de alarma:

- Dolor que no remite con el tratamiento analgésico.
 - Sangrado en cantidad mayor que una regla.

Todos los datos fueron recogidos, codificados, y posteriormente analizados mediante el programa informático estadístico SPSS®.

RESULTADOS

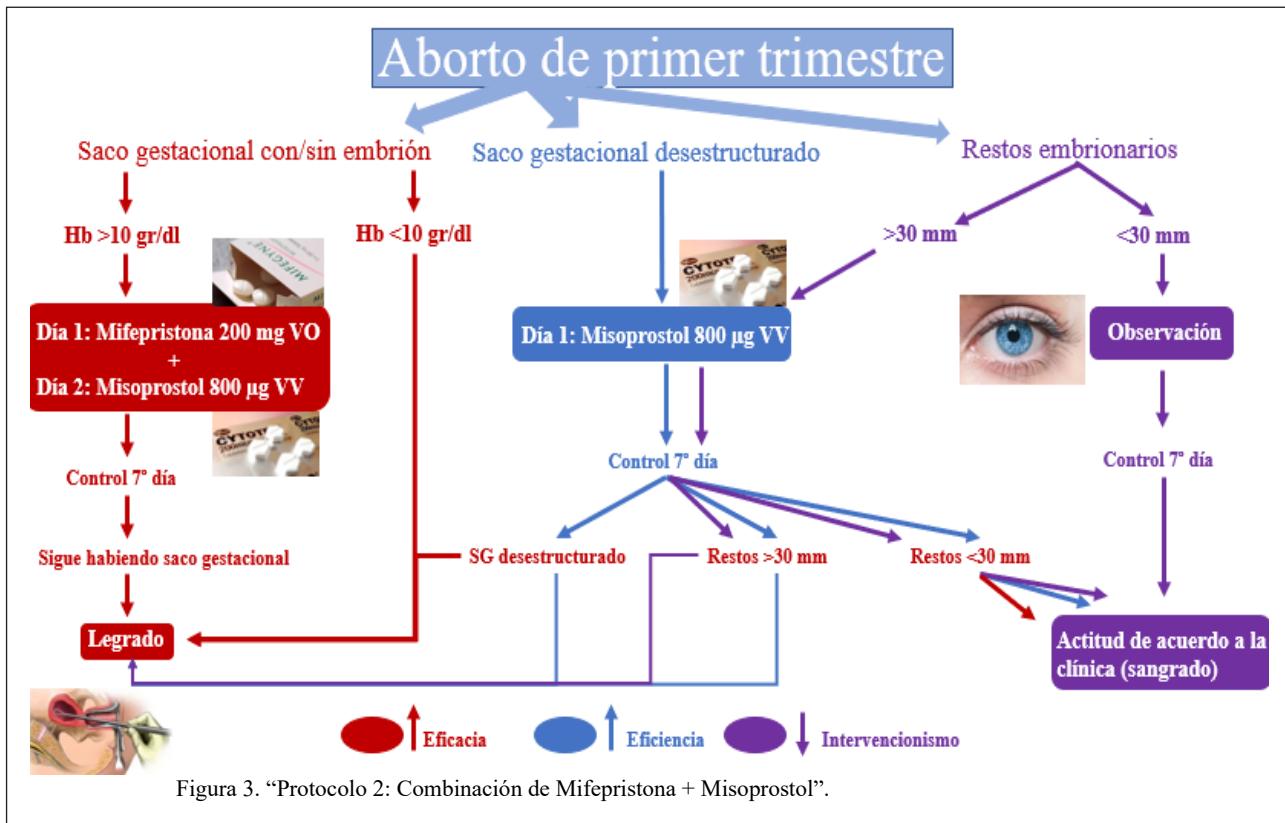
De las pacientes descartadas del estudio, 28 fueron sometidas a legrado evacuador directamente como tratamiento de primera elección, suponiendo un 15,38% del total de abortos registrados. En estas pacientes se realizó tratamiento quirúrgico de acuerdo con las siguientes indicaciones:

- Antecedente de legrado: 2/28 pacientes (7,14%)
 - CRL > 20 mm y/o SG o restos embrionarios > 30 mm: 8/28 pacientes (28,57%)
 - Necesidad de estudio genético: 2/28 pacientes (7,14%)

- Gestación gemelar: 2/28 pacientes (7,14%)
 - Urgencia por hemorragia masiva o dolor incoercible: 3/28 pacientes (10,72%)
 - Preferencia de la paciente: 10/28 pacientes (35,72%)
 - Indicación desconocida: 1/28 pacientes (3,57%)

Finalmente, el estudio incluyó un total de 99 mujeres ($n=99$) que realizaron tratamiento médico del aborto de primer trimestre. La descripción de la muestra en función de las variables analizadas es la siguiente:

- Tipo de gestación: 84 pacientes tuvieron gestación espontánea (84,8%), mientras que 15 requirieron reproducción asistida para la gestación. (15,2%)
 - Edad de la gestante: la edad media de las pacientes incluidas en el estudio fue de 35 años.
 - Edad gestacional: la edad gestacional media fue de 9 semanas.
 - CRL: el CRL medio fue de 8,6 mm. En los casos en los que el CRL no era medible, se registró el tamaño del saco gestacional.



Dichas características de la muestra quedan recogidas en la Tabla 1: “Descripción de la muestra”.

Tipo de tratamiento médico: 66 pacientes recibieron monoterapia con misoprostol (66,66%). Las 33 restantes, que suponen el 33,33% del total de pacientes incluidas en el estudio, recibieron la combinación de Mifepristona + Misoprostol.

- Efectividad: el tratamiento médico fue efectivo en 71/99 pacientes, el 71,71% de las pacientes. El 28,29% restante necesitaron repetir dosis de Misoprostol o recurrir a legrado evacuador.
- Necesidad de repetir dosis: 16/99 pacientes, el 16,16%, tuvo que repetir dosis de Misoprostol por

- falta de eficacia del tratamiento médico.
- Necesidad de legrado: 21/99 pacientes, el 21,21%, tuvieron que recurrir finalmente a legrado por falta de eficacia del tratamiento médico.
 - Visita a urgencias tras el tratamiento: 37/99 pacientes (el 37,4%) tuvieron que acudir a urgencias por dolor o sangrado.
 - o Dolor: 6/37 pacientes (el 16,3%) que acudieron a urgencias tuvieron sólo dolor.
 - o Sangrado: 16/37 pacientes (el 43,2%) que acudieron a urgencias tuvieron sólo sangrado.
 - Dolor y sangrado: 15/37 pacientes (el 40,5%) que acudieron a urgencias presentaron dolor y sangrado simultáneamente.

VARIABLES	N	Media (μ)	Desviación estandar (σ)
Edad de la gestante	99	35,65	5,145
Edad gestacional	99	9,052	2,5307
CRL	99	8,602	9,5750
Tamaño del saco gestacional	99	14,773	18,3948

Tabla 1. “Descripción de la muestra”. N: población.

En urgencias, 17/37 pacientes (el 45,9%) tuvieron que recurrir a legrado evacuador.

Se realizó tratamiento según el Protocolo 1, consistente en la monoterapia con Misoprostol, en 66/99 pacientes, es decir, en el 66,6%, mientras que las 33/99 pacientes restantes, el 33,3%, fueron tratadas según el Protocolo 2, con la combinación de Mifepristona + Misoprostol.

Protocolo 1: Misoprostol en monoterapia

De las 66/99 pacientes que recibieron tratamiento con Misoprostol, 40/66 lograron la evacuación uterina completa con una sola dosis de 800 µg de Misoprostol, es decir, el 60,6%. Sin embargo, 15/66 pacientes (22,72%), tuvieron la necesidad de repetir dosis y en 11/66 pacientes (16,6%) se realizó legrado evacuador tras fracaso de la primera dosis. En 8/66 pacientes (12,2%) el tratamiento fue efectivo tras una segunda dosis de Misoprostol mientras que en 7/66 pacientes (10,6%) el tratamiento médico no fue efectivo, por lo que tuvieron que recurrir finalmente a legrado evacuador. Finalmente, un total de 18/66 pacientes (27,27%) se sometieron a un legrado evacuador obstétrico. Estos datos quedan representados en la Figura 4: “Efectividad del Protocolo 1 (Misoprostol)”

Respecto a las complicaciones, 30/66 pacientes (45,4%) que recibieron tratamiento médico con

Misoprostol tuvieron que acudir a urgencias por las siguientes razones:

- Dolor: 5/30 pacientes (16,7%)
- Sangrado vaginal en cantidad superior a regla: 13/30 pacientes. (43,3%)
- En total, 12/30 pacientes (40%) acudieron por presentar dolor y sangrado vaginal en cantidad superior a regla simultáneamente.

Protocolo 2: Combinación de Mifepristona + Misoprostol

De las 33/99 pacientes que recibieron la combinación de tratamiento de Mifepristona + Misoprostol de acuerdo con el Protocolo 2, 30/33 (90,9%) lograron la evacuación uterina completa. Sólo 1/33 paciente (3,04%) tuvo la necesidad de repetir dosis de Misoprostol, resultando en evacuación uterina completa. El tratamiento médico únicamente no fue efectivo en 2/33 pacientes (6,06%), que tuvieron que recurrir a legrado evacuador. Estos datos quedan representados en la Figura 5: “Efectividad del Protocolo 2 (Mifepristona + Misoprostol)”.

Respecto a las complicaciones, 7/33 pacientes (21,2%) que recibieron la combinación de Mifepristona + Misoprostol tuvieron que acudir a urgencias por las siguientes razones:

- Dolor: 1/7 pacientes (14,3%)
- Sangrado vaginal en cantidad superior a regla: 4/7 pacientes. (57,1%)
- En total, 2/7 pacientes (28,6%) acudieron por presentar dolor y sangrado vaginal en cantidad superior a regla simultáneamente.

El análisis estadístico de la comparación de los dos protocolos demostró diferencias significativas en la variable efectividad a favor del Protocolo 2, con una $p=0.003$ (95%), demostrando que la combinación de Mifepristona + Misoprostol es más efectiva que la utilización de Misoprostol en monoterapia en el manejo del aborto de primer trimestre (efectividad del 90,9% en el Protocolo 2 versus efectividad del 60,6% en el Protocolo 1). La tabla 2 compara la cantidad de

EFFECTIVIDAD DEL PROTOCOLO 1 (MISOPROSTOL)

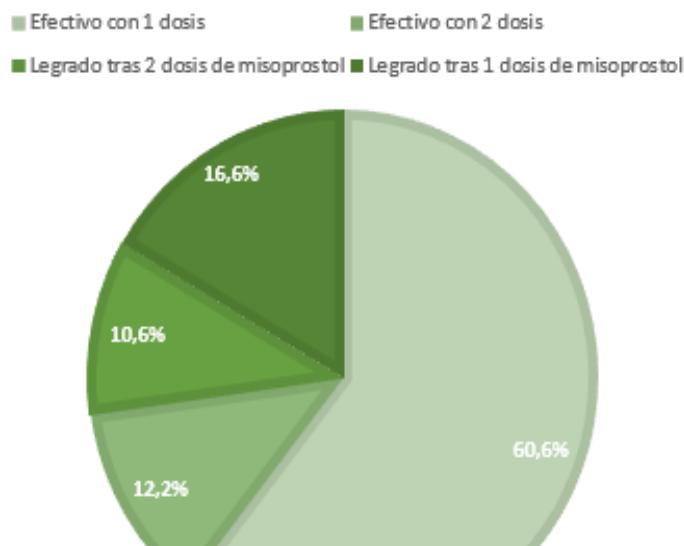
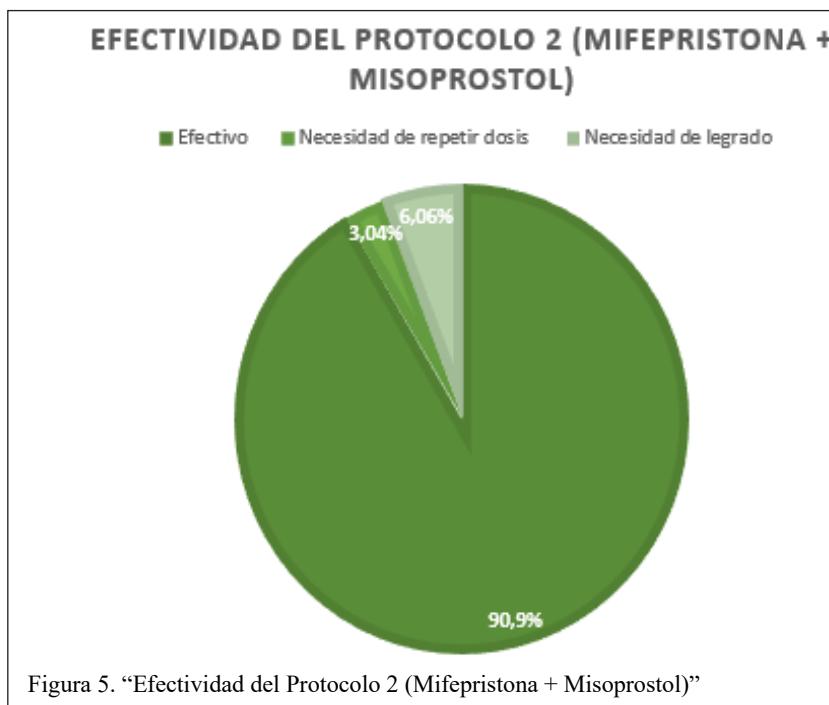


Figura 4. “Efectividad del Protocolo 1 (Misoprostol)”



pacientes en las que fue efectivo el tratamiento médico según el Protocolo 1 y el Protocolo 2: “Efectividad del tratamiento médico del aborto de primer trimestre en el Protocolo 1 y en el Protocolo 2”.

Respecto a la necesidad de repetir dosis de Misoprostol, se encontraron diferencias importantes y estadísticamente significativas ($p=0,005$) ya que de las 16 pacientes que requirieron segunda dosis, sólo 1 paciente pertenecía al grupo del tratamiento combinado, mientras que las 15 restantes habían realizado monoterapia con Misoprostol (6,3% versus 93,7%). De la misma forma, de las 20 pacientes que se sometieron a legrado por fracaso del tratamiento médico sólo 2 pacientes pertenecían al Protocolo 2, mientras que las 18 restantes habían realizado

monoterapia con Misoprostol (10% versus 90%), de modo que también se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$) a favor de la terapia combinada.

Respecto a las complicaciones, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento combinado ($p=0,002$): el 81,08% de las pacientes que acudieron a urgencias habían recibido monoterapia con Misoprostol y el 18,92% restante, la terapia combinada. También se encontraron diferencias significativas en la variable dolor ($p=0,027$) a favor del tratamiento combinado, el 16,7% de las pacientes que acudieron a urgencias por dolor habían sido tratadas con el Protocolo 2, mientras que el 83,3% habían sido tratadas con el Protocolo 1. Además, también se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos respecto a la variable sangrado ($p=0,002$) a favor del tratamiento combinado, donde el 23,5% de las pacientes que presentaron sangrado pertenecían al Protocolo 2 frente al 76,5% que pertenecían al Protocolo 1. La tabla 3 compara la cantidad de pacientes que acudieron a urgencias tras recibir tratamiento médico del aborto de primer trimestre en ambos protocolos: “Visita a urgencias tras el tratamiento médico del aborto de primer trimestre en Protocolo 1 y en Protocolo 2”.

En el análisis estadístico, cabe destacar que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento respecto a la edad gestacional, el CRL medio y la media del diámetro mayor del saco gestacional. Sin embargo, como dato adicional y ajeno a la comparación de ambos grupos de tratamiento, la relación entre el tamaño del saco gestacional y la

Tipo de Tratamiento médico		Efectividad		
		Sí	No	TOTAL
Protocolo 1 (Misoprostol)		40 (60,6%)	26 (39,3%)	66 (100%)
Protocolo 2 (Mifepristona+Misoprostol)		30 (90,9%)	3 (9,1%)	33 (100%)
TOTAL		70 (70,7%)	29 (20,3%)	99 (100%)

Tabla 2. “Efectividad del tratamiento médico del aborto de primer trimestre en el Protocolo 1 y en el Protocolo 2”

Tipo de Tratamiento médico	Visita a urgencias		
	Sí	No	TOTAL
Protocolo 1 (Misoprostol)	30 (45,4%)	36 (54,5%)	66 (100%)
Protocolo 2 (Mifepristona + Misoprostol)	7 (21,2%)	26 (78,8%)	33 (100%)
TOTAL	37 (37,4%)	62 (62,6%)	99 (100%)

Tabla 3. “Visita a urgencias tras el tratamiento médico del aborto de primer trimestre en Protocolo 1 y en Protocolo 2”

necesidad de realizar legrado también es estadísticamente significativa ($p=0,001$), ya que la media de medida del saco gestacional en el grupo de pacientes que precisaron legrado es de 25 mm y la del grupo de pacientes que no necesitaron legrado es de 12 mm.

DISCUSIÓN

El desarrollo de la ecografía y de los programas de cribado prenatal nos ha permitido avanzar en el estudio de los embarazos no evolutivos, definiendo cada tipo de aborto para así realizar un óptimo abordaje terapéutico. Los ultrasonidos nos permiten definir tres tipos de abortos en la fase preclínica:

- Aborto diferido o incompleto: saco gestacional y embrión sin latido cardíaco; o restos embrionarios por encima de los 30 mm.
- Gestación anembriónada: saco gestacional sin embrión.
- Aborto completo: ausencia de saco gestacional o restos embrionarios e hiperrefrigencia endometrial de 15 a 30 mm.

El abordaje terapéutico del aborto de primer trimestre puede realizarse de tres formas: manejo expectante, tratamiento médico o tratamiento quirúrgico. Los avances ecográficos poseen un gran valor, ya que definen la necesidad o no de realizar tratamiento del aborto de primer trimestre, pues se ha demostrado que el manejo expectante es una opción segura en los abortos completos, mientras que los abortos diferidos o las gestaciones anembriónadas requieren tratamiento médico o quirúrgico. Tradicionalmente, el tratamiento quirúrgico mediante legrado ha sido el tratamiento de elección, ya que permitía retirar todo resto embrionario del interior del útero con una eficacia cercana al 100%, con un tiempo de intervención muy breve y una baja tasa de complicaciones. Además, el legrado permite la realización de estudios histológicos y genéticos

para determinar la etiología de la pérdida gestacional temprana. Sin embargo, existen riesgos inherentes a las intervenciones quirúrgicas, tales como las infecciones y las perforaciones uterinas o los riesgos de la anestesia general. (Nanda et al., 2012) La aspiración intrauterina se ha demostrado superior al legrado instrumental, por lo que actualmente constituye la primera línea en aquellos casos en los que esté indicado el tratamiento quirúrgico del aborto de primer trimestre:

- Gestación múltiple.
- Edad gestacional superior a 12 semanas.
- SG superior a 30 mm y/o CRL superior a 20 mm.
- Aborto incompleto con restos embrionarios de más de 20 mm.
- Urgencia hemorrágica, dolor incoercible o hemoglobina inferior a 10 gr/dl.
- Necesidad de estudio histológico y/o genético.

Revisando la literatura llegamos a la conclusión de que el legrado (Gold Estándar) no es superior al manejo expectante (“wait and see”) en la mayor parte de los abortos completos de primer trimestre. El manejo expectante es efectivo en aproximadamente del 70 al 80% de las pacientes con aborto completo de primer trimestre a los 14 días, pero puede presentar un curso más impredecible y con mayor tasa de hemorragias y necesidad de transfusión. No presenta una mayor tasa de infecciones que las pacientes que realizan tratamiento médico o quirúrgico. Es aceptable realizar un manejo expectante en aquellos abortos incompletos con restos coriodeciduales de tamaño inferior a 30 mm. (Nanda et al., 2012)

Si comparamos el tratamiento médico con el tratamiento quirúrgico del aborto de primer trimestre, podemos concluir que ambos tienen una efectividad similar cuando la gestación es inferior a 70 días, hay sangrado o ausencia de saco gestacional en la ecografía. Ambos tipos de tratamiento son seguros y se relacionan

con una baja tasa de complicaciones y efectos adversos, aunque hay que destacar que las infecciones, el sangrado y las complicaciones anestésicas son más comunes en el legrado quirúrgico. Ambos tipos de tratamiento tienen una aceptabilidad similar por las pacientes (Zhang et al., 2005)

En nuestro estudio cabe destacar que, en las pacientes en las que se realizó legrado en lugar de tratamiento médico la indicación más frecuente (42,85%) fue la preferencia de la paciente.

Actualmente, el tratamiento médico del aborto de primer trimestre es la opción recomendada por las guías de práctica clínica internacionales y la opción preferida en la mayor parte de las mujeres. En los últimos tiempos han surgido varios fármacos como alternativa al legrado quirúrgico, principalmente prostaglandinas. De todos ellos, el Misoprostol y la Mifepristona son los más utilizados.

La monoterapia con 800 µg de Misoprostol (Protocolo 1 de nuestro estudio) no es siempre efectiva. La efectividad del Protocolo 1, entendida como el éxito en el tratamiento médico del aborto de primer trimestre y la ausencia de necesidad de repetir dosis de Misoprostol o de legrado, fue del 60,6% con una dosis. El tratamiento médico con Misoprostol fue efectivo tras una segunda dosis en el 12,2% de las pacientes. Finalmente, el 27,2% de las pacientes tuvieron que recurrir a legrado directamente o por fracaso del tratamiento médico.

El presente estudio demuestra, de forma estadísticamente significativa, que el tratamiento combinado de Mifepristona y Misoprostol (Protocolo 2) es más efectivo que la monoterapia con Misoprostol (Protocolo 1), resultando en una mayor tasa de abortos completos a los 7 días de recibir el tratamiento. La efectividad fue del 90,9% en el Protocolo 2 y del 60,6% en el Protocolo 1. Nuestros resultados son coherentes con la literatura existente: en 2019 se publicó un metaanálisis de la Cochrane que analizaba cuatro ensayos clínicos que comparaban la efectividad del tratamiento combinado con Mifepristona y Misoprostol versus la monoterapia con Misoprostol. Como nuestro estudio, que consta de 99 pacientes, los cuatro ensayos clínicos tenían una muestra relativamente pequeña, de 60 a 300 participantes. Tres de los estudios mostraron diferencias significativas en cuanto a efectividad a favor del tratamiento combinado. Finalmente, el resultado global del metaanálisis, como se puede observar en el anexo 1, también mostró diferencias estadísticamente significativas a favor de la combinación de Mifepristona y Misoprostol en el tratamiento médico del aborto de primer trimestre (RR 1,15; IC (95%): 1,01–1,30) (Chu et al., 2020).

La mayor eficacia del tratamiento combinado disminuye la necesidad de realizar legrado evacuador. Aunque

sus complicaciones son poco frecuentes, producirse hemorragias, infecciones y perforaciones uterinas que requieran una cirugía posterior, con mayor morbilidad. La revisión sistemática mencionada anteriormente, como nuestro estudio, también demuestra diferencias a favor del tratamiento combinado en este aspecto.

Nuestro estudio, de acuerdo con lo publicado en la literatura también revela una menor tasa de complicaciones en las pacientes que recibieron el Protocolo 2 (Mifepristona + Misoprostol) en comparación con las que recibieron el Protocolo 1 (Misoprostol). Sólo el 18,92% de las pacientes que acudieron a urgencias habían recibido la terapia combinada, mientras que el 81,08% habían recibido monoterapia con misoprostol. Además, las pacientes del Protocolo 2 experimentaron menos dolor y menor sangrado. Sin embargo, aunque no lo hemos analizado en el presente estudio, existen algunos estudios que revelan otros efectos adversos, tales como fiebre o temblor en la monoterapia con Misoprostol y más náuseas y vómitos con la terapia combinada. Sin embargo, en la revisión sistemática de la Cochrane no se encontraron diferencias estadísticamente significativas a este respecto. La diarrea fue el efecto secundario más reportado, presente en el 70% de las pacientes que recibieron la monoterapia con Misoprostol. (Chu et al., 2020)

Sin embargo, pese a la baja tasa de sangrado excesivo del tratamiento médico (especialmente en el caso del protocolo combinado) en nuestro estudio, otros estudios demuestran que la percepción de las pacientes es que el sangrado es mayor y más prolongado tras el tratamiento médico, independientemente del protocolo administrado, que, tras el legrado por aspiración. Esto resulta en un mayor impacto psicológico para ellas. (Tang et al., 1999)

En la revisión de la Cochrane se realizaron entrevistas a 42 mujeres sobre su satisfacción tras el tratamiento médico. La mayoría prefería el tratamiento activo (médico o quirúrgico) frente al manejo conservador (“wait and see”), para reducir el tiempo de resolución y disminuir las secuelas psicológicas. Generalmente, las mujeres estaban satisfechas con el tratamiento médico combinado. (Chu et al., 2020) Es muy importante informar correctamente a las mujeres sobre sus opciones terapéuticas para que puedan participar de forma activa en la toma de decisiones. Sin embargo, es muy importante lograr una pauta de tratamiento óptima de manejo conservador del aborto, ya que la incidencia de éste presenta una tendencia creciente en consonancia con el aumento de la edad de la población y el auge de las técnicas de reproducción asistida y el legrado es una técnica invasiva.

Con los resultados de nuestro estudio y la evidencia científica actual, podemos afirmar que la combinación de Mifepristona y Misoprostol en el tratamiento médico de

los abortos espontáneos de primer trimestre más eficaz que la monoterapia con misoprostol para reducir la tasa de intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, como limitaciones del estudio es importante destacar que contamos con una muestra pequeña, de 99 gestantes A pesar de esta limitación, los resultados son significativos en cuanto a efectividad y menor tasa de complicaciones a favor del tratamiento combinado de Mifepristona y Misoprostol en el manejo del aborto de primer trimestre, cumpliendo así con los objetivos propuestos.

CONCLUSIÓN

El tratamiento médico del aborto espontáneo de primer trimestre es una opción terapéutica efectiva y eficiente en comparación con el legrado evacuador. Nuestro estudio demuestra que la terapia combinada de Mifepristona y Misoprostol, con una tasa de éxito del 90,9%, es más efectiva que el Misoprostol en monoterapia. Además, la terapia combinada resulta más eficiente para nuestro sistema sanitario, ya que sólo el 21,2% de las pacientes tuvieron que acudir a urgencias tras recibirla.

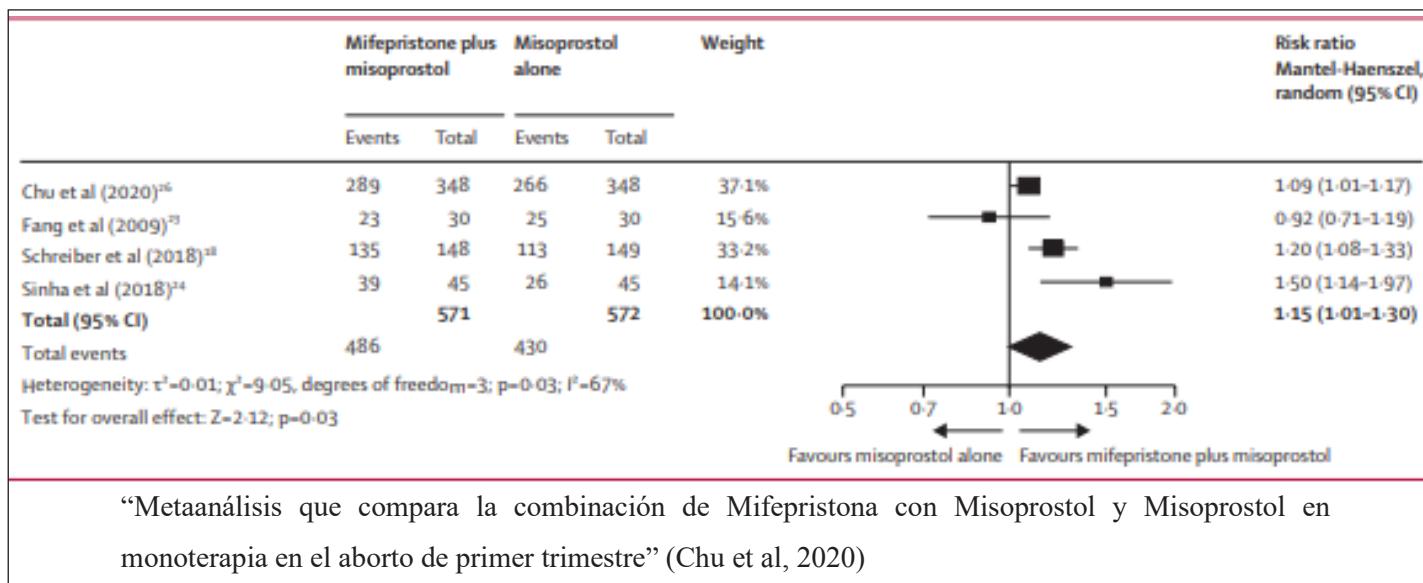
De este modo, demostramos que es posible diseñar nuevas estrategias para el manejo del aborto de primer trimestre, disminuyendo los procedimientos invasivos y preservando la integridad y el respeto por las mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bender Atik, R., Christiansen, O. B., Elson, J., Kolte, A. M., Lewis, S., Middeldorp, S., Nelen, W., Peramo, B., Quenby, S., Vermeulen, N., & Goddijn, M. (2018). ESHRE guideline: Recurrent pregnancy loss. En Human Reproduction Open (Vol. 2018, Número 2). <https://doi.org/10.1093/hropen/hoy004>
2. Chu, J. J., Devall, A. J., Beeson, L. E., Hardy, P., Cheed, V., Sun, Y., Roberts, T. E., Ogwulu, C. O., Williams, E., Jones, L. L., La Fontaine Papadopoulos, J. H., Bender-Atik, R., Brewin, J., Hinshaw, K., Choudhary, M., Ahmed, A., Naftalin, J., Nunes, N., Oliver, A., Coomarasamy, A. (2020). Mifepristone and misoprostol versus misoprostol alone for the management to missed miscarriage (MifeMiso): a randomised, double-blind, placebo- controlled trial. The Lancet, 396(10253), 770–778. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31788-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31788-8)
3. Gomez, G. B., Kamb, M. L., Newman, L. M., Mark, J., Broutet, N., & Hawkes, S. J. (2013). Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Bulletin of the World Health Organization, 91(3), 217–226. <https://doi.org/10.2471/BLT.12.107623>
4. Hoen, B., Schaub, B., Funk, A. L., Ardillon, V., Boulland, M., Cabié, A., Callier, C., Carles, G., Cassadou, S., Césaire, R., Douine, M., Herrmann-Storck, C., Kadhel, P., Laouénan, C., Madec, Y., Monthieux, A., Nacher, M., Najjoullah, F., Rousset, D., Ryan, C., Fontanet, A. (2018). Pregnancy Outcomes after ZIKV Infection in French Territories in the Americas. The New England journal of medicine, 378(11), 985–994. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709481>
5. Blum, J., Bynum, J., Dabash R., Diop A., Durocher J., Dzuba I., Peña M., Raghavan S., Winikoff B. (2019). Uso del Misoprostol para el tratamiento del aborto incompleto: Guía introductoria. Ginity Health Projects.
6. Kapp, N., Eckersberger, E., Lavelanet, A., & Rodriguez, M. I. (2019). Medical abortion in the late first trimester: a systematic review. Contraception, 99(2), 77–86. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.11.002>
7. Kasman, A. M., Zhang, C. A., Li, S., Lu, Y., Lathi, R. B., Stevenson, D. K., Shaw, G. M., & Eisenberg, M. L. (2021). Association between preconception paternal health and pregnancy loss in the USA: an analysis of US claims data. Human reproduction (Oxford, England), 36(3), 785–793. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa332>
8. Kitzmiller, J. L., Wallerstein, R., Correa, A., & Kwan, S. (2010). Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology, 88(10), 791–803. <https://doi.org/10.1002/bdra.20734>
9. Magnus, M. C., Wilcox, A. J., Morken, N. H., Weinberg, C. R., & Håberg, S. E. (2019). Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register- based study. BMJ (Clinical research ed.), 364, l869. <https://doi.org/10.1136/bmj.l869>
10. World Health Organization (2018). Medical management of abortion.
11. Metwally, M., Ong, K. J., Ledger, W. L., & Li, T. C. (2008). Does high bodymass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. Fertility and sterility, 90(3), 714–726. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.07.1290>
12. Nanda K, Lopez LM, Grimes DA, Peloggia A, Nanda G. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. Cochrane Database of SystematicReviews 2012, Issue 3. Art. No.: CD003518. DOI: 10.1002/14651858.CD003518.

- pub3.
13. Hospital Clinic, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona. Manejo de la pérdida gestacional de primer trimestre, 2019.
 14. Rasti, S., Ghasemi, F. S., Abdoli, A., Piroozmand, A., Mousavi, S. G., & Fakhrie-Kashan, Z. (2016). ToRCH "co-infections" are associated with increased risk of abortion in pregnant women. *Congenital anomalies*, 56(2), 73–78. <https://doi.org/10.1111/cga.12138>
 15. Schreiber, C., Creinin, M., Atrio, J., Sonalkar, S., Ratcliffe, S., & Barnhart, K. (2018). Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss. *Obstetric Anesthesia Digest*, 38(4), 213–214. <https://doi.org/10.1097/01.aoa.0000547312.79293.b1>
 16. Shorter, J. M., Atrio, J. M., & Schreiber, C. A. (2019). Management of early pregnancy loss, with a focus on patient centered care. *Seminars in perinatology*, 43(2), 84–94. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2018.12.005>
 17. Soler, A., Morales, C., Mademont-Soler, I., Margarit, E., Borrell, A., Borobio, V., Muñoz, M., & Sánchez, A. (2017). Overview of Chromosome Abnormalities in First Trimester Miscarriages: A Series of 1,011 Consecutive Chorionic Villi Sample Karyotypes. *Cytogenetic and genome research*, 152(2), 81–89. <https://doi.org/10.1159/000477707>
 18. Tang, O. S. (1999). A randomized double-blind placebo-controlled study to assess the effect of oral contraceptive pill son the outcome of medical abortion with mifepristone and misoprostol. *Human Reproduction*, 14(3), 722–725. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.3.722>
 19. Wilcox, A. J., Weinberg, C. R., O'Connor, J. F., Baird, D. D., Schlatterer, J. P., Canfield, R. E., Armstrong, E. G., & Nisula, B. C. (1988). Incidence of early loss of pregnancy. *The New England journal of medicine*, 319(4), 189–194. <https://doi.org/10.1056/NEJM198807283190401>
 20. Woolner, A., Raja, E. A., Bhattacharya, S., Danielian, P., & Bhattacharya, S. (2020). Inherited susceptibility to miscarriage: a nested case-control study of 31,565 women from an intergenerational cohort. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(2), 168.e1–168.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.013>
 21. Xiong, Y. Q., Tan, J., Liu, Y. M., He, Q., Li, L., Zou, K., & Sun, X. (2019). Theriskof maternal parvovirus B19 infection during pregnancy on fetal loss and fetal hydrops: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 114, 12–20. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.03.004>
 22. Young B. K. (2018). A multidisciplinary approach to pregnancy loss: the pregnancy loss prevention center. *Journal of perinatal medicine*, 47(1), 41–44. <https://doi.org/10.1515/jpm-2018-0135>
 23. Zhang, J., Gilles, J. M., Barnhart, K., Creinin, M. D., Westhoff, C., & Frederick, M. M. (2005). A Comparison of Medical Management with Misoprostol and Surgical Management for Early Pregnancy Failure. *New England Journal of Medicine*, 353(8), 761– 769. <https://doi.org/10.1056/nejmoa044064>

ANEXO



VULVOVAGINITIS SINTOMÁTICA

Lactobacillus rhamnosus
TOM 22.8
CEPA EXCLUSIVA



CANDILACTOM®
El probiótico
de RÁPIDA ACCIÓN
y LARGA DURACIÓN¹

Muy cómodo
para la paciente

⌚ ¡1 cápsula al día
durante 10 días!

¹. Pino A, Rapisarda AMC, Vitale SG, Cianci S, Caggia C, Randazzo CL, Cianci A. A clinical pilot study on the effect of the probiotic Lacticaseibacillus rhamnosus TOM 22.8 strain in women with vaginal dysbiosis. Sci Rep. 2021 Jan 28;11(1):2592. doi: 10.1038/s41598-021-81931-z. PMID: 33510271; PMCID: PMC7843994.

cumlaude
lab:



MUCUS



Ácido Hialurónico



Ácido Láctico Natural



Osmolalidad
<380 mOsm/Kg

Lubricación íntima
aún más tuya

Filancia + ingredientes hidratantes

Revisión

Abordaje con complementos alimenticios de los trastornos del estado de ánimo y prevención del deterioro cognitivo en las mujeres en las diferentes etapas de la menopausia

Approach with food supplements of mood disorders and prevention of cognitive decline in women at different stages of menopause

Albarracín Solaeche A

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia Hospital Clínico San Carlos (Madrid)

- Los cambios en el estado anímico son muy frecuentes en el periodo de la perimenopausia, y en la postmenopausia temprana, en muchas ocasiones pueden ser el primer cambio que noten nuestras pacientes.
- Es frecuente que nos comenten que se sienten irritable, cansadas, que les cueste más concentrarse, que noten un enflecoamiento de la memoria e incluso que tengan dificultad para recuperar palabras.
- Esto es debido a que los estrógenos, juegan un papel fundamental tanto en la regulación del estado de ánimo, como en el mantenimiento de las funciones cognitivas.^{1,2}

Efectos de los estrógenos en la función cognitiva:³

A nivel del hipocampo:

- El estradiol modula los procesos de atención primaria y visoespacial, así como la memoria episódica verbal, la de evocación y la reciente.³

CORRESPONDENCIA:

Arantzazu Albarracín Solaeche

Miembro fundador de la unidad de menopausia del
Instituto de salud de la mujer del
Hospital Clínico San Carlos
Madrid

Modula el sistema glutamato: (sistema neurotransmisor que participa en el aprendizaje y la memoria):

- Estimula las neuronas y su capacidad para comunicarse.
- Contribuye a la regulación de genes que influyen en la supervivencia, diferenciación, regeneración y plasticidad neuronal.³

Acción antioxidante:

- Protege a las células nerviosas de las excitotoxinas y del daño por radicales libres.³

Desde el punto de vista fisiológico:

- El hipoestrogenismo --provoca una disminución de los niveles de triptófano y de la recaptación neuronal de catecolaminas-- con un incremento de la actividad de la monoamino oxidasa (MAO)-- La MAO inactiva la norepinefrina, el triptófano y la serotonina-- lo que predispone a la depresión.¹
- La disminución de progesterona-- disminuye la acción del neurotransmisor inhibitorio, ácido gamma aminobutírico o GABA-- predisponiendo así a sintomatología ansiosa.⁴

Triptófano

- Esencial para la síntesis de serotonina y melatonina, necesarias para la mejora del estado de ánimo y fundamental en la regulación de los ciclos de sueño-vigilia.

- La falta de triptófano influye directamente en procesos de discriminación visual, memoria episódica y flexibilidad cognitiva entre otros.
- A nivel conductual, la impulsividad y la agresividad pueden, en parte, depender de cambios en la síntesis de serotonina, implicada en el control inhibitorio de la agresión.⁵

Melatonina

- Implicada en la regulación de los ritmos circadianos y en la inducción del sueño.
- Modula procesos fisiológicos como la regulación de la presión arterial y la función inmunológica.
- Tiene además una acción antioxidante modulando la captación de radicales libres.
- El sueño se considera un factor determinante tanto para el cuidado y mantenimiento de las funciones cognitivas como para la regulación del estado de ánimo.⁵

Vit B6

Importante precursor de serotonina y triptófano.

- Juega un papel fundamental en la regulación del estado anímico y funciones mentales.
- No es almacenada por el organismo, y por tanto es necesario que sea regenerada, pudiendo ser esto posible a través del consumo de complejos vitamínicos.
- Se ha observado que las concentraciones bajas del grupo de las vitaminas B guardan una correlación directa con el declive cognitivo o con la patología cerebral.⁶

Vitamina D

- Protege las estructuras neuronales, juega un papel importante en la regulación de calcio neuronal, además, afecta el riesgo de neurodegeneración que ocurre a medida que avanza el envejecimiento.⁷
- En los pacientes con déficit de vitamina D se ha observado un aumento del riesgo de demencia de cualquier clase y de la enfermedad de Alzheimer.⁸

Magnesio

- El magnesio es necesario para convertir la vitamina D en su forma activa, también está involucrado en la salud cognitiva.
- Su déficit se ha relacionado con varios trastornos neurológicos.
- Ayudar a la conversión de 5-HTP en serotonina.
- Importante para activar los canales nerviosos que están involucrados en la plasticidad sináptica.
- Importante para los eventos fisiológicos que son

fundamentales para los procesos de aprendizaje y la memoria.⁷

- Esencial para el metabolismo de la glucosa, para la síntesis de proteínas y es un cofactor para más de 300 enzimas.
- El déficit de magnesio se asocia a trastornos como la ansiedad y depresión, así como a síntomas de irritabilidad, fatiga, pérdida de memoria, confusión, insomnio.
- Se ha demostrado una mejora de estos síntomas después de su suplementación.⁹

GABA

- Bloquea la transmisión nerviosa de las neuronas motoras en situaciones de tensión.
- Funciona como un receptor inhibitorio y reduce la ansiedad. Resultando más fácil la relajación y conciliación del sueño
- Contribuye a mantener el sistema inmunológico en condiciones óptimas.
- Producido por bacterias intestinales, se considera que las disbiosis intestinales, pueden ser una de las principales causas de su déficit, así como los hábitos de vida poco saludables. el estrés, exceso de cafeína, falta de sueño etc.
- Su déficit se ha asociado también al déficit de vitamina B6 o las reacciones autoinmunes.^{10.11.12}

PUNTOS CLAVE

- Los trastornos del sueño, los cambios cognitivos y las alteraciones del estado anímico, están íntimamente relacionados entre sí.
- Hoy en día disponemos de terapias que combinan elementos fundamentales para el desarrollo de estas funciones, que actuando de forma sinérgica, pueden ayudarnos a mejorar estas alteraciones de forma natural en sus inicios.¹³

BIBLIOGRAFÍA

1. L. Nieto Pascual, E.M. Iglesias Bravo, M.J. Cuerva González. (2020). Manual Básico de Menopausia. Grupo de Jóvenes Expertos de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). IMC (International Marketing & Communications. ISBN: 9788478677429
2. Greendale GA, Karlamangla AS, Maki PM. The Menopause Transition and Cognition. JAMA 2020; 323:1495.
3. Carranza-Lira Sebastián, Carpio-Bárcenas Paulina. Tiempo transcurrido a partir de la menopausia y su repercusión en el deterioro cognitivo. Ginecol. obstet. Méx. [revista en la

- Internet]. 2018 [citado 2022 Ene 29]; 86(5): 289-296. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412018000500289&lng=es. <https://doi.org/10.24245/gom.v86i5.1820>.
4. Risco, luis. (2009). Conferencia: Menopausia: efectos de cambios hormonales en ánimo y cognición. Congreso Chileno de Climaterio, Viña del Mar los días 26 y 27 de junio de 2009. Medwave 2010 Mar;10(03): e4407 doi: 10.5867/medwave.2010.03.4407.
 5. Fernández-Rodríguez, Mónica; Rodríguez-Legorburu, Isabel; López-Ibor Alcocer, María I. Suplementos nutricionales en el trastorno de ansiedad. Actas Españolas de Psiquiatría. 2017. p1-7. 7p.
 6. Dennehy C, Tsourounis C. A review of select vitamins and minerals used by postmenopausal women. *Maturitas*. 2010 Aug;66(4):370-80. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.06.003. Epub 2010 Jun 26. PMID: 20580500.
 7. Peeri N, Egan K, Tao M. Association of Vitamin D and Magnesium Status with Cognitive Function in Older Adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011 to 2014 (FS05-03-19). *Curr Dev Nutr*. 2019;3(Suppl 1): nzz052.FS05-03-19. Published 2019 Jun 13. doi:10.1093/cdn/nzz052.FS05-03-19.
 8. Andrew E. Budson M.D. y Paul R. Solomon Ph.D. Pérdida de memoria, Alzheimer y demencia, guía práctica para médicos. 2º Edicion. Barcelona España, Elsevier España, Copyright © 2017. Capítulo 18. Vitaminas, fitoterapia, suplementos y antiinflamatorios para la pérdida de memoria, la enfermedad de Alzheimer y la demencia pag 181-186.
 9. Mlyniec K, Davies CL, de Agüero Sánchez IG, Pytka K, Budziszewska B, Nowak G. Essential elements in depression and anxiety. Part I. *Pharmacol Rep.* 2014 Aug;66(4):534-44. doi: 10.1016/j.pharep.2014.03.001. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24948052.
 10. Hernández-Martínez D, Rocha L, Martínez-Quiroz J, Morgado-Valle C, Manzo J, López-Meraz ML. Time course of the effect of status epilepticus induced in the developing rat on γ -amino butyric acid and glutamate cerebellar concentration. *Neurologia*. 2016 Oct 25. pii: S0213-4853(16)30175-X. doi: 10.1016/j.nrl.2016.07.010.
 11. Liu J, Zhang J, Wang LN. Gamma aminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 30;10:CD009622. doi: 10.1002/14651858.CD009622.pub5.
 12. Sado T, Nakata S, Tsuno T, Sato M, Misawa Y, Yamauchi S, Inaba Y, Kobayashi D, Wada K. Concentrations of various forms of vitamin B6 in ginkgo seed poisoning. *Brain Dev.* 2018 oct 23. pii: S0387-7604(18)30213-4. doi: 10.1016/j.braindev.2018.10.007.
 13. Alison K. Shea, Wendy Wolfman, Michel Fortier y Claudio N. Soares. Guideline No. 422c: Menopause: Mood, Sleep, and Cognition RSS. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada (JOGC)*, 2021-11-01, Volumen 43, Número 11, Páginas 1316-1323.e1, Copyright © 2021 The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada/La Société des obstétriciens et gynécologues du Canada



OVOSICARE®

Ayuda a conseguir su sueño

FERTILITY

Sí, CONSIGUELO



Complemento alimenticio

Mejora la fertilidad desde la
consulta ginecológica

ProFIV

Suma eficacia en Pro del éxito

NUEVO



Complemento alimenticio

Especialmente diseñado para mujeres sometidas a
técnicas de reproducción asistida

#El estudio clínico citado ha sido realizado con Caronositol™*, Biosearch Life, España.

1. Mendoza N, Díaz-Ropero MP, Aragón M, et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. Gynecol Endocrinol. 2019; 35(8):695-700.

Procare
Health
Naturally woman

Caso Clínico

Serie casos clínicos: Empleo de Mio-inositol y D-chiro-inositol en ratio 3.6:1 en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico con deseo de embarazo

Clinical case series: Use of Myo-inositol and D-chiro-inositol in a 3.6:1 ratio in women with Polycystic Ovary Syndrome who wish to become pregnant

Barbero-Duran MP (1), Martínez-Hernández F (2), Ortega-Wilkes S (3)

* Estos autores contribuyeron igualmente al trabajo

1 Hospital Quirón Salud Materno Infantil, Sevilla

2 Hospital Ruber Internacional, Madrid;

3 Clínica Batalla-Ortega , Castellón de la Plana

RESUMEN

Una de las principales causas de subfertilidad femenina es el síndrome de ovario poliquístico (SOP), que representa una importante carga social y sanitaria y tiene un impacto emocional especialmente alto en las pacientes que tienen deseos gestacionales. La resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y las alteraciones en los ratios de los distintos inositoles, principalmente el ratio Mio-inositol (MYO) y D-chiro-inositol (DCI), MYO:DCI, se encuentran íntimamente relacionados y juegan un papel clave no solo en las alteraciones hormonales, sino también en la subfertilidad que padecen estas pacientes. Numerosos trabajos han presentado o revisado la posible utilidad de los inositoles, así como el empleo de diferentes ratios de MYO y DCI para la mejora de la fertilidad en el SOP. En esta publicación, presentamos una serie de tres casos clínicos en los que las pacientes afectadas

por SOP, lograron un embarazo espontáneo y distintos grados de mejora en la morbilidad asociada al SOP tras la suplementación con un complemento alimenticio a base de una ratio específica de 3.6:1 de MYO:DCI, antioxidantes, vitaminas y minerales.

Palabras clave: Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), subfertilidad femenina, inositoles, ratio MYO:DCI, embarazo

INTRODUCCIÓN

La OMS define la subfertilidad como “la incapacidad de conseguir un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares y sin protección, debida a la incapacidad de una persona de reproducirse como individuo con su pareja” (1, 2). Se estima que, a nivel mundial, la subfertilidad afecta al menos a unos 50 millones de parejas y representa una carga social y clínica importante que compromete la calidad de vida de las personas que la sufren (1,3,4,5).

En el caso de las mujeres en edad reproductiva, el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es la causa más frecuente de subfertilidad, teniendo un gran impacto sanitario, social y económico (6). El SOP es una patología multifactorial, compleja y heterogénea, y con una fisiopatología no completamente conocida. En general, se caracteriza por hiperandrogenismo, anovulación y una serie de anomalías metabólicas (7,8). La resistencia

CORRESPONDENCIA:

Maria Patricia Barbero-Duran
Martínez-Hernández F
Ortega-Wilkes S

periférica a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria se consideran, entre otros, factores etiológicos críticos en el SOP; la hiperinsulinemia afecta a dos tipos de células a nivel ovárico, por un lado, incrementa la producción de andrógenos en las células teca, lo que origina hirsutismo, acné y oligomenorrea. Este exceso de andrógenos es convertido a estrógenos, lo que resulta en una elevación de la hormona luteinizante que a su vez desencadena una respuesta en las células de la granulosa produciendo una diferenciación prematura que lleva a la anovulación (6, 8, 9, 10). La importancia de la resistencia a la insulina en las pacientes con SOP se pone de manifiesto por el hecho que estas pacientes presentan cambios en el metabolismo lipídico y un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares así como diabetes mellitus tipo 2. Por ello, una de las primeras líneas de tratamiento consiste en utilizar fármacos sensibilizadores de insulina (6, 11, 12). Se ha observado que la metformina puede tener beneficios metabólicos y reproductivos, como la disminución de los niveles plasmáticos de andrógenos, insulina y lípidos, la disminución de la presión arterial, la reducción de peso y el restablecimiento de los ciclos menstruales y la ovulación (6, 13). En este sentido, el efecto insulino-sensibilizante de los inositoles ha hecho emerger su interés para el tratamiento del SOP y se han llevado a cabo diversos estudios clínicos que demuestran su eficacia (14, 15). Los inositoles son polialcoholes presentes en las membranas celulares y participan como segundos mensajeros en la señalización celular de la insulina. Se conocen hasta 9 isómeros diferentes, siendo el Mio-inositol (MYO) y el D-chiro-

inositol (DCI) los más comunes. El MYO es convertido en DCI por la acción de una enzima epimerasa cuya actividad es insulino-dependiente (16). A pesar de las similitudes entre ambas moléculas, el MYO y el DCI presentan funciones diferentes. Mientras que el MYO favorece principalmente la absorción de glucosa, el DCI aumenta la síntesis de glucógeno al estimular la glucógeno sintasa, por ello el DCI tiene un papel más importante como insulino-sensibilizante (Figura 1) (6, 15, 16). Las ratios de MYO:DCI son diferentes para cada órgano y tejido; dado que el MYO favorece la absorción de glucosa, aquellos órganos que necesitan un gran consumo de la misma, como el cerebro y corazón, presentan altas cantidades de MYO con respecto al DCI. Sin embargo, los órganos que acumulan glucosa, como músculo o hígado, tienen mayores cantidades de DCI (16, 17, 18). Estas ratios también se ven alteradas en algunas condiciones como, por ejemplo, la resistencia a la insulina, donde estas pacientes presentan niveles anormalmente bajos de DCI, lo que podría considerarse consecuencia de una disminución de la actividad de la epimerasa (16, 19).

Estudios recientes en pacientes diagnosticadas de subfertilidad por SOP y sometidas a un tratamiento de fertilidad, han mostrado que ratios menores de MYO:DCI (con altas concentraciones de DCI) consiguen una mejora, no solo en parámetros de la calidad ovocitaria, sino también en variables directas tales como el número de nacimientos y el número de nacidos vivos (20, 21).

El objetivo de este artículo es presentar una serie de casos clínicos de mujeres afectadas por SOP en las cuales,

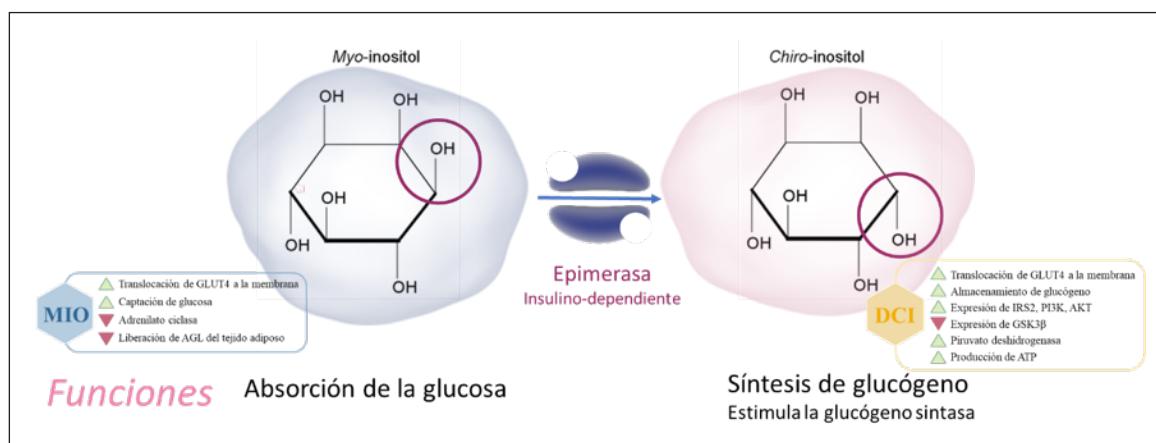


Figura 1. El DCI inositol se forma por isomerización a partir del MYO por la epimerasa. El mantenimiento de concentraciones adecuadas de DCI es dependiente de la actividad de la epimerasa. Su acción es insulino-dependiente, por lo que en condiciones de la resistencia a la insulina, se reduce la cantidad de DCI formada a partir de MYO. A pesar de que ambas moléculas son isómeros, estas tienen funciones diferentes, regulando diferentes enzimas que participan en el metabolismo de la glucosa. Mientras que el MYO mejora la absorción de glucosa, el DCI estimula la glucógeno sintasa, por ello tiene una mayor acción insulino-sensibilizante.

tras la suplementación con un complemento alimenticio (Ovosicare® Fertility) con altas concentraciones de DCI, en ratio 3.6:1 de MYO:DCI, antioxidantes como el Pomanox® y la melatonina, ácido fólico activado, vitaminas y minerales se consigue un embarazo espontáneo.

CASO CLÍNICO 1

Paciente de 32 años con índice de masa corporal (IMC) de 22,5, presenta oligomenorrea y ciclos menstruales de 37 días, actualmente en búsqueda activa de embarazo desde hace 8 meses, sin lograrlo. La exploración ecográfica muestra ovarios de aspecto poliquístico. Se complementa con pruebas analíticas que confirman aumento de las concentraciones de testosterona y androstenediona, glucosa e insulina, encontrándose un Índice HOMA $\geq 2,5$, indicador de resistencia a la insulina. La exploración física muestra hirsutismo facial y en espalda. No existen

la búsqueda activa de embarazo; en caso de confirmar embarazo, mantener el tratamiento durante el primer trimestre. Tras dos meses de uso de Ovosicare® Fertility y Omega 3, la paciente regresa a la consulta, donde se confirma un embarazo. Actualmente se encuentra en la semana 12 de gestación con un índice de bajo riesgo de trisomía.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de 31 años, con IMC de 26, presenta antecedente de SOP desde los 18 años, para el que recibe tratamiento con anticonceptivos orales desde su diagnóstico con el objetivo de conseguir ciclos menstruales, consiguiendo 2-3 reglas al año. La paciente reporta que suspendió el tratamiento con anticonceptivos orales por deseo gestacional, sin lograr embarazo tras un año.

La exploración ecográfica muestra un gran número de folículos de aspecto poliquístico, con tamaño promedio de 11 mm, con buena reserva ovárica. Se pide histerosalpingografía que muestra trompas normales y permeables, el espermograma no muestra datos de relevancia clínica. Se solicitan niveles de antimulleriana (3 ng/ml), progesterona (1ng/ml) y vitamina D (10 ng/ml). En base al conjunto se sospecha resistencia a la insulina. La paciente no presenta otros antecedentes ni hallazgos de interés.

Inicialmente se pauta tratamiento con vitamina D y progesterona, consiguiéndose en 3 meses un valor de progesterona de 27 ng/ml, en este momento se pauta metformina 850 mg, que la paciente no tolera con lo que abandona el tratamiento en 1 semana. Se sustituye entonces por Ovosicare® Fertility, logrando una regla 2 meses después de iniciar el tratamiento. La paciente regresó a la consulta a los 5 meses de iniciar el nuevo tratamiento, donde se confirmó embarazo espontáneo. El parto fue eutóxico a las 39 semanas con un peso adecuado para la edad gestacional.

CASO CLÍNICO 3

Mujer de 34 años, asmática, en tratamiento con metformina por diagnóstico de resistencia a insulina, ciclos irregulares de 25-35 días y SOP. Antecedente de cirugía de ovario en la que se realizó resección por laparoscopia de teratoma de ovario izquierdo. Antecedente de parto eutóxico con gestación normoevolutiva hace dos años. Última revisión ginecológica realizada hace dos años. Actualmente, la paciente indica búsqueda gestacional sin éxito desde hace un año.

La exploración especuloscópica muestra el cérvix bien

Tabla 1: Características de los casos clínicos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	32	31	34
Sobrepeso (IMC)	22.5	26	-
AGO anterior	G0 P0	G0 P0	G1 P1
Hábitos		Ninguno	-
Patología	SOP	SOP desde los 18 años	SOP, teratoma ovario izquierdo
Comorbilidades	Hiperandrogenismo, hirsutismo	ninguna	-
Medicación previa	-	850 mg metformina	850 mg metformina
Pauta	Ovosicare Fertility 2 cap/ día + Omega 3 mantener primer trimestre	2 cap/ día hasta embarazo	2 cap/ día hasta embarazo + Eutirox 25mg/día
Embarazo	2 meses	4 meses	2 meses
Antecedentes	-	-	Asma, cirugía por teratoma
Otros	-	Intolerancia a metformina	-

AGO: Antecedentes Ginecológicos y Obstétricos; **IMC:** índice de Masa Corporal

otros datos clínicos o antecedentes de interés.

Se prescribe una pauta con un complemento alimenticio que contiene una ratio específica de 3.6:1 de MYO:DCI, ácido fólico, antioxidantes, vitaminas y minerales (Ovosicare® Fertility), dos cápsulas por la noche, junto con otro complemento alimenticio con Omega 3 durante

epitelizado y leucorrea fisiológica. Ecografía TV: útero en anteversión, endometrio lineal, ovario derecho con teratoma de 23x20mm, buena reserva folicular. Ovario izquierdo con imagen compatible con resto de teratoma intervenido de 14x15mm, impresiona adherido a útero, baja reserva folicular y no líquido libre en Douglas.

Se solicita analítica de hemoglobina glicosilada con perfil hormonal: Hemoglobina glicosilada 5.5%, FSH 5.8, LH 4, PRL 24, progesterona 0.22, PTH 21.15, TSH 3.39, vitamina D 22 ng/ml, Serología negativa. Rubeola inmune, Citomegalovirus IgG positiva, IgM negativa. Citología negativa.

Se pauta metformina 850 mg un comprimido/8h, Ovosicare® Fertility dos cápsulas por la noche, Eutirox 25 microgramos/24h hasta conseguir gestación. Tras dos meses de búsqueda de gestación con tratamiento pautado, la paciente refiere test de gestación positivo. Ovario intervenido con baja reserva folicular. Teratoma de nueva aparición en ovario derecho.

DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria juegan un papel central en la fisiopatología del SOP (6, 7). Por ello, clásicamente se han empleado sensibilizadores de insulina como la metformina, que es capaz de disminuir el hiperandrogenismo a nivel ovárico (22-25). Sin embargo, tal y como se describe en el caso clínico número 2, su uso se ha asociado frecuentemente con efectos secundarios principalmente a nivel gastrointestinal, tales como náuseas, vómitos, dolor estomacal, diarrea y pérdida de apetito. Igualmente se ha descrito la interferencia con la absorción de la vitamina B12 (26).

Otro de los abordajes convencionales del SOP es el uso de anticonceptivos orales, los cuales permiten regularizar los ciclos, pero en ausencia de ovulación por lo que su uso en pacientes con SOP y deseo gestacional no está indicado. Además, su uso ha sido cada vez más controvertido ya que no revierten la situación fisiopatológica siendo un tratamiento meramente sintomatológico y que en ocasiones se han visto asociados a un empeoramiento de la resistencia a la insulina (27).

El DCI ha demostrado ser capaz de reducir los niveles de insulina circulante, mejorar la resistencia a la insulina y reducir las concentraciones séricas de andrógenos (14, 28, 29). En los casos clínicos presentados, las pacientes llevaban entre 8 meses y un año en búsqueda de embarazo y tras la suplementación con Ovosicare® Fertility en tan solo de 2 a 5 meses consiguieron un resultado positivo de forma espontánea, todo ello mostrando un

perfil de seguridad muy alto y sin los efectos adversos gastrointestinales frecuentemente relacionados con el uso de metformina (26).

De alguna manera se evidencia también en la práctica clínica los beneficios reportados por Mendoza y cols en un ensayo clínico controlado multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en el que se evaluó la eficacia de la ratio 3,6:1 de DCI:MYO frente a la ratio 40:1 en pacientes diagnosticadas de subfertilidad por SOP y sometidas a un tratamiento de fertilidad. Los resultados demostraron que la suplementación con dosis altas de DCI (3,6:1) triplica la tasa de embarazo (65,5% vs 25,9%), cuadriplica el número de nacidos vivos (16 vs 4) y disminuye cinco veces el riesgo de padecer síndrome de hiperestimulación ovárica (3,4% vs 18,5%) en comparación con la ratio 40:1 (20).

El estrés oxidativo es otro factor que tiene un importante impacto en la fertilidad femenina (30). Por un lado, la producción de especies reactivas de oxígeno, es intrínseca al proceso de ovulación y participa en la regulación de la maduración folicular (31). Sin embargo, el aumento del estrés oxidativo contribuye a la pérdida progresiva de la fertilidad. De hecho, un creciente número de publicaciones muestra un aumento circulante de marcadores de estrés oxidativo asociado al SOP (32).

La serie de casos presentada es representativa de la tendencia actual en los países de nuestro entorno en los cuales se produce un retraso de la maternidad. Considerando que la fertilidad femenina empieza a disminuir a partir de los 32 años, en parte debido al progresivo envejecimiento ovárico por acumulación de daños relacionados con el estrés oxidativo mitocondrial (33), las pacientes presentadas en esta serie, tanto por su edad cercana al inicio del declive en fertilidad como por la patología de SOP, son propensas a padecer subfertilidad. El complejo antioxidante presente en Ovosicare® Fertility incluye melatonina, que ha demostrado proteger contra el daño oxidativo mitocondrial y ejercer una protección contra la disminución de la fertilidad inducida por el envejecimiento. La melatonina actúa aumentando la expresión de genes que codifican enzimas involucradas en la reducción del estrés oxidativo como la superóxido dismutasa 2 (33). Además, tanto el aumento de estrés oxidativo como la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria tienen un impacto negativo sobre los lípidos, proteínas y componentes celulares involucrados en el proceso de la homeostasis vascular, lo que explicaría el riesgo incrementado de patología cardiovascular que padecen las pacientes con

SOP (12, 34). Ovosicare® Fertility incluye además el Pomanox® a base de extracto de granada, con potente acción antioxidante que ha demostrado ser eficaz reduciendo la presión sanguínea y las concentraciones séricas de triglicéridos así como aumentando el colesterol HDL (35).

La Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo aconseja que la mujer que planifica una gestación debe tomar ácido fólico desde al menos un mes antes de la gestación. Además, si las gestantes presentan una hipofunción (generalmente por una mutación) de la enzima encargada de la conversión del ácido fólico en su forma activa, la metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), se puede plantear la toma del metabolito activo, el 5-metiltetrahidrofolato. Diversos estudios en subfertilidad han evidenciado una relación directa entre la existencia de la mutación en la MTHFR y un mayor riesgo de abortos (36). Además, la mutación en la MTHFR se encuentra ampliamente distribuida en Europa, llegando a rozar el 70% de prevalencia en algunas áreas, por lo que es posible que la suplementación con ácido fólico pueda resultar ineficaz. En este sentido, la suplementación con Quatrefolic® supone el aporte directo de ácido fólico reducido, lo que significa una ventaja adicional (37). Por último, Ovosicare® Fertility contiene también vitamina D, la cual ha demostrado que contribuye a la implantación embrionaria (38, 39).

Con esta serie de casos clínicos se ha presentado la efectividad de la suplementación con un complemento alimenticio con un ratio único de 3.6:1 MYO:DCI, antioxidantes, ácido fólico activado, vitaminas y minerales en mujeres con SOP que buscan un embarazo espontáneo. Estos datos preliminares señalan la utilidad de Ovosicare® Fertility en el manejo de pacientes con SOP con deseo gestacional. Son necesarios estudios clínicos con la fórmula completa Ovosicare® Fertility para confirmar esta eficacia y así disponer de una nueva herramienta con un excelente perfil de seguridad para el manejo del SOP con deseo gestacional que evite depender de tratamientos hormonales.

CONCLUSIÓN

Esta serie de casos clínicos muestra que la suplementación con Ovosicare® Fertility entre 2 y 5 meses parece incrementar las posibilidades de embarazo espontáneo de las pacientes con SOP. Por otro lado, la serie refuerza la idea de que el empleo de inositoles en ratio 3.6:1 de MYO:DCI ayuda a mejorar el manejo del SOP.

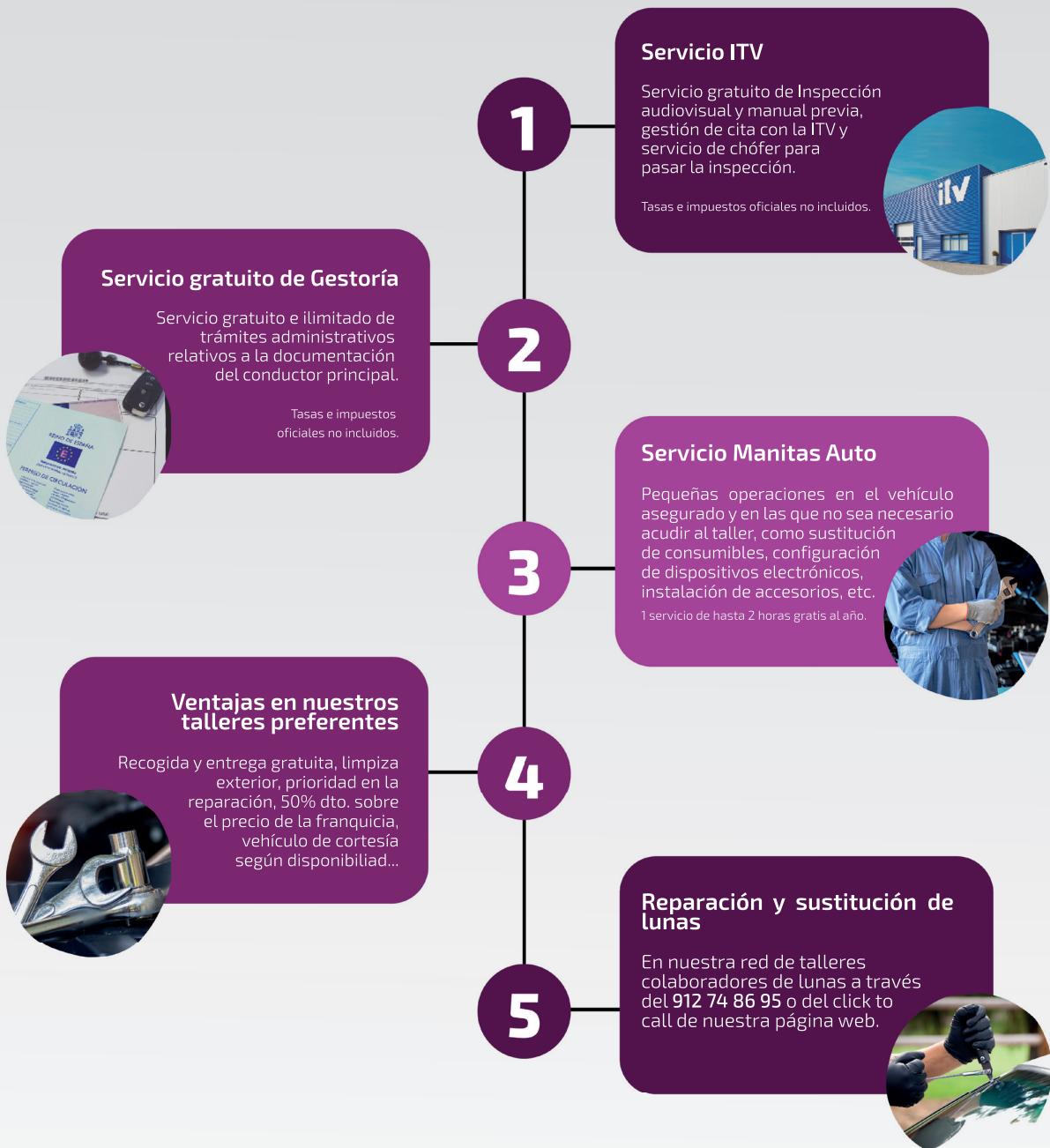
BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization [Internet] Infertility. (Fecha de acceso 05/07/2022). Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Farquhar, C. M., Bhattacharya, S., Repping, S., Mastenbroek, S., Kamath, M. S., Marjoribanks, J., & Boivin, J. (2019). Female subfertility. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 7.
3. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Apr 26;13:37. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1. PMID: 25928197; PMCID: PMC4424520.
4. Inhorn, M. C., & Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human reproduction update*, 21(4), 411–426.
5. Boivin, J., Bunting, L., Collins, J. A., & Nygren, K. G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human reproduction* (Oxford, England), 22(6), 1506–1512.
6. Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S., Legro, R. S., Lizneva, D., Natterson-Horowitz, B., Teede, H. J., & Yildiz, B. O. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16057.
7. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond)*. 2016 Jun;16(3):262-6. doi: 10.7861/clinmedicine.16-3-262. PMID: 27251917; PMCID: PMC5922706.
8. Catteau-Jonard, S., & Dewailly, D. (2013). Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism. *Frontiers of hormone research*, 40, 22–27.
9. Franks S, Hardy K. Androgen Action in the Ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 10;9:452. doi: 10.3389/fendo.2018.00452. PMID: 30147675; PMCID: PMC6097027.
10. Sakamoto T, Tokunaga Y, Tanaka H, Nohara M, Motegi E, Shinkawa T, Nakaza A, Higashi M. Insulin resistance/hyperinsulinemia and reproductive disorders in infertile women. *Reprod Med Biol*. 2010 Sep 7;9(4):185-190. doi: 10.1007/s12522-010-0062-5. PMID: 29699342; PMCID:

- PMC5904600.
11. Teede, H. J., Hutchison, S., Zoungas, S., & Meyer, C. (2006). Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Endocrine*, 30(1), 45–53.
 12. Dokras A. (2013). Cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Steroids*, 78(8), 773–776.
 13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org, & Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2017). Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertility and sterility*, 108(3), 426–441.
 14. Facchinetti, F., Unfer, V., Dewailly, D., Kamenov, Z. A., Diamanti-Kandarakis, E., Laganà, A. S., Nestler, J. E., Soulage, C. O., & Group of 'Inositol in PCOS and Reproduction' (2020). Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances. *Trends in endocrinology and metabolism*: TEM, 31(6), 435–447.
 15. Muscogiuri, G., Palomba, S., Laganà, A. S., & Orio, F. (2016). Inositol in the Treatment of Insulin-Mediated Diseases. *International journal of endocrinology*, 2016, 3058393.
 16. Larner, J., Brautigan, D. L., & Thorner, M. O. (2010). D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Molecular medicine* (Cambridge, Mass.), 16(11-12), 543–552.
 17. Larner J. (2002). D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *International journal of experimental diabetes research*, 3(1), 47–60.
 18. Asplin, I., Galasko, G., & Larner, J. (1993). chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol- and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(13), 5924–5928.
 19. Sun, T. H., Heimark, D. B., Nguyen, T., Nadler, J. L., & Larner, J. (2002). Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochemical and biophysical research communications*, 293(3), 1092–1098.
 20. Mendoza, N., Diaz-Ropero, M. P., Aragon, M., Maldonado, V., Llaneza, P., Lorente, J., Mendoza-Tesarik, R., Maldonado-Lobon, J., Olivares, M., & Fonolla, J. (2019). Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 35(8), 695–700.
 21. Mendoza, N., Galan, M. I., Molina, C., Mendoza-Tesarik, R., Conde, C., Mazheika, M., Diaz-Ropero, M. P., Fonolla, J., Tesarik, J., & Olivares, M. (2020). High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 36(5), 398–401.
 22. Faure, M., Bertoldo, M. J., Khoueiry, R., Bongrani, A., Brion, F., Giulivi, C., Dupont, J., & Froment, P. (2018). Metformin in Reproductive Biology. *Frontiers in endocrinology*, 9, 675.
 23. Sam, S., & Ehrmann, D. A. (2017). Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*, 60(9), 1656–1661.
 24. McCartney, C. R., & Marshall, J. C. (2016). CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *The New England journal of medicine*, 375(1), 54–64.
 25. Kurzthaler, D., Hadzimerovic-Pekic, D., Wildt, L., & Seeber, B. E. (2014). Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 12, 98.
 26. Lashen H. Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2010 Jun;1(3):117-28. doi: 10.1177/2042018810380215. PMID: 23148156; PMCID: PMC3475283.
 27. Dokras A. (2016). Noncontraceptive use of oral combined hormonal contraceptives in polycystic ovary syndrome-risks versus benefits. *Fertility and sterility*, 106(7), 1572–1579.
 28. Genazzani, A. D., Santagni, S., Rattighieri, E., Chierchia, E., Despini, G., Marini, G., Prati, A., & Simoncini, T. (2014). Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 30(6), 438–443.
 29. Kachhwaha, G., Senthil Kumar, K. V., Kulshrestha, V., Khadgawat, R., Mahey, R., & Bhatla, N. (2022).

- Efficacy of myo-inositol and d-chiro-inositol combination on menstrual cycle regulation and improving insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-label study. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 158(2), 278–284.
30. Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A., & Gupta, S. (2012). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. Reproductive biology and endocrinology : RB&E, 10, 49.
 31. Shkolnik K, Tadmor A, Ben-Dor S, Nevo N, Galiani D, Dekel N. Reactive oxygen species are indispensable in ovulation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jan 25;108(4):1462-7. doi: 10.1073/pnas.1017213108. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21220312; PMCID: PMC3029775.
 32. Mohammadi M. Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review. Int J Prev Med. 2019 May 17;10:86. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_576_17. PMID: 31198521; PMCID: PMC6547785.
 33. Almansa-Ordonez, A., Bellido, R., Vassena, R., Barragan, M., & Zambelli, F. (2020). Oxidative Stress in Reproduction: A Mitochondrial Perspective. Biology, 9(9), 269.
 34. Senoner T, Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? Nutrients. 2019 Sep 4;11(9):2090. doi: 10.3390/nu11092090. PMID: 31487802; PMCID: PMC6769522.
 35. Vilahur, G., Padró, T., Casaní, L., Mendieta, G., López, J. A., Streitenberger, S., & Badimon, L. (2015). Polyphenol-enriched diet prevents coronary endothelial dysfunction by activating the Akt/eNOS pathway. Revista española de cardiología (English ed.), 68(3), 216–225.
 36. Rady HA. Maternal methyltetrahydrofolate reductase gene mutation in patients with missed abortions. J Taibah Univ Med Sci. 2017 Jul 14;13(1):93-96. doi: 10.1016/j.jtumed.2017.04.004.
 37. Gaskins, A. J., & Chavarro, J. E. (2018). Diet and fertility: a review. American journal of obstetrics and gynecology, 218(4), 379–389.
 38. Berridge M. J. (2018). Vitamin D deficiency: infertility and neurodevelopmental diseases (attention deficit hyperactivity disorder, autism, and schizophrenia). American journal of physiology. Cell physiology, 314(2), C135–C151.
 39. Palacios, C., De-Regil, L. M., Lombardo, L. K., & Peña-Rosas, J. P. (2016). Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 164, 148–155.
 40. Ginecol endocrinol 2009,25 (508-13). ERMDS 2009,13 (105-10)

¿Conoces las ventajas del Seguro de Automóvil de A.M.A?



A.M.A. MADRID Vía de los Poblados, 3. Edificio nº 4-A Tel. 913 43 47 00 madrid@amaseguros.com

A.M.A. MADRID (Hilarión) Hilarión Eslava, 50 Tel. 910 50 57 01 hilarion@amaseguros.com

A.M.A. MADRID (Leganés) Avda. Doctor Martín-Vegué Jaudanes,16 Tel. 911 75 03 33 leganes@amaseguros.com

A.M.A. MADRID (Villanueva) Villanueva, 24 Tel. 914 31 06 43 villanueva@amaseguros.com

LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

www.amaseguros.com

900 82 20 82 / 913 43 47 00

Síganos en y en nuestra APP





Máster en Sexología Médica

Titulación propia de la Universidad Europea del Atlántico

/// Semipresencial ///

Dirigido únicamente a médicos/as

Matrícula Abierta

7^a Promoción

Octubre 2022 /// Febrero 2024



INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES
CIPSA

cipsa@cipsaonline.com
Tlf - 942 21 30 12

ORGANIZAN



VALIDADO POR



AUSPICIAN



Academia
Española de
Sexología y
Medicina
Sexual



Fundación Española
para el Estudio de la Menopausia



TRIBUNA HUMANÍSTICA

LA MATERNIDAD DEL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE CUMPLE 40+2 AÑOS

THE MATERNITY OF THE HOSPITAL 12 OCTOBER TURNS 40+2 YEARS

En mayo de 2020 la Maternidad del hospital 12 de Octubre, en Madrid, cumplió 40 años desde su inauguración un 28 de mayo de 1980. Ese año, el 2020, teníamos previsto celebrar dicha efeméride con todos los ginecólogos que han pasado por ella, sin embargo la pandemia frustró nuestro proyecto. Pasados dos años retomamos la idea de celebrar todos juntos el 40+2 aniversario, esta cifra pretendía ser un guiño obstétrico a la edad de nuestra querida "Mater" que es como llamamos todos a la que consideramos nuestra casa. Los que hemos pasado por ella en algún momento hemos percibido esa sensación de pertenecer a una familia y de imbuirnos en lo que llamamos "el espíritu del 12", que no es otro que el del compañerismo y amistad que nos une a través del tiempo a todos y del que nos sentimos muy orgullosos.



La Maternidad del Hospital 12 de Octubre

Como decímos han pasado ya más de 42 años y en este tiempo han cambiado muchas cosas, hasta el nombre del Hospital, que comenzó llamándose 1º de Octubre. En aquel hospital 1º de Octubre ya trabajaban un grupo de ginecólogos que atendían urgencias ginecológicas, aunque en una ocasión asistieron un parto, hecho anecdótico que sus protagonistas comentaban siempre con cariño.



Profesor Pedro de la
Fuente Pérez

la Maternidad del Hospital La Paz. Fue al terminar la construcción del mismo cuando se decidió dedicarlo también a la asistencia pediátrica, motivo por el cual pasó a considerarse un Hospital Materno Infantil y no la proyectada maternidad.

En la planta baja se ubicaron dependencias de los Departamento de Obstetricia y Ginecología, del Servicios de Neonatología y del Servicio de Anestesia y Reanimación Obstétrica Ginecológica. Las plantas 2ª, 3ª, 4ª y 5ª pasaron a ser las de Hospitalización de nuestras gestantes y pacientes ginecológicas. El resto de las plantas se adjudicaron al Departamento de Pediatría.

De este modo comenzó la andadura de un Departamento dirigido por el Profesor D. Pedro de la Fuente, jefe del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital y Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Complutense de Madrid, acompañado por un grupo de 18 médicos adjuntos y 6 jefes Clínicos.



Asistentes a la cena

El nuevo equipo pretendía implementar y desarrollar una de las ideas del Profesor De la Fuente, una nueva forma de asistir al parto, que pasó a denominarse “**La Humanización del Parto en el Medio Hospitalario**”. Llama la atención este dato que está de plena actualidad y que demuestra lo pionero de aquellos planteamientos.



Asistentes a la cena

Se pretendía asegurar el bienestar materno-fetal que los adelantos técnicos podían brindar en el Hospital pero permitiendo el acompañamiento de la parturienta por la familia. Así la pareja de la mujer podía permanecer junto a ella durante la dilatación, el expulsivo y el puerperio, hecho este también muy moderno en esa época.

La implementación de la telemetría supuso también un avance importante que permitía a la mujer colocarse en una posición más cómoda, e incluso caminar, sin que por ello se interrumpiera el registro de la FCF y de la dinámica uterina. También se implementó el estudio ácido-base de la sangre fetal, tomada con microtoma, en los casos indicados.

Pronto se publicaron los resultados que se obtenían con la aplicación de este protocolo de asistencia al parto, en los que se ponía de manifiesto que mejoraba significativamente tanto el pronóstico perinatal como el materno, al tiempo que se acortaba la duración del parto. Este hecho contribuyó, pensamos, a que progresivamente se incorporara el protocolo en otras Maternidades del país.

Respecto a la organización del trabajo, se dividió el mismo en dos secciones principales, Ginecología y Obstetricia.

En la parte corta del ala B de la planta 2ª se acondicionaron 2 habitaciones para consultas de Ginecología, cuya jefe Clínico fue Pilar Miranda que trabajó junto a 2 Médicos Adjuntos, Carlos Gómez Álvarez y Mercedes Muelas -que en paz descansen-. Junto a ellas se prepararon otras dos habitaciones para las consultas de Esterilidad, con José Antonio Ruiz Balda como jefe Clínico y Manolo Tasende Areosa y Bernabé Hurtado de Mendoza, como Médicos Adjuntos. La sección de Ginecología se completaba con las plantas de Hospitalización – planta 5ª, alas A y B y planta 2ª, ala A, con Rafael Botín Blanco como jefe Clínico y Pedro Vázquez Tapiolas como médico adjunto -que en paz descansen-. A todo ello hay que añadir los quirófanos de Ginecología cuya actividad pasó pronto de un quirófano diario a tres.



Asistentes a la cena



Asistentes a la cena

En el área Obstétrica se incluía la consulta de Obstetricia con Gaspar González Merlo como Médico Adjunto y la Hospitalización Obstétrica -las dos alas de las plantas A y B- con José Manuel Bris Orche – que en paz descansen-, también como médico Adjunto. El jefe Clínico era José María Escalante Salinas -que en paz descansen-.

En el área de Paritorios se incluía el Servicio de Urgencias de Obstetricia y Ginecología, el área de expectantes, los paritorios y las habitaciones de dilatación, el quirófano de Obstetricia y el quirófano de Urgencia, todos en la planta baja. Había 7 médicos adjuntos: Jesús Grande García, José Miguel Castillo -Chemi Castillo- que falleció muy joven en el año 1989, muerte

que representó un tremendo golpe para todos nosotros, Carlos Garrido García, María Rey, Blanca Sancho Pérez, Victor Martínez López y Francisco López Pérez. El Dr. José Manuel Hernández García fue nombrado jefe Clínico de este grupo de profesionales.

La Unidad de Fisiopatología Fetal se ubicó en las tres primeras habitaciones de expectantes. Dos de ellas eran consultas de ecografía y en la otra, con 3 cardiotocógrafos, se realizaban los registros de FCF y dinámica uterina durante el embarazo. Ignacio Olaizola Llodio -que en paz descanse- era el jefe Clínico y José Bajo Arenas, Miguel García Alarilla, Carmen Iribarne -que en paz descanse- y Rafael Fernández Dopico -también que en paz descanse- los Médicos Adjuntos.

Un momento importante en el devenir del Departamento fue la creación de las Áreas Sanitarias. Los jefes Clínicos pasaron a ser jefes de Sección y los Médicos Adjuntos, Facultativos Especialistas de Área (FEA). La actividad clínica en sus consultas pasó a ser responsabilidad de los Departamentos del Hospital.

Así los FEA de nuestro Departamento, junto a los tocólogos y ginecólogos de CUPO (alguno jerarquizado y, por tanto, incorporados al trabajo hospitalario del Departamento) comenzaron a pasar consultas de Obstetricia, Ginecología, Ecografía y Planificación Familiar en localidades y barrios como Aranjuez, Ciempozuelos, San Martín de la Vega, Valdemoro, Orcasur, San Cristóbal de los Ángeles. También en los Ambulatorios -llamados a partir de este momento Centros de Especialidades Periféricos (CEP), de Villaverde, Orcasitas, Pontones y Carabanchel, pertenecientes a nuestro Hospital.

Paralelamente se crearon nuevas Unidades Funcionales como:

- Patología de Suelo Pélvico con un trabajo coordinado con colegas del Servicio de Urología donde se realizaban los estudios de urodinámica y de Rehabilitación y con una gran actividad quirúrgica.
- Patología Mamaria con la creación ulterior de la Unidad Multidisciplinaria de Cáncer de Mama siempre bajo la dirección de Ginecología trabajaban también profesionales otros Servicios relacionados con el cáncer de mama -Cirugía, Cirugía Plástica, Oncología Médica, Radioterapia, Radiología, Anatomía Patológica, Psiquiatría, Anestesia y la Unidad de Calidad del Hospital.
- Unidad de Ginecología con la creación de consultas monográficas como la de endometriosis, histeroscopia y el gran desarrollo del diagnóstico y tratamiento del cáncer ginecológico con un protagonismo importante de la laparoscopia como tratamiento quirúrgico del mismo. Esta Unidad trabajó en equipo con profesionales de todos los Servicios relacionados con el cáncer ginecológico.
- Esterilidad, con la incorporación precoz de las técnicas de Reproducción Asistida con muy buenos resultados desde el principio y el aumento progresivo en el número de ciclos realizados, convirtiéndose pronto en una unidad de referencia.
- Fisiopatología Fetal que ya desde el inicio, era referencia para otros Hospitales con los avances en el Diagnóstico Prenatal, la implementación de protocolos de identificación de riesgo de patologías como las cromosomopatías, la preeclampsia, entre otros, la introducción del tratamiento fetal, tanto farmacológico como quirúrgico, la planificación de la exploración ecográfica desde el principio del embarazo indicando cómo tenía que hacerse el citado control y el gran trabajo de Olaizola primero y Alberto Galindo después, como jefes de la Unidad, con sus respectivos equipos, se ha convertido en una de las Unidades de Medicina Fetal de más prestigio de nuestro país.



Asistentes a la cena

Este aumento de la actividad llevó consigo el aumento de la plantilla de médicos del Servicio con cifras que en algunos momentos llegaron a sobrepasar el número de 100, incluyendo a los médicos residentes. Sin olvidar, claro está, el aumento progresivo de la calidad asistencial y científica.

Podemos concluir señalando que lo que empezó siendo la singladura de un pequeño barco, pasados estos 42 años se ha convertido en un gran trasatlántico que continúa navegando siempre con la bandera de “hacer el trabajo bien”.



Profesores Alberto Galindo y Pedro de la Fuente



La familia del 12 de Octubre

importante estímulo para estudiar e investigar las causas del fracaso así, con las enseñanzas adquiridas, estaremos en una mejor disposición para conseguir el éxito en casos similares que se nos presenten en un futuro inmediato.

**Carmen Guillén
El comité organizador del festejo**

Por otra parte, nunca olvidamos que las protagonistas siempre deben de ser las embarazadas y las mujeres con patología ginecológica y que los objetivos finales que tenemos que conseguir, son en el campo de la Obstetricia el nacimiento de niños vivos y sanos, sin que en el proceso de la reproducción se vea alterada la salud de la madre, sino todo lo contrario intentar que esta mejore. Y desde el punto de vista ginecológico, el objetivo primordial, es el lograr la prevención de las enfermedades y si esto no es posible hacer un diagnóstico precoz de las mismas para que con la aplicación del tratamiento oportuno nos permita conseguir con más seguridad la curación de la paciente.

Somos conscientes de que a veces esto no se logra. Pero no nos debemos desanimar, sino todo lo contrario, debe ser un



Tarragona 2022



21 y 22
de octubre
11^a Reunión científica

FORMATO
PRESENCIAL

INFORMACIÓN EN:

www.ginep.es

PERSPECTIVAS DE LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL HPV

- Resultados en España del uso de coriolus versicolor
- Vacuna del HPV; las 10 claves para mejorar su prescripción

CLARAS MEJORAS EN LA ACTUACIÓN SOBRE EL SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA

- La tranquilidad de los resultados a 5 años con ospemifeno.
- Cada vez sabemos más de la eficacia y actuación de la prasterona.

PROBLEMAS DE SALUD DE LA MUJER EN LOS QUE EL GINECÓLOGO DEBE ESTAR MÁS INVOLUCRADO

- Obesidad a lo largo de la vida de la mujer y repercusión en las patologías ginecológicas
- Abordaje del déficit de hierro y anemia ferropénica por perfil de paciente
- Manejo de la vejiga hiperactiva

EL GINECÓLOGO Y LA INFORMACIÓN AL PACIENTE

- Información y decisión compartida en anticoncepción, fertilidad y menopausia

FERTILIDAD Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN GINECOLOGÍA PRIVADA

- Aspectos legales en reproducción asistida que se puede encontrar el ginecólogo en su consulta diaria
- Estrategias para mejorar la fertilidad de la mujer. Papel del D Chiro•inositol.

PROBIÓTICOS EN LOS PROBLEMAS GINECOLÓGICOS

- Probióticos y diferentes perfiles de pacientes
- Cuando y como prescribir probióticos en las infecciones vaginales

GINECOLOGÍA REGENERATIVA

- Tratamiento con láser en ginecología regenerativa
- Uso de radiofrecuencia 449 kHz en tratamientos de ginecología funcional y estética

TEMAS DE ACTUALIDAD E INTERÉS EN GINECOLOGÍA PRIVADA

- Violencia obstétrica: situación actual a debate
- Responsabilidad civil y penal. En qué nos puede afectar.
- Novedades fiscales, autónomos y sociedades

Secretaría Técnica:



Pº Sta. María de la Cabeza, 66 • 28045 Madrid
ginep@meetandforum.com • Tel: 91 517 87 88

Organizada por:



Centro Médico
Instituto Palacios
Salud de la Mujer



www.facebook.com/comunidadginep



@ReunionGINEP



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.



INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver las reacciones adversas, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Intrarosa 6,5 mg óvulos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada óvulo contiene 6,5 mg de prasterona. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACEUTICA:** Óvulo. Óvulos de color blanco a blanquecino, con forma de bala, de aproximadamente 28 mm de longitud y 9 mm de diámetro en su extremo más ancho. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Intrarosa está indicado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas de moderados a graves. **Posología y forma de administración:** **Posología:** La dosis recomendada es de 6,5 mg de prasterona (un óvulo) administrada una vez al día, al acostarse. Solo debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos. Si se olvida una dosis, debe aplicarse tan pronto como la paciente lo recuerde. Ahora bien, si faltan menos de 8 horas para la dosis siguiente, la paciente no debe administrarse el óvulo olvidado. No deben utilizarse dos óvulos para compensar una dosis olvidada. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada:** No se considera necesario ajustar la dosis en mujeres de edad avanzada. **Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:** Dado que Intrarosa actúa localmente en la vagina, no es necesario ajustar la dosis en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia renal o hepática o cualquier otra anomalía o enfermedad sistémica. **Población pediátrica:** El uso de Intrarosa en niñas de cualquier grupo de edad para la indicación de atrofia vulvovaginal debida a la menopausia no es relevante. **Forma de administración:** Vía vaginal. Intrarosa puede insertarse en la vagina con el dedo o con un aplicador suministrado dentro del envase identificado. El óvulo debe introducirse en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza. Si se inserta con un aplicador, deben seguirse los pasos siguientes: 1. Antes de su empleo, debe activarse el aplicador (tirando del émbolo hacia atrás). 2. El extremo plano del óvulo debe introducirse en el extremo abierto del aplicador activado. 3. El aplicador se debe insertar en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza. 4. El émbolo del aplicador se debe presionar para liberar el óvulo. 5. A continuación, debe retirarse el aplicador y desmontarlo para lavar las dos partes del mismo durante 30 segundos con agua corriente, que seguidamente se secan con una toalla de papel y se vuelven a montar. El aplicador debe mantenerse en un lugar limpio hasta su siguiente utilización. 6. Cada aplicador debe desecharse después de una semana de uso (se proporcionan dos aplicadores adicionales). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes; Hemorragia vaginal no diagnosticada; Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama; Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio); Hiperplasia endometrial no tratada; Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas; Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar); Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver Advertencias y precauciones especiales de empleo); Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio); Porfiria. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Solo debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos **deshpués** de la discusión entre paciente y médico. Antes de iniciar el tratamiento con Intrarosa, se deben obtener antecedentes clínicos personales y familiares completos. La exploración física (incluida la pelvis y la mama) debe guiarse por estos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo de acuerdo con la decisión del médico. Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre cambios en las mamas que se deben comunicar a su médico o enfermera (ver más adelante «Cáncer de mama»). Se deben realizar exploraciones complementarias, como citologías vaginales y mediciones de la presión arterial, de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. **Situaciones que requieren supervisión:** Si se produce o se ha producido previamente cualquiera de las situaciones siguientes, y/o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente debe ser vigilada estrechamente. Debe tenerse en cuenta que tales condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Intrarosa, en particular: Liomioma (fibroma uterino) o endometriosis. Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación), Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado. Hipertensión, Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático), Diabetes mellitus con o sin afectación vascular, Colelitiasis, Migraña o cefalea (intensa), Lupus eritematoso sistémico, Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación), Epilepsia, Asma, Otosclerosis. **Motivos para la retirada inmediata del tratamiento:** El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las situaciones siguientes: Ictericia o deterioro de la función hepática, Aumento significativo de la presión arterial, Aparición de cefalea migrañosa, Embarazo. **Hiperplasia y carcinoma endometriales:** La prasterona se metaboliza en compuestos estrogénicos. En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos exógenos durante períodos de tiempo prolongados. No se han notificado casos de hiperplasia endometrial en mujeres tratadas durante 52 semanas en estudios clínicos. No se ha estudiado Intrarosa en mujeres con hiperplasia endometrial. Cuando la administración vaginal de medicamentos estrógenos logre una exposición sistémica a estrógenos dentro del intervalo posmenopáusico normal, no se recomienda añadir un progestágeno. No se ha estudiado durante más de un año la seguridad endometrial de la prasterona administrada por vía vaginal a largo plazo. Por consiguiente, si se repite, el tratamiento debe revisarse al menos una vez al año. Si se produce hemorragia o manchado vaginal en cualquier momento del tratamiento, deben investigarse los motivos, incluso mediante biopsia endometrial para descartar una posible neoplasia maligna. La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis. Por consiguiente, se recomienda precaución al utilizar este producto en mujeres que se hayan sometido a una hysterectomía por endometriosis, sobre todo si se sabe que presentan endometriosis

residual, ya que la prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con endometriosis. La prasterona se metaboliza en compuestos estrógenos. Los siguientes riesgos se han asociado a la Terapia hormonal sustitutiva (THS) sistémica y se aplican en menor medida a los estrógenos administrados por vía vaginal, con los que se logra una exposición sistémica que se mantiene dentro del intervalo posmenopáusico normal. No obstante, se los debe considerar en caso de uso prolongado o repetido de este producto. **Cáncer de mama:** En conjunto, los datos indican un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS sistémica combinada con estrógenos-progestágenos y posiblemente también con solo estrógenos, que depende de la duración de la THS. El aumento del riesgo se hace patente tras unos años de uso, pero retorna al valor basal algunos años (5 como máximo) después de la interrupción del tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de mama activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de mama en la semana 52 en 1.196 mujeres expuestas a la dosis de 6,5 mg, que es inferior a la tasa de incidencia observada en la población normal de la misma edad. **Cáncer de ovario:** El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. Las pruebas epidemiológicas de un gran metaanálisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en las mujeres que reciben THS sistémica con solo estrógenos, que se hace evidente a los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de ovario activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de ovario en 1.196 mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg, lo que supone una tasa de incidencia superior a la observada en la población normal de la misma edad. Hay que señalar que este caso estaba presente antes del inicio del tratamiento y que tenía una mutación de BRCA1. **Citología vaginal anómala:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con citologías vaginales anómalas (atípicas en células escamosas de significado incierto (ASCUS) o peores. Se han notificado casos de citologías vaginales anómalas que correspondían a ASCUS o a lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) en mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg (casos frecuentes). **Tromboembolismo venoso:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. La THS se asocia a un riesgo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS que después (ver reacciones adversas). Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un mayor riesgo de TEV y la THS puede contribuir a ese riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver contraindicaciones). Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), período de embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV. Como con todos los pacientes postoperatorios, se considerarán medidas profilácticas para la prevención de TEV después de una intervención quirúrgica. Si se prevé una inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS entre 4 y 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa. A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se les puede ofrecer la opción de un cribado, tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es «grave» (p. ej., deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada. Las mujeres que ya sigan un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS. El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Debe indicarse a las mujeres que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea). Se ha notificado un caso de embolia pulmonar en el grupo tratado con 6,5 mg y otro en el grupo de placebo durante los ensayos clínicos. **Arteriopatía coronaria (AC)/Hipertensión:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con hipertensión no controlada (presión arterial superior a 140/90 mmHg) y enfermedad cardiovascular. Se han notificado casos poco frecuentes de hipertensión en los ensayos clínicos, con unas tasas de incidencia similares en los dos grupos (6,5 mg de prasterona y placebo). No se han notificado casos de arteriopatía coronaria durante los ensayos clínicos. **Accidente cerebrovascular isquémico:** El tratamiento sistémico solo con estrógenos se asocia a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que reciben THS aumentará con la edad (ver reacciones adversas). Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial durante los ensayos clínicos. **Otros trastornos observados con la THS.** Se debe vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca, ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos. Durante el tratamiento con estrógenos o la terapia hormonal sustitutiva, se debe vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos raros de elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis. Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo unido con proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que elevará los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar también (como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina). El uso de THS no mejora la función cognitiva. Hay algunos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años de edad. Ninguno de estos trastornos se ha observado con Intrarosa durante los ensayos clínicos. Las mujeres con infección vaginal deben recibir tratamiento antibiótico adecuado antes de empezar a tomar Intrarosa. Debido a la fusión de la base de grasa, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales causado por el tratamiento, puede producirse flujo vaginal, aunque no será preciso interrumpir la medicación (ver reacciones adversas). Se debe evitar el uso de Intrarosa con preservativos, diafragmas o capuchones cervicales

de látex, ya que el caucho puede ser dañado por la preparación. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres que estén recibiendo tratamiento hormonal: terapia hormonal sustitutiva (estrógenos solos o combinados con progestágenos) o tratamiento con andrógenos. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se ha investigado el uso concurrente con terapia hormonal sustitutiva sistémica (tratamiento solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos o tratamiento con andrógenos) o con estrógenos vaginales, por lo que no se recomienda. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** Intrarosa no está indicada en mujeres premenopásicas en edad fértil, incluido el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Intrarosa, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente. No hay datos relativos al uso de Intrarosa en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. **Lactancia:** Intrarosa no está indicada durante la lactancia. **Fertilidad:** Intrarosa no está indicada en mujeres en edad fértil. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Intrarosa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **Reacciones adversas:** **Resumen del perfil de seguridad:** La reacción adversa observada con más frecuencia fue el flujo vaginal. Esto es debido a la fusión de la base grasa utilizada como excipiente, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales debido al tratamiento. No es necesario interrumpir el tratamiento con Intrarosa si se produce flujo vaginal (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Tabla de reacciones adversas:** En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas observadas con prasterona 6,5 mg óvulos en los estudios clínicos.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes ($\geq 1/100$ a < 1/10)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Secreción en el lugar de aplicación	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Citología vaginal anómala (principalmente ASCUS o LGSIL)	Pólips cervicales/uterinos Masa mamaria (benigna)
Exploraciones complementarias	Fluctuación de peso	

Riesgo de cáncer de mama: Se ha notificado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta de 2 veces en mujeres que siguen un tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años. Cualquier aumento del riesgo en mujeres que reciben tratamiento solo con estrógenos es sustancialmente menor que el observado en mujeres que reciben combinaciones de estrógenos-progestágenos. El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). Se presentan a continuación los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).

Million Women Study: riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Casos adicionales por 1.000 mujeres que nunca han utilizado THS durante un periodo de 5 años*	Tasa de riesgo e IC del 95%*	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)
THS solo con estrógenos			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

* Tasa de riesgo global. La tasa de riesgo no es constante, sino que aumenta al aumentar la duración del uso.

Nota: Puesto que la incidencia basal del cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

Estudios WHI en EE.UU.: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)
Estrógenos solo (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*^

Cáncer de ovario: El uso a largo plazo de THS solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente mayor de que se diagnostique un cáncer de ovario (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). En un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos se observó un aumento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres que estaban utilizando THS en comparación con las mujeres que nunca la habían utilizado (RR 1,43, IC 95%: 1,31-1,56). En mujeres de entre 50 y 54 años de edad que lleven 5 años utilizando THS, eso significa aproximadamente 1 caso adicional por 2.000 mujeres que utilizan THS. En mujeres de 50 a 54 años que no utilizan THS, se diagnosticarán alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un periodo de 5 años. **Riesgo de tromboembolismo venoso:** La THS se asocia a un riesgo relativo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tal episodio es más probable durante el primer año de la THS (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se presentan a continuación los resultados de los estudios WHI:

Estudios WHI: riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS
Solo estrógenos por vía oral*^			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

Riesgo de arteriopatía coronaria: El riesgo de arteriopatía coronaria es ligeramente mayor en mujeres mayores de 60 años que utilizan THS combinada con estrógenos-progestágenos (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico:** La terapia con solo estrógenos o con estrógenos-progestágenos se asocia con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante la THS. Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del tratamiento, pero dado que el riesgo inicial está muy estrechamente relacionado con la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico*^ durante 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con estrógenos-progestágenos. *Enfermedad de la vesícula biliar. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular. Demencia probable después de los 65 años* (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar la sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: www.notificaram.es.

Sobredosis: En caso de sobredosis, se recomienda una ducha vaginal.

DATOS FARMACÉUTICOS: **Lista de excipientes:** Grasa dura (*adeps solidus*). **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar por debajo de 30°C. No congelar. **Naturaleza y contenido del envase:** Blíster formado por una capa externa de PVC y una capa interna de LDPE. Aplicador de LDPE y colorante al 1% (dióxido de titanio). 28 óvulos acondicionados en una caja con 6 aplicadores. **Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Endoceutics S.A. Rue Belliard 40; 1040 Bruselas. Bélgica. Representante local: LACER, S.A.; C/ Sardenya, 350; 08025 Barcelona (España). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN REVOCACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Enero 2018. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Noviembre 2019. **PRESENTACIÓN Y PVP IVA:** Intrarosa 6,5 mg óvulos, envase con 28 óvulos y 6 aplicadores 24,98 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.**

*1. Tomado de las tasas de incidencia basales en países desarrollados.

*2. Estudio WHI en mujeres sin útero, en el que no se demostró un aumento del riesgo de cáncer de mama.

*3. Estudio en mujeres sin útero.

*4. No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

1. Baquedano L, et al. Síndrome genitourinario de la menopausia, MenoGuía AEEM. Primera edición 2020.
2. Labrie F et al. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? Menopause 2017;24(4): 452-61
3. Labrie F et al. Science of Introcrinology in posmenopausal woman. Menopause 2017; 24(6): 702-12
4. Ficha técnica **Intrarosa 6,5 mg óvulos**. https://cima.aemps.es/cima/pdf/ft/1171255001/FT_1171255001.pdf: 1-14
5. BOT. Base de Datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Julio 2021.
6. Labrie F et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. Menopause 2009; 16(5): 907-22
7. Mendoza N. Introcrinología: mecanismo de acción. Clinics & Medical Advances 2018; 1-13
8. Labrie F et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. Menopause. 2016;23(3):243-56
9. Labrie F et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. Maturitas. 2015;81(1):46-56
10. Archer DF et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). Menopause. 2015;22(9):950-63
11. Labrie F et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. Menopause. 2009;16(5):897-906
12. Labrie F et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. J Sex Med. 2015 Dec;12(12):2401-12
13. Labrie F, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. Menopause: The Journal of the North American Menopause Society. 2009;16(5):907-22