



Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias
Médicas y Quirúrgicas

TESIS DOCTORAL

**Estudio de las malformaciones genitales complejas:
clasificación y tratamiento quirúrgico**

Victoria NAVARRO LILLO

Directora:

Dra. María Isabel ACIÉN SÁNCHEZ

Alicante,
23 de septiembre de 2024,
Universidad Miguel Hernández de Elche



La presente Tesis Doctoral, titulada "Estudio de las malformaciones genitales complejas: clasificación y tratamiento quirúrgico", se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

- Acién P, Nohales F, Sánchez ML, Sánchez M, Navarro V, Acién MI. Clinical pilot study to evaluate the neovaginal PACIENA prosthesis[®] for vaginoplasty without skin grafts in women with vaginal agenesis. BMC Women's Health. 2019; 19: 144. doi: 10.1186/s12905-019-0841-z.
→ Category rank: Q4 Journal Citation Reports (JCR),
Q2 Journal Citation Indicator (JCI).
- Navarro V, Acién MI, Acién P. Classical McIndoe Technique Versus the McIndoe Technique with a Neovaginal PACIENA Prosthesis[®] and No Skin Graft. J Clin Med. 2020 Nov 13;9(11):3648. doi: 10.3390/jcm9113648.
→ Category rank: Q1 Journal Citation Reports (JCR),
Q1 Journal Citation Indicator (JCI).
- Navarro V, Acién MI, Acién P. Applicability and suitability of the embryological-clinical classification of female genital malformations: a systematic review. J Clin Med. 2024, 13(10), 2988. doi: 10.3390/jcm13102988.
→ Category rank: Q1 Journal Citation Reports (JCR),
Q1 Journal Citation Indicator (JCI).
- Acién MI, Navarro V, Acién P. Software de ayuda en las malformaciones genitales complejas. Registro de Software en Fundación Fisabio. Formulario FS_FOR048. Número de registro I-23-02.



Indicadores de calidad de la revista BMC Women's Health (ISSN 1472-6874), según *Journal Citation Reports (JCR)*:

Factor de impacto año 2019: **1.544**

Journal Impact Factor is calculated using the following metrics

$$\frac{\text{Citations in 2019 to items published in 2017 (299) - 2018 (226)}}{\text{Number of citable items in 2017 (134) + 2018 (206)}} = \frac{525}{340} = 1.544$$

Journal Impact Factor (JIF): **Q4**

CATEGORY

OBSTETRICS & GYNECOLOGY

| JCR YEAR | JIF RANK | QUART ILE | JIF PERCENTILE |
|----------|----------|-----------|----------------|
| 2023 | 48/136 | Q2 | 65.1 |

Rank by JIF before 2023 for OBSTETRICS & GYNECOLOGY

62/82

EDITION

Science Citation Index Expanded (SCIE)

| JCR YEAR | JIF RANK | QUART ILE | JIF PERCENTILE |
|----------|----------|-----------|----------------|
| 2022 | 49/85 | Q3 | 42.9 |
| 2021 | 48/85 | Q3 | 44.12 |
| 2020 | 41/83 | Q2 | 51.20 |
| 2019 | 62/82 | Q4 | 25.00 |
| 2018 | 56/83 | Q3 | 33.13 |
| 2017 | 51/82 | Q3 | 38.41 |

Journal Citation Indicator (JCI): **Q2**

CATEGORY

OBSTETRICS & GYNECOLOGY

55/121

| JCR YEAR | JCI RANK | QUART ILE | JCI PERCENTILE |
|----------|----------|-----------|----------------|
| 2023 | 47/136 | Q2 | 65.81 |
| 2022 | 49/131 | Q2 | 62.98 |
| 2021 | 47/128 | Q2 | 63.67 |
| 2020 | 41/121 | Q2 | 66.53 |
| 2019 | 55/121 | Q2 | 54.96 |
| 2018 | 52/120 | Q2 | 57.08 |
| 2017 | 47/115 | Q2 | 59.57 |

Indicadores de calidad de la revista Journal of Clinical Medicine (ISSN 2077-0383), año 2020, según *Journal Citation Reports (JCR)*:

Factor de impacto año 2020: **4.242**

Journal Impact Factor is calculated using the following metrics

$$\frac{\text{Citations in 2020 to items published in 2018 (2,669) - 2019 (8,957)}}{\text{Number of citable items in 2018 (560) + 2019 (2,181)}} = \frac{11,626}{2,741} = 4.242$$

Journal Impact Factor (JIF): **Q1**

CATEGORY
MEDICINE, GENERAL & INTERNAL

| JCR YEAR | JIF RANK | QUART ILE | JIF PERCENTILE |
|----------|----------|-----------|----------------|
| 2023 | 58/325 | Q1 | 82.3 |

Rank by JIF before 2023 for MEDICINE, GENERAL & INTERNAL

39/167

EDITION
Science Citation Index Expanded (SCIE)

| JCR YEAR | JIF RANK | QUART ILE | JIF PERCENTILE |
|----------|----------|-----------|----------------|
| 2022 | 58/169 | Q2 | 66.0 |
| 2021 | 55/172 | Q2 | 68.31 |
| 2020 | 39/167 | Q1 | 76.95 |
| 2019 | 36/165 | Q1 | 78.48 |
| 2018 | 15/160 | Q1 | 90.94 |
| 2017 | 15/155 | Q1 | 90.65 |

Journal Citation Indicator (JCI): **Q1**

CATEGORY
MEDICINE, GENERAL & INTERNAL

35/315

| JCR YEAR | JCI RANK | QUART ILE | JCI PERCENTILE |
|----------|----------|-----------|----------------|
| 2023 | 58/329 | Q1 | 82.52 |
| 2022 | 53/327 | Q1 | 83.94 |
| 2021 | 48/329 | Q1 | 85.56 |
| 2020 | 35/315 | Q1 | 89.05 |
| 2019 | 38/312 | Q1 | 87.98 |
| 2018 | 27/304 | Q1 | 91.28 |
| 2017 | 31/298 | Q1 | 89.77 |

Indicadores de calidad de la revista Journal of Clinical Medicine (ISSN 2077-0383), año 2023, según *Journal Citation Reports (JCR)*:

Factor de impacto año 2023: **3.0**

Journal Impact Factor is calculated using the following metrics

| | | | | |
|--|---|--------|---|-----|
| Citations in 2023 to items published in 2021 (20,924) - 2022 (18,211) | = | 39,135 | = | 3.0 |
| Number of citable items in 2021 (5,922) + 2022 (7,162) | | 13,084 | | |

Journal Impact Factor (JIF): **Q1**

CATEGORY
MEDICINE, GENERAL & INTERNAL
58/325

| JCR YEAR | JIF RANK | QUART ILE | JIF PERCENTILE | |
|----------|----------|-----------|----------------|-----------------------------------|
| 2023 | 58/325 | Q1 | 82.3 | <div style="width: 82.3%;"></div> |

Rank by JIF before 2023 for MEDICINE, GENERAL & INTERNAL

EDITION
Science Citation Index Expanded (SCIE)

| JCR YEAR | JIF RANK | QUART ILE | JIF PERCENTILE | |
|----------|----------|-----------|----------------|------------------------------------|
| 2022 | 58/169 | Q2 | 66.0 | <div style="width: 66.0%;"></div> |
| 2021 | 55/172 | Q2 | 68.31 | <div style="width: 68.31%;"></div> |
| 2020 | 39/167 | Q1 | 76.95 | <div style="width: 76.95%;"></div> |
| 2019 | 36/165 | Q1 | 78.48 | <div style="width: 78.48%;"></div> |
| 2018 | 15/160 | Q1 | 90.94 | <div style="width: 90.94%;"></div> |
| 2017 | 15/155 | Q1 | 90.65 | <div style="width: 90.65%;"></div> |

Journal Citation Indicator (JCI): **Q1**

CATEGORY
MEDICINE, GENERAL & INTERNAL
58/329

| JCR YEAR | JCI RANK | QUART ILE | JCI PERCENTILE | |
|----------|----------|-----------|----------------|------------------------------------|
| 2023 | 58/329 | Q1 | 82.52 | <div style="width: 82.52%;"></div> |
| 2022 | 53/327 | Q1 | 83.94 | <div style="width: 83.94%;"></div> |
| 2021 | 48/329 | Q1 | 85.56 | <div style="width: 85.56%;"></div> |
| 2020 | 35/315 | Q1 | 89.05 | <div style="width: 89.05%;"></div> |
| 2019 | 38/312 | Q1 | 87.98 | <div style="width: 87.98%;"></div> |
| 2018 | 27/304 | Q1 | 91.28 | <div style="width: 91.28%;"></div> |
| 2017 | 31/298 | Q1 | 89.77 | <div style="width: 89.77%;"></div> |



La Dra. MARÍA ISABEL ACIÉN SÁNCHEZ, directora de la tesis doctoral titulada "Estudio de las malformaciones genitales complejas: clasificación y tratamiento quirúrgico".

INFORMA:

Que Dña. Victoria Navarro Lillo ha realizado bajo mi supervisión el trabajo titulado "Estudio de las malformaciones genitales complejas: clasificación y tratamiento quirúrgico" conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Alicante a

Dra. MARÍA ISABEL ACIÉN SÁNCHEZ

Directora de la tesis



La Dra. MARÍA DEL MAR MASIÁ CANUTO, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

INFORMA:

Que Dña. Victoria Navarro Lillo ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado "Estudio de las malformaciones genitales complejas: clasificación y tratamiento quirúrgico" conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Alicante a

Dra. MARÍA DEL MAR MASIÁ CANUTO

Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas.

Las publicaciones de este trabajo han sido parcialmente financiadas por la Universidad Miguel Hernández y la Fundación FISABIO.

El ensayo clínico titulado "Clinical pilot study to evaluate the neovaginal PACIENA prosthesis® for vaginoplasty without skin grafts in women with vaginal agenesis" fue financiado a través de la concesión de la Ayuda a la transferencia tecnológica de la Universidad Miguel Hernández de Elche (convocatoria 2017) y la Ayuda para el desarrollo de proyectos de innovación y transferencia tecnológica de FISABIO (convocatoria 2018). Código UGP-18-20.

La publicación del estudio titulado "Classical McIndoe Technique Versus the McIndoe Technique with a Neovaginal PACIENA Prosthesis® and No Skin Graft", así como, su traducción al inglés se financió a través de la Ayuda para el desarrollo de proyectos de innovación y transferencia tecnológica de FISABIO (convocatoria 2018). Código UGP-18-20.

La publicación de la revisión sistemática titulada "Applicability and suitability of the embryological-clinical classification of female genital malformations: a systematic review" se financió a través de la Ayuda a publicaciones en abierto (Open Access) de la Universidad Miguel Hernández de Elche (convocatoria 2024).

Se agradece, por tanto, la colaboración al Hospital Universitario de San Juan en la recogida de datos, así como, a la Universidad Miguel Hernández y a la Fundación FISABIO.

Tabla de contenidos

| | |
|--|-----------|
| Tabla de contenidos | 15 |
| Resumen/Abstract | 17 |
| 1. Introducción | 19 |
| 1.1. Generalidades | 19 |
| 1.2. Recuerdo Embriológico | 20 |
| 1.3. Clasificación de las malformaciones | 23 |
| 1.4. Diagnóstico | 28 |
| 1.5. Tratamiento | 28 |
| 1.6. Objetivos del estudio | 31 |
| 1.6.1. Estudio comparativo | 31 |
| 1.6.2. Revisión sistemática | 31 |
| 2. Estudio comparativo técnica quirúrgica en agenesia vaginal | 33 |
| 2.1. Material y Métodos | 33 |
| 2.1.1. Población | 33 |
| 2.1.2. Variables | 34 |
| 2.1.3. Análisis estadístico | 35 |
| 2.2. Resultados | 36 |
| 2.3. Discusión y motivación | 38 |
| 2.4. Limitaciones e implicaciones prácticas | 40 |
| 2.5. Conclusiones | 41 |
| 3. Revisión sistemática de malformaciones genitales femeninas | 43 |
| 3.1. Material y Métodos | 43 |
| 3.1.1. Variables | 45 |
| 3.1.2. Procesamiento de datos | 45 |

| | |
|---|------------|
| 3.2. Resultados | 46 |
| 3.3. Discusión y motivación | 48 |
| 3.4. Limitaciones e implicaciones prácticas | 50 |
| 3.5. Conclusiones | 51 |
| Bibliografía | 56 |
| ANEXOS | 58 |
| A. Artículo BMC Womens Health 2019 | 59 |
| B. Artículo Journal of Clinical Medicine 2020 | 71 |
| C. Artículo Journal of Clinical Medicine 2024 | 83 |
| D. Registro de invención de software | 105 |



RESUMEN

La presente tesis doctoral pretende estudiar las malformaciones genitales femeninas, especialmente complejas, haciendo hincapié en su clasificación y en la corrección quirúrgica de la agenesia vaginal. Para ello, se han desarrollado dos líneas de investigación:

En primer lugar, se ha realizado un estudio comparativo de técnicas quirúrgicas para la corrección de la agenesia vaginal. Se ha desarrollado a partir de un ensayo clínico en el que se analizó la modificación de la técnica quirúrgica de McIndoe empleando la prótesis neovaginal de ácido poliláctico PACIENA[®], sin injerto de piel. Pudimos, por tanto, comparar la técnica y tiempos quirúrgicos, así como otras variables, entre pacientes intervenidas con la técnica clásica y la modificada sin necesidad de injerto dérmico.

En segundo lugar, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de las malformaciones genitales desde el ámbito de su clasificación. Son muchas las clasificaciones existentes en la literatura para catalogar una malformación pero, a día de hoy, sólo la clasificación embriológico-clínica se basa en la correlación entre el origen embriológico y la anomalía observada en todo el tracto genital femenino, incluyendo el sistema urinario. Con este trabajo se ha conseguido probar la aplicabilidad y la idoneidad de la clasificación embriológico-clínica frente a otras clasificaciones empleadas y se ha podido presentar un registro de software para asistir en este proceso.

ABSTRACT

This doctoral thesis aims to study complex female genital malformations, doing much in their classification and in the surgical correction of vaginal agenesis. To this end, two lines of research have been developed:

At first, a comparative study of surgical techniques for the correction of vaginal agenesis was developed. This was possible based on a previous clinical trial that had examined the modification of the McIndoe surgical technique using the poly-lactic acid neovaginal prosthesis (PACIENA®) and no skin graft. Therefore, we were able to compare the surgical technique and surgical times, as well as other variables, between patients operated on with the classical technique and the modified one without the need for skin grafting.

Secondly, a systematic review of genital malformations was carried out from the scope of their classification. There are many existing classifications in the literature to catalog a malformation but, today, only the embryological-clinical classification is based on the connection between the embryological origin and the anomaly observed throughout the female genital tract, including the urinary system. With this work it has been possible to prove the applicability and suitability of the embryological-clinical classification compared to other classifications used and propose a software development to assist the clinicians with this task.

Capítulo 1

Introducción

1.1. Generalidades

Las malformaciones del aparato genital femenino incluyen aquellas anomalías que se producen en el desarrollo embriológico de los genitales tanto externos como internos [1].

Las malformaciones genitales femeninas son frecuentes, apareciendo en el 3 % de todas las mujeres, en el 4 % de las mujeres estériles y en el 15 % de aquellas que presentan abortos de repetición [2] . Sin embargo, no siempre son detectadas, causando importante sintomatología y, por tanto, afectación de la calidad de vida de la paciente.

Estas frecuencias se refieren fundamentalmente a las malformaciones genitales comunes que afectan a la cavidad uterina; no obstante, las malformaciones genitales complejas, que afectan también al sistema urinario o a otros niveles del aparato genital, son menos frecuentes.

La causa directa no es conocida a pesar de las muchas teorías e hipótesis al respecto. El estudio genético y la incidencia familiar es difícil de investigar aunque está claro que existe; el cariotipo es, generalmente, normal y el desarrollo embrionario del tracto genital y la cadena de acontecimientos anatómicos que llevan a la producción de malformaciones son mejor conocidos [3].

Para su clasificación es fundamental conocer la embriología del tracto genital femenino y los procesos de desarrollo mülleriano: fusión, reabsorción y desarrollo posterior. Así pues, la tendencia en la literatura científica ha sido seguir las clasificaciones basadas en el desarrollo mülleriano; sistemas como el de la American Fertility Society (AFS) [4], o la clasificación de anomalías genitales femeninas de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) / Sociedad Europea de

Endoscopia Ginecológica (ESGE) [5].

Sin embargo, estas clasificaciones son sólo útero-vaginales, y no nos aportan información sobre el origen de la malformación. Por el contrario, la clasificación embriológico-clínica de las malformaciones genitales femeninas propuesta por Acién en 1992, modificada en 2004 [6] y actualizada en 2011 [7], se basa en la correlación entre el origen embriológico y la anomalía observada en todo el tracto genital femenino, incluyendo el sistema urinario, con el fin de poder completar el diagnóstico.

1.2. Recuerdo Embriológico

Es en el espesor de la cresta urogenital donde se encuentra el conducto mesonéfrico o de Wolff y los túbulos mesonéfricos; en la superficie lateral externa de dicha cresta encontraremos una invaginación que constituye el conducto paramesonéfrico o de Müller. Véase Figura 1.1.

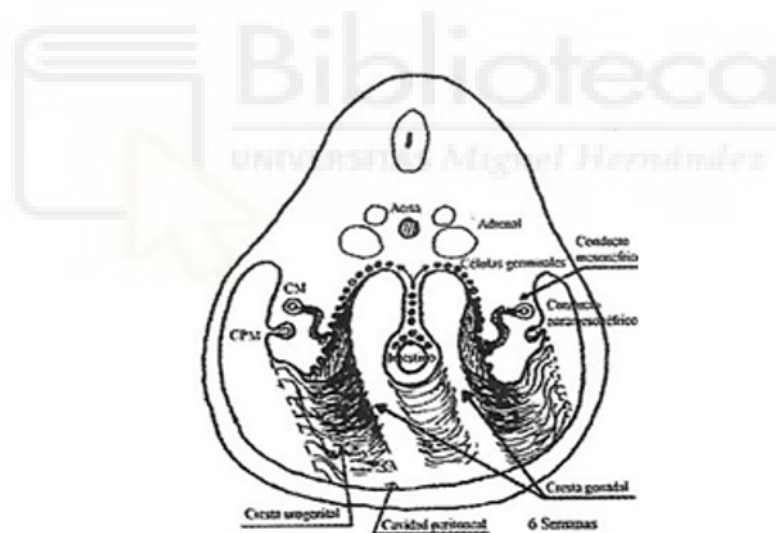


Figura 1.1: Formación de la gónada indiferenciada y cresta urogenital.

Corte transversal, embrión 6 semanas.

Tomada de Tratado de Obstetricia y Ginecología. Pedro Acién. Ediciones Molloy.

Los conductos mesonéfricos o de Wolff presentan unos 80 pares de túbulos que caudalmente desembocan en el seno urogenital. De su extremo más caudal parte la yema ureteral que al crecer se dirige hacia el metanefros para formar allí el riñón

definitivo.

Los conductos paramesonéfricos o de Müller se aproximan y se fusionan en su extremo caudal formando el primordio uterino. Estos no llegan a abocar al seno urogenital (como lo hacen los conductos de Wolff) sino que por debajo del primordio uterino y por encima del seno urogenital queda un cúmulo de células müllerianas que constituirán el tubérculo de Müller. La porción craneal de ambos conductos de Müller formará las trompas de Falopio, mientras que las porciones caudales, fusionadas, darán lugar al útero (hasta el orificio cervical externo). Véase Figura 1.2.

Sin embargo, es importante destacar que, para el correcto desarrollo y fusión de los conductos de Müller, la reabsorción del septo intermedio y la formación del útero normal, es precisa la función inductora de los conductos mesonéfricos o de Wolff, localizados lateralmente y que actúan como elemento "guía" [3].

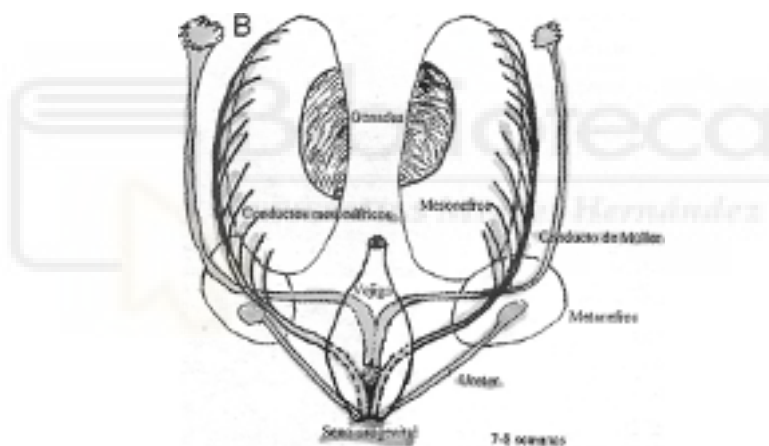


Figura 1.2: Desarrollo de los conductos genitales.

Tomada de Tratado de Obstetricia y Ginecología. Pedro Acíen. Ediciones Molloy. Ediciones Molloy.

La formación de la vagina, por otro lado, no es conocida con seguridad y de ahí su controversia. No obstante, diversos estudios experimentales y el análisis de casos de mujeres con malformación genital permitieron proponer la hipótesis embriológica de la vagina [8]. Según ésta, la vagina procede de los conductos mesonéfricos o de Wolff fusionados junto al tubérculo de Müller.

Así pues, los conductos de Müller fusionados formarían el útero hasta el orificio cervical externo (OCE) inducidos por los conductos mesonéfricos que descienden a

ambos lados. Después, estos conductos mesonéfricos, por debajo del OCE, se engruesan formando los bulbos sinuvaginales, incorporándose las células del tubérculo de Müller a la placa vaginal, cuya cavitación es tapizada por células müllerianas con un epitelio cuboideo o paramesonéfrico. A continuación, por inducción metaplásica o por epidermización desde el seno urogenital, la vagina se tapiza por epitelio plano, escamoso, poliestratificado.

Hay estudios experimentales [9] que han conseguido probar esta teoría en la formación de la vagina en ratas, confirmando experimentalmente la hipótesis embriológica de la vagina humana, formada por células de los conductos de Wolff y posteriormente, cubiertas por células del tubérculo de Müller. Véase Figura 1.3.

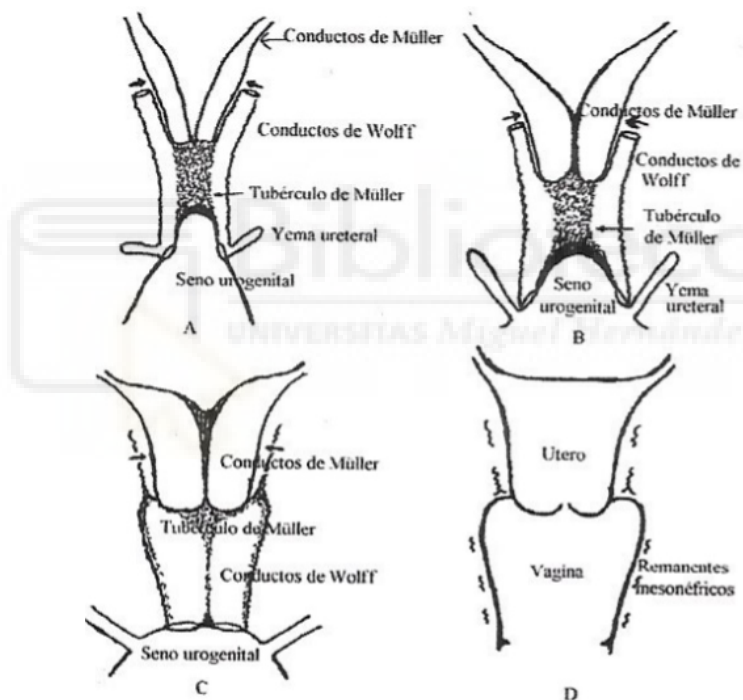


Figura 1.3: Hipótesis sobre la embriología de la vagina humana.

Tomada de Tratado de Obstetricia y Ginecología. Pedro Ación. Ediciones Molloy.

Es relevante recordar, pues, que ante el efecto "guía" de los conductos de Wolff y que éstos desembocan en el seno urogenital brotando la yema ureteral, la lesión distal de alguno de estos dos conductos producirá:

- Agenesia renal en el lado de la lesión.

- Hemivagina ciega o atresia vaginal de ese mismo lado.
- Anomalías uterinas, defectos de fusión o reabsorción, por fallo en la acción inductora.

Con estas ideas pueden explicarse la práctica totalidad de las anomalías que afectan al aparato genital femenino, basándonos en la embriología.

1.3. Clasificación de las malformaciones

Una correcta clasificación de las malformaciones del aparato genital femenino es fundamental para evitar innecesarias e inadecuadas intervenciones quirúrgicas y comparar los resultados reproductivos. Un sistema de clasificación ideal debe basarse en la etiopatogenia y debe sugerir una estrategia terapéutica adecuada [7].

Existen diversas clasificaciones para la catalogación de anomalías genitales, entre las que encontramos la clasificación americana [4], europea [5] o VCUAM [10].

La clasificación de la American Fertility Society (1988) [4] consta de siete grupos básicos que fueron analizados esencialmente con base en el desarrollo mülleriano. Los hallazgos que se refieren a la vagina, el cérvix, las trompas de Falopio, los ovarios y el sistema urinario deben tratarse por separado. Los subgrupos en los que se divide esta clasificación son los siguientes, véase también Figura 1.4:

1. Agenesia e hipoplasias
2. Útero unicorne
3. Útero didelfo
4. Útero bicorne
5. Útero septo
6. Útero arcuato
7. Anomalías relacionadas con la exposición al síndrome DES.

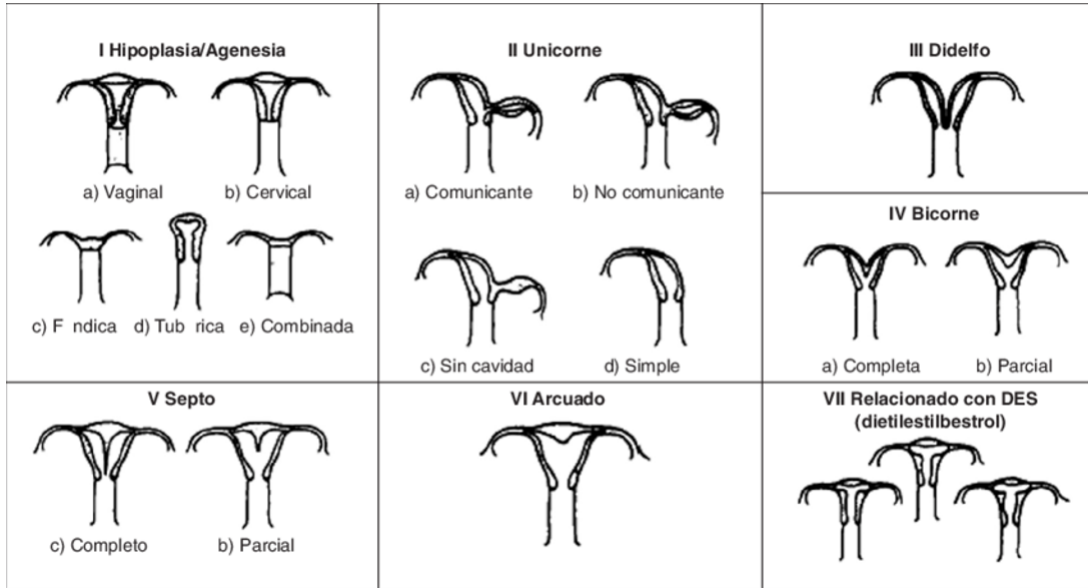


Figura 1.4: Clasificación American Fertility Society (1988).

Tomada de The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 1988 Jun;49(6):944-55.

Recientemente, la American Society of Reproductive Medicine (ASRM) publicó una actualización de la clasificación de la American Fertility Society, en la que pretenden mantener la simplicidad al mismo tiempo que expande la clasificación para intentar incluir todas las categorías de anomalías [11].

También contamos con la clasificación VCUAM [10] presentada por Oppelt P et al en 2005 para evaluar pacientes con diferentes malformaciones genitales. Con ella se describen las anomalías de los órganos genitales femeninos según la anatomía asignando una numeración a: vagina (V), cérvix (C), útero (U) y anexos (A). Las malformaciones asociadas se asignan al subgrupo (M) según se presenten alteraciones del sistema renal, esquelético, cardíaco o neurológico.

Por otro lado, contamos con la clasificación de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología con la Sociedad Europea de Endoscopia Ginecológica ESHRE/ESGE, publicada en 2013 [5]. Se trata de una clasificación basada en la anatomía. Las anomalías se clasifican según las siguientes clases:

- U0, útero normal
- U1, útero dismórfico
- U2, útero septado
- U3, útero bicorpóreo
- U4, hemi-útero
- U5, útero aplásico
- U6, para casos aún sin clasificar.

Las clases principales se dividen en subclases que expresan variedades anatómicas con importancia clínica. Véase Figura 1.5. Las anomalías cervicales y vaginales se clasifican de forma independiente.

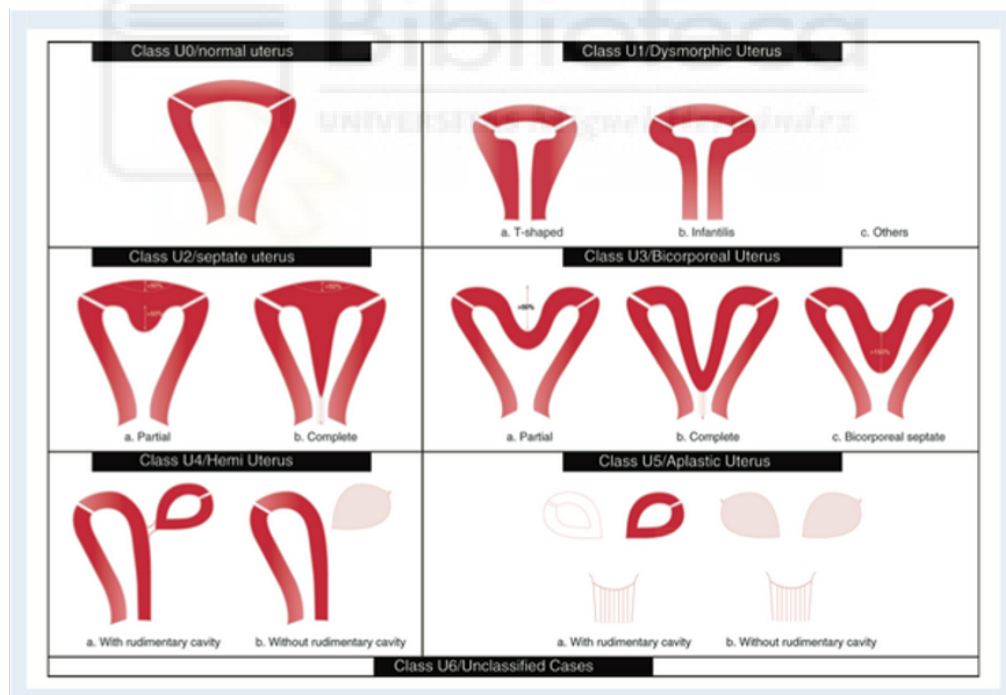


Figura 1.5: Clasificación ESHRE/ESGE (Grimbizis et al, 2013).

Tomada de The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum Reprod. 2013 Aug; 28(8): 2032–2044.

Las clasificaciones hasta ahora citadas son útero-vaginales y, por tanto, no aportan información sobre el origen de la malformación. Por el contrario, contamos con la clasificación embriológico-clínica de las malformaciones genitales femeninas propuesta por Ación [7], basada en la correlación entre el origen embriológico y la anomalía observada en todo el tracto genital femenino, incluyendo el sistema urinario:

1. Agenesia o hipoplasia de la cresta urogenital.

En estos casos habrá ausencia de riñón, ovario funcionante, trompa de Falopio, hemiútero y hemivagina (indetectable) del mismo lado. Encontraremos útero unicornio en el lado contralateral a la agenesia. Los casos también pueden estar asociados a anomalías vertebrales y/o auditivas [12], [13] y pueden presentarse de dos formas diferentes:

1.1 Con agenesia mülleriana bilateral: síndrome de Rokitansky con agenesia renal unilateral.

1.2 Útero unicornio con agenesia renal contralateral.

2. Anomalías mesonéfricas por fallo o ausencia en el conducto de Wolff que desemboca en el seno urogenital y del que brota la yema ureteral.

Esto dará lugar a duplicidad uterina (por la ausencia de la función inductora del conducto mesonéfrico o de Wolff sobre los conductos de Müller) con atresia vaginal o hemivagina ciega y agenesia renal ipsilateral. Se trata de malformaciones complejas que pueden presentarse de la siguiente forma:

2.1 Duplicidad uterina, hematocolpos en hemivagina ciega y agenesia renal ipsilateral.

2.2 Duplicidad uterina, pseudoquiste de Gartner en la pared anterolateral de vagina permeable y agenesia renal ipsilateral.

2.3 Duplicidad uterina, reabsorción parcial del septo intervaginal (a veces, objetivado sólo en el tercio superior de la vagina o como un ojal en la pared anterolateral de la vagina permeable) y agenesia renal ipsilateral.

2.4 Duplicidad uterina con comunicación entre ambos hemiúteros, atresia vaginal o cérvico-vaginal y agenesia renal ipsilateral.

2.5 Duplicidad uterina sin comunicación entre ambos hemiúteros, atresia vaginal o cérvico-vaginal y agenesia renal ipsilateral. Habitualmente, presenta hematometra, menstruación retrógrada y endometriosis.

3. Anomalías müllerianas, úterinas o útero-vaginales aisladas.

Pueden afectar a los conductos de Müller, al tubérculo de Müller o a ambos, produciendo diferentes malformaciones:

3.A Afectación del conducto paramesonéfrico o de Müller (este grupo incluye las anomalías uterinas aisladas comunes que se pueden clasificar según el sistema AFS):

3.A.1 Agenesia o hipoplasia uterina.

3.A.2 Útero unicorne, generalmente acompañado de cuerno atrético rudimentario y anejo normal en el lado contralateral. El cuerno rudimentario cavitado y no comunicado también puede estar presente.

3.A.3 Útero didelfo.

3.A.4 Útero bicorne: completo (bicorne-bicollis) o parcial (bicorne-unicollis).

3.A.5 Útero septo: completo (septo) o parcial (subsepto).

3.A.6 Útero arcuato.

3.A.7 Anomalías relacionadas con el síndrome DES, útero hipoplásicos, útero en T y útero tricavitado.

3.B Afectación del tubérculo de Müller:

3.B.1 Atresia o agenesia vaginal o cérvico-vaginal completa.

3.B.2 Atresia segmentaria vaginal. Tabiques vaginales transversos.

3.C Afectación de los conductos y del tubérculo de Müller:

Agenesia útero-vaginal completa. Síndrome de Rokitansky o síndrome MRKH.

4. Disfunciones del gubernáculo y masas uterinas accesorias cavitadas.

5. Anomalías del seno urogenital.

Incluye casos de himen imperforado, membrana urogenital persistente, fistulas vésico-vaginales congénitas, anomalías cloacales y otras que muestren fistulas recto-vaginales y anomalías gastrointestinales y del tracto urinario.

6. Malformaciones combinadas.

Incluye casos en los que se combinan anomalías mesonéfricas, müllerianas y/o anomalías del seno urogenital, así como, síndromes que asocian displasia renal hereditaria o hipoplasia pulmonar.

A lo largo de nuestro trabajo, nos centraremos en probar la aplicabilidad y la idoneidad que tiene esta clasificación embriológico-clínica [7] frente a las clasificaciones únicamente uterinas que no utilizan la base de la embriología para explicar la anomalía.

1.4. Diagnóstico

Para el diagnóstico de las malformaciones genitales pueden utilizarse diversas técnicas. Principalmente, debe realizarse una correcta anamnesis y exploración física con especuloscopia y tacto combinado, acompañada de la ecografía (preferiblemente vía vaginal o transrectal) [1].

La ecografía es de gran ayuda diagnóstica, pudiendo definir la morfología uterina, retenciones menstruales relacionadas con hematocolpos, hematometra, hematosalpinx o endometriosis, así como, la posibilidad de detectar dos cuerpos uterinos o su ausencia. Hoy en día, podemos apoyarnos en el uso de la ecografía en 3 dimensiones. Además, la ecografía nos puede orientar a la existencia o ausencia de riñón, que deberá buscarse de forma sistemática ante la sospecha de malformación genital [3].

Otras pruebas complementarias que nos dirigen al diagnóstico de una malformación genital son la histerosalpingografía, la histeroscopia y la laparoscopia, así como, la urografía intravenosa y la cistoscopia para estudio del sistema renal. Por último, contamos con la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), siendo en algunos casos fundamental para completar el diagnóstico y de gran ayuda para la planificación de la terapéutica quirúrgica [3].

1.5. Tratamiento

En cuanto a la corrección de las malformaciones genitales, no es posible determinar un tratamiento uniforme debido a la gran diversidad de situaciones y combinaciones; no obstante, cuando es requerido, casi siempre será quirúrgico.

En nuestro trabajo enfocamos el tratamiento en la corrección quirúrgica de la agenesia vaginal. Se trata de una malformación genital que puede observarse en el Síndrome de Rokitansky (presente en 1 de cada 5.000 mujeres), en el Síndrome de Morris (1 de cada 64.000 mujeres) o en la asociación MURCS (-Mullerian aplasia, renal aplasia, cervicothoracic somite displasia- en 1 de cada 50.000 mujeres), por

lo que se incluye entre las enfermedades llamadas raras. Sin embargo, a pesar de la rareza de esta patología, la afectación en la calidad de vida de las pacientes y su importancia sobre la fertilidad, hacen que su tratamiento sea crucial.

El tratamiento de la agenesia vaginal debe orientarse en la formación de una neovagina, técnica que debe retrasarse hasta el momento en el que se desee iniciar las relaciones sexuales. En todos los casos, la buena disposición psicológica y madurez de la paciente para mantener correctamente las dilataciones y moldes, es de gran importancia. Y pueden realizarse técnicas quirúrgicas o no quirúrgicas para este fin [1].

Las técnicas no quirúrgicas se basan en la aplicación de presión con dilatación en la zona del introito. Es el llamado método de Frank [14], fundamentado en la dilatación continua durante varios meses, precisando dilatadores que van aumentando su tamaño. Se trata de una técnica no exenta completamente de riesgos cuya principal aplicación es en aquellas pacientes que presentan, de inicio, una depresión profunda en la zona del introito.

En cuanto a las técnicas quirúrgicas, existen diversas desde que en 1938, Wharton, combinara la creación de un espacio vaginal entre la vejiga-uretra y el recto con el mantenimiento de este espacio mediante un molde, esperando la autoepitelización. Posteriormente, se desarrolló la técnica de McIndoe [15], con el empleo de un injerto de piel, siendo éste el procedimiento de elección. Se han planteado modificaciones de la técnica, y es que, además de los injertos de piel (tomados del muslo, glúteo o región hipogástrica), se han descrito injertos de peritoneo, amnios, colgajo de piel pediculado, intestino delgado o intestino grueso, para este propósito. El uso de mucosa bucal autóloga es prometedor y ha dado buenos resultados pero, como cualquier otra técnica con toma de injerto, implica un mayor número de días de ingreso para prevenir complicaciones y el riesgo de tejido cicatricial en la zona donante [16], [17]. El uso de un injerto de piel estaría justificado y no puede considerarse una desventaja cuando el paciente necesita una segunda intervención con extirpación de piel. Este es el caso de la cirugía de confirmación de género o si el procedimiento neovaginal se realiza con abdominoplastia simultánea o mastoplastia de reducción [18], [19], [20]. Por otro lado, contamos con alternativas como la vulvoplastia de Williams [21], que consiste en la creación de una vagina con la piel de los labios, quedando para aquellos casos en los que otras técnicas no hayan respondido adecuadamente; y la operación de Vecchiatti [22] en la que se combina un dispositivo de tracción constante en la zona del introito con unos anclajes que pasan

por la pared abdominal, colocados por laparoscopia.

Como hemos visto, son múltiples las técnicas quirúrgicas que pueden ser aplicadas en la corrección de la agenesia vaginal, siendo la técnica quirúrgica de McIndoe la más habitual y menos invasiva. Sin embargo, en muchos casos, las prótesis empleadas habitualmente presentan problemas, entre los que se encuentran los diseños no anatómicos, pesados e incómodos para la usuaria, lo que se añade a la necesidad del recubrimiento externo con tejido de la propia paciente. Para solventar esto, se creó la prótesis neovaginal PACIENA® (modelo de utilidad 201630650) [23] que puede ser recubierta de un material absorbible contra adherencias llamado Interceed®. Véase Figura 1.6. Esta prótesis se describe en el presente trabajo porque, tras colaborar en su prueba de concepto, llevada a cabo a través de un estudio clínico multicéntrico piloto, pudimos comparar la intervención quirúrgica clásica de McIndoe con la técnica modificada empleando la prótesis PACIENA® sin injerto de piel, con el objetivo de determinar si los tiempos quirúrgicos y de hospitalización mejoran, consiguiendo una opción terapéutica más conveniente para las pacientes con agenesia vaginal.

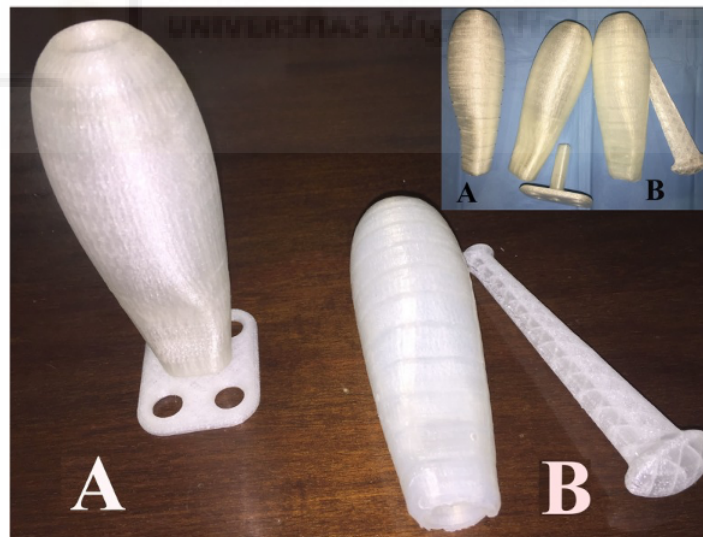


Figura 1.6: Prótesis PACIENA®

Tomada de Acién et al. Clinical pilot study to evaluate the neovaginal PACIENA prosthesis® for vaginoplasty without skin grafts in women with vaginal agenesis. BMC Women's Health. 2019;19:144.

1.6. Objetivos del estudio

En este trabajo se han seguido dos líneas de investigación en el ámbito de las malformaciones genitales femeninas, por lo que podemos definir dos objetivos bien diferenciados.

1.6.1. Estudio comparativo

Para el estudio comparativo entre técnicas quirúrgicas, el objetivo fue comparar los resultados del estudio multicéntrico PACIENA con un histórico de casos con agenesia vaginal intervenidos según la técnica clásica de McIndoe, con el fin de apoyar una modificación en la técnica quirúrgica. La hipótesis de este trabajo fue, por ende, que la técnica quirúrgica de McIndoe modificada por el uso de la prótesis neovaginal de ácido poliláctico PACIENA® permite una cirugía más sencilla, sin necesidad de injerto cutáneo y por tanto sin cicatrización en la zona donante de piel, a la vez que reduce los tiempos quirúrgicos y de hospitalización, registrando unos buenos resultados funcionales y brindando satisfacción a la paciente al compararlo con casos históricos operados con la técnica tradicional.

1.6.2. Revisión sistemática

Por otro lado, el objetivo de la revisión sistemática fue probar la aplicabilidad y la idoneidad de la clasificación embriológico-clínica de las malformaciones genitales femeninas [7] para catalogar apropiadamente todos los casos reportados en la literatura correspondientes a malformaciones genitourinarias, complejas o no. La hipótesis en este caso fue que la clasificación embriológico-clínica es altamente recomendable ya que permite clasificar prácticamente todas las malformaciones y además es más idónea que otros sistemas de clasificación existentes porque en su empleo dirige los estudios ayudando al clínico en su práctica diaria habitual.

Capítulo 2

Estudio comparativo técnica quirúrgica en agenesia vaginal

Se trata de un estudio comparativo, observacional, retrospectivo, enfrentando los resultados de los casos estudiados en el ensayo clínico PACIENA, pacientes con agenesia vaginal intervenidas con la técnica de McIndoe modificada empleando la prótesis neovaginal PACIENA® sin injerto de piel, y los de un grupo de control histórico, intervenidas según la técnica clásica.

2.1. Material y Métodos

2.1.1. Población

El ensayo clínico piloto incluyó a 7 pacientes con agenesia vaginal (6 con Síndrome de Rokitansky y 1 con Síndrome de Morris) reclutadas entre mayo de 2017 hasta mayo de 2018 e intervenidas en dos centros de referencia. El grupo control ha incluido a 9 pacientes intervenidas en el Hospital Universitario de San Juan (desde 1992 hasta 2015) según la técnica clásica de McIndoe por un mismo equipo de cirujanos.

Los datos de las pacientes control se obtuvieron mediante la revisión de historias clínicas, previa aceptación por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas del Hospital Universitario de San Juan (CEIC - Código de Comité 18/336, aprobado el 30 de octubre de 2018), a través de un cuaderno de recogida de datos. Por otro lado, los datos de los casos se pudieron obtener a través de la base de datos en SPSS realizada para la publicación del ensayo clínico.

Los criterios de inclusión y exclusión empleados para ambos grupos fueron los siguientes:

- Criterios de inclusión:

- Para los casos:

- Mujeres con diagnóstico de agenesia vaginal por Síndrome de Rokittansky o Síndrome de Morris que deseen la realización quirúrgica de neovagina siguiendo la técnica de McIndoe.
- Mayores de edad o, en todo caso, menores con autorización parental.
- Firma del Consentimiento informado.

- Para los controles:

- Mujeres con diagnóstico de agenesia vaginal intervenidas en el Hospital Universitario de San Juan según la técnica de McIndoe clásica, desde 1992 hasta 2015.

- Criterios de exclusión:

- Para los casos:

- Mujeres que presenten cualquier patología médica (metabolopatía, coagulopatía, patología cardiovascular, respiratoria, intestinal -Crohn, patología rectal-) que contraindique la cirugía o que pueda empeorar los resultados de la intervención quirúrgica neovaginal.
- Menores de edad sin autorización parental.
- Existencia de cualquier cirugía reconstructiva neovaginal previa.

- Para los controles:

- La realización de cualquier otro tipo de cirugía neovaginal distinta a la técnica de McIndoe.

2.1.2. Variables

El objetivo principal del estudio fue verificar si realmente se trata de una cirugía más sencilla, con mejores tiempos quirúrgicos y de hospitalización, manteniendo buenos resultados funcionales y de satisfacción por parte de la paciente. Para ello, se analizó el tiempo quirúrgico (duración de la intervención desde la inducción anestésica) como variable principal, que se complementó con una serie de variables secundarias; éstas fueron:

- Edad de la paciente en la intervención.
- Edad al diagnóstico.
- Hemorragia durante la intervención.
- Otras incidencias durante la intervención.
- Duración del ingreso.
- Aspecto de la neovagina en la valoración con espéculo (1º mes, 2º-4º mes, 6º-12º mes).
- Síntomas de la paciente en dos periodos (1º-4º mes, 6º-12º mes).
- Longitud de la neovagina a los 1-2 meses.
- Necesidad de cambio a dilatador de mantenimiento de menor tamaño.
- Epitelización adecuada de la vagina.
- Tiempo que transcurre hasta el inicio de las relaciones sexuales.
- Satisfacción de las relaciones sexuales (al 4º y al 6º mes).

2.1.3. Análisis estadístico

Se creó una nueva base de datos con casos y controles que permitió comparar resultados de ambos grupos. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS Statistics, versión 25 (IBM, España).

Se llevó a cabo un análisis de estadística descriptiva empleando tests no paramétricos. Para determinación de frecuencias y distribución con las variables cualitativas se utilizaron tablas de contingencia y comparación de proporciones. Las pruebas de correlación, Chi-cuadrado y U de Mann-Whitney, se utilizaron para comparar grupos y parámetros. Para las variables cuantitativas o numéricas, se aplicaron test no paramétricos para datos apareados, y el test de Wilcoxon en variables dicotómicas.

En todos los test estadísticos, se consideró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p inferior a 0,05.

2.2. Resultados

Ya en el ensayo clínico PACIENA se consiguió el objetivo primario del estudio, que fue obtener un resultado vaginal satisfactorio en términos de apariencia, función y sensación sin presentar morbilidad adicional relevante. Posteriormente, para el estudio comparativo se recopilaron los datos de estas pacientes y los datos del histórico de casos (se describen en la Tabla 2.1) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la edad de las pacientes en el momento del diagnóstico y en el momento de la intervención entre ambos grupos ($p=0,17$), aspecto relevante que puede influir en los resultados de satisfacción sexual.

Tabla 2.1: Pacientes del estudio comparativo.

| Paciente | Edad al diagnóstico | Edad en la cirugía | Diagnóstico | Duración (min) | Tiempo de hospitalización (días) | Longitud neovagina (cm) |
|-----------|---------------------|--------------------|-------------|----------------|----------------------------------|-------------------------|
| CASO 1 | 13 | 17 | Rokitansky | 85 | 5 | 9,0 |
| CASO 2 | 14 | 19 | Rokitansky | 90 | 14 | 8,0 |
| CASO 3 | 18 | 25 | Rokitansky | 80 | 2 | 10,0 |
| CASO 4 | 18 | 26 | Rokitansky | 80 | 2 | 11,0 |
| CASO 5 | 13 | 19 | Rokitansky | 90 | 3 | 9,0 |
| CASO 6 | 16 | 20 | Morris | 90 | 19 | 6,5 |
| CASO 7 | 16 | 21 | Rokitansky | 90 | 7 | 9,0 |
| CONTROL 1 | 15 | 16 | Rokitansky | 150 | 24 | 7,0 |
| CONTROL 2 | 17 | 18 | Rokitansky | 110 | 10 | 7,0 |
| CONTROL 3 | 16 | 20 | Rokitansky | 130 | 18 | 7,0 |
| CONTROL 4 | 16 | 25 | Rokitansky | 150 | 9 | 8,0 |
| CONTROL 5 | 16 | 19 | Rokitansky | 165 | 11 | 6,0 |
| CONTROL 6 | 16 | 21 | Rokitansky | 180 | 10 | 6,0 |
| CONTROL 7 | 16 | 18 | Rokitansky | 135 | 10 | 4,0 |
| CONTROL 8 | 17 | 17 | Rokitansky | 180 | 12 | 7,0 |
| CONTROL 9 | 14 | 14 | Rokitansky | 200 | 17 | 7,0 |

Se ha podido comprobar una mejoría de los tiempos quirúrgicos, destacando una duración de la intervención de 86.43 minutos \pm 4.75 (95 % CI 82.03 – 90.83) frente a 155.56 minutos \pm 28.44 (95 % CI 133.69 – 177.42) del grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,00$). Véase Figura 2.1.

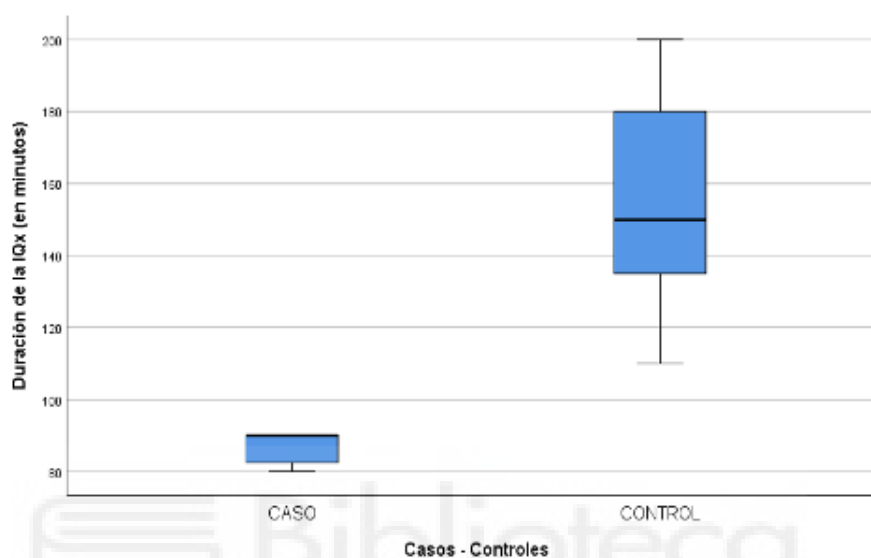


Figura 2.1: Duración de la intervención (minutos).

En cuanto a la duración del ingreso hospitalario tras la intervención (véase Figura 2.2), la media para los casos fue de 7.43 días \pm 6.6 (95 % CI 1.32 – 13.54); mientras que en los controles fue de 13.44 días \pm 5.1 (95 % CI 9.52 – 17.37). Se pudo observar un intervalo muy amplio en el grupo de casos debido a que la paciente con síndrome de Morris intervenida (recordamos que contamos con 6 pacientes con síndrome de Rokitansky y 1 con síndrome de Morris), que posteriormente abandonó el estudio, estuvo un largo período de tiempo ingresada. Por este motivo, tras eliminar de la base de datos a esta paciente obtuvimos una media de ingreso en los casos aún menor, de 5.50 días \pm 4.5 (95 % CI 0.68 – 10.32), y una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,012$).

Se consiguió, a los 1-2 meses de la intervención, una longitud de la neovagina mayor en las pacientes con cirugía sin injerto de piel y prótesis PACIENA® con una media de 8.93 cm \pm 1.42 (95 % CI 7.61 – 10.25) frente al grupo control, que obtuvo una media de 6.56 cm \pm 1.13 (95 % CI 5.69 – 7.42). A pesar de esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.005$) en la longitud vaginal, no hubo diferencias en cuanto a

las relaciones sexuales, teniendo en cuenta el inicio o no de las mismas, o si hubo dispareunia o estas fueron satisfactorias.

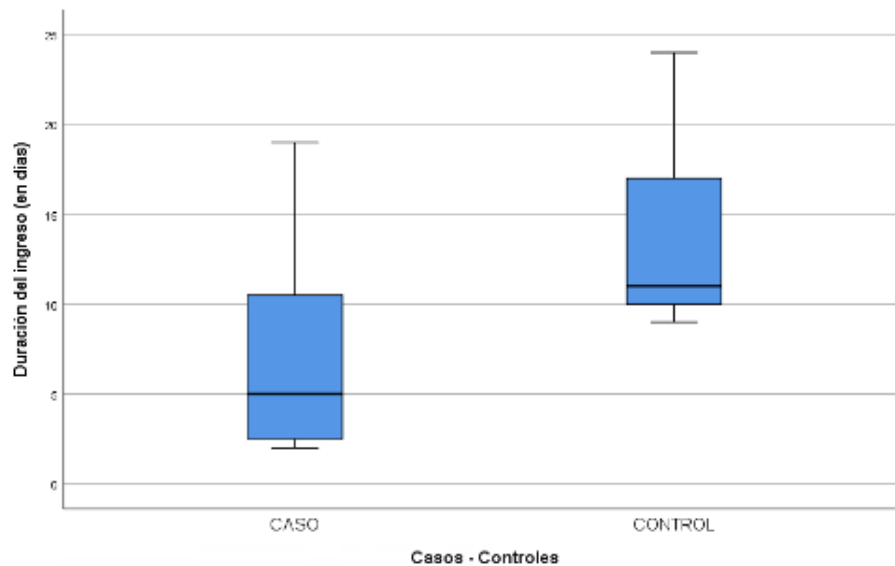


Figura 2.2: Duración del ingreso (días).

2.3. Discusión y motivación

La necesidad de realizar una neovagina por agenesia vaginal puede tener un origen congénito o atender a otras situaciones como la reasignación del género o ser consecuencia de la formación de sinequias tras una cirugía, radioterapia o ablación, entre otras causas. En cualquiera de estas situaciones, el grado de afectación de la calidad de vida de la paciente, por afectación de la imagen corporal y de la esfera sexual, hace que este tipo de técnicas quirúrgicas tengan gran relevancia y sea necesaria su evolución y mejora para conseguir resultados cada vez más favorables y con menor morbilidad. Esta es la motivación de nuestro estudio comparativo, en el que se evidencia una disminución del tiempo quirúrgico y de hospitalización con la técnica quirúrgica sin injerto de piel empleando la prótesis neovaginal PACIENA® consiguiendo buenos resultados anatómicos, incluyendo una mejoría en la longitud vaginal y sin cambios respecto a la satisfacción en las relaciones sexuales, ya que, se supera el límite de 6 cm que ha sido señalado en la literatura como necesario para obtener satisfacción coital [24].

La diferencia entre la mayoría de las técnicas quirúrgicas de neovagina se encuentra en el material empleado para revestir la neovagina: injertos de piel, peritoneo y amnios, han sido descritos para este propósito. Ya en 1994, Jackson et al [25], presentó los resultados tras la intervención de cuatro mujeres con agenesia vaginal sometidas a la construcción quirúrgica de una neovagina utilizando una malla de adhesión absorbible (Interceed®) para cubrir un stent hinchable, con buenos resultados anatómicos y funcionales. En nuestro estudio, la duración de la cirugía en las pacientes intervenidas según la técnica sin injerto de piel con el uso de la prótesis PACIENA® fue de 86.43 minutos de media, similar al tiempo que obtuvo Zhang et al [26] en su estudio de 2017, en el que muestra los resultados tras vaginoplastia con Interceed® en cuarenta pacientes. Sus resultados anatómicos y de funcionalidad sexual fueron también satisfactorios. Igualmente fueron excelentes los resultados de Motoyama et al [27] en 2003, tras la intervención de 10 pacientes empleando un molde recubierto con Interceed®, consiguiendo una correcta epitelización de la neovagina entre 1 y 4 meses; así como, los resultados de 2 casos presentados por Inagaki et al [28] en 2009, con una técnica quirúrgica similar, colocando un molde cilíndrico de resina sintética cubierto de malla absorbible (Interceed®).

En cualquiera de los formatos en los que se realice la técnica quirúrgica para la creación de una neovagina, está implicada la introducción de un stent en la propia neovagina para mantener su permeabilidad; sin embargo, se han estado empleando prótesis que no son anatómicas para la paciente. Para solventar este problema, algunos autores han propuesto el uso de moldes con diferentes dimensiones o moldes personalizados [29], [30]. En 2020, Anagani et al [31] publicó los datos de una modificación de la técnica de McIndoe en 52 pacientes en India, con resultados fisiológicos y psicológicos a corto plazo aceptables y con una epitelización adecuada de la neovagina entre los 4 y 6 meses. Para ello, emplearon un molde creado con el tercer dígito de un guante quirúrgico del número 8, relleno de gasa no adherente y cerrado en su porción inferior con sutura de seda; cubierto con crema antibiótica, un preservativo y sobre éste, 2 láminas de Interceed®, siendo este molde de características invariables. En contraposición, el diseño y las dimensiones de la prótesis PACIENA® (empleada en nuestro estudio) se adapta a la vagina y al área genital externa aportando confort a la paciente y, está elaborada con ácido poliláctico (PLA), un material biocompatible cuyo efecto sobre el crecimiento de los tejidos ha sido, previamente, estudiado [32].

A pesar de no tener establecido ningún algoritmo de tratamiento basado en la

evidencia, la American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomienda desde 2002 la terapia de dilatación como método de primera línea en el tratamiento de la agenesia vaginal [33], de ahí la importancia de emplear una prótesis anatómica y adecuada, tanto tras cirugía como en el mantenimiento de la longitud vaginal. En este sentido, Herlin et al [34] publicó en 2018 un estudio comparativo en el que se examinaron los resultados anatómicos y las complicaciones de las técnicas quirúrgicas de la agenesia vaginal frente a las técnicas no quirúrgicas (autodilatación y dilatación coital). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la longitud vaginal conseguida con la técnica clásica de McIndoe frente a la autodilatación, pero sí una mayor tasa de complicaciones con la técnica quirúrgica con injerto de piel. Estos resultados vuelven a poner de manifiesto la necesidad de emplear una prótesis con características excelentes que permita introducir una modificación a la técnica clásica y evitar los injertos de piel; esto, lo hemos conseguido con la conjunción de la prótesis PACIENA[®], por su estructura anatómica y su material de elaboración (PLA), y el recubrimiento con malla absorbible contra adherencias (Interceed[®]).

2.4. Limitaciones e implicaciones prácticas

En cuanto a las limitaciones de este estudio se encuentra la baja incidencia de las enfermedades que cursan con agenesia vaginal, que ha impedido conseguir un tamaño muestral mayor. En el grupo histórico de pacientes intervenidas hubo que descartar algunos historiales por no haberse empleado la técnica clásica de McIndoe y por ello, no ser comparable. Y, por otro lado, precisamente por tratarse de una cohorte histórica, ha habido mayor dificultad para recoger datos concretos de la exploración clínica de las pacientes control, que en su día llevaron un seguimiento menos homogéneo.

A pesar de la limitación que plantea el bajo tamaño muestral, hemos podido extraer resultados estadísticamente significativos en cuanto a los tiempos quirúrgicos y de ingreso hospitalario tras la intervención modificada de McIndoe empleando la prótesis neovaginal PACIENA[®], sin injerto de piel, lo que permite exponer un cambio en la técnica clásica con beneficios, tanto anatómicos como funcionales, para aquella paciente que precisa una neovagina.

2.5. Conclusiones

Nuestro estudio pone de manifiesto una disminución del tiempo quirúrgico y de hospitalización con la técnica quirúrgica sin injerto de piel empleando la prótesis neovaginal PACIENA[®], con buenos resultados anatómicos, incluyendo una mejoría en la longitud vaginal y sin cambios respecto a la satisfacción en las relaciones sexuales. Estos resultados nos permiten proponer una modificación de la técnica clásica de McIndoe con el uso de dicha prótesis y que, además, ésta pueda emplearse en el mantenimiento posterior, adaptándose adecuadamente a la vagina y área genital externa aportando confort a la paciente.



Capítulo 3

Revisión sistemática de malformaciones genitales femeninas

Se trata de una búsqueda bibliográfica de malformaciones genitales femeninas publicadas desde el año 2000 a 2020 con el fin de extraer datos en el ámbito de su clasificación y así, probar la aplicabilidad y la idoneidad de la clasificación embriológico-clínica [7].

3.1. Material y Métodos

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en la literatura de casos clínicos con malformación genital femenina a través de Pubmed y Cochrane Database, abarcando desde el año 2000 a 2020, incluyendo todas las publicaciones de Case Report con las siguientes combinaciones de términos:

- "female genital tract" AND (malformation OR anomaly OR müllerian anomaly OR uterine anomaly OR cervical anomaly OR vaginal anomaly OR cloacal anomaly OR urogenital sinus).
- "female genital tract" AND (renal agenesis OR ectopic ureter).

Se obtuvo un total de 3.124 artículos con el que se inició el proceso de selección. Este proceso se realizó mediante 2 fases de exclusión: una primera fase de selección por título, ejecutada por los 3 autores de forma independiente, recopilando aquellos artículos que al menos hubieran sido seleccionados por 2 de los 3 autores, acotando dicha búsqueda a 1.219 artículos (39 % del total); y, una segunda fase de selección por

resumen, cuyo contenido se centrara en la descripción de la malformación, delimitando la búsqueda a 858 trabajos (27 % del total), que se evaluaron individualmente para la extracción de datos.

De los 858 artículos seleccionados, no se pudieron revisar 88 al no tener acceso al texto completo de los mismos, siendo, por tanto, descartados por no disponibilidad. Se realizó la lectura completa de los 770 artículos restantes (24 % del total inicial), descartando 76 artículos cuyo contenido no incluía la descripción de malformación. De los 694 artículos finales, pudimos extraer un total de 824 casos descritos, ya que algunos trabajos incluían la descripción de varios casos y tipos de malformación. Véase Figura 3.1.

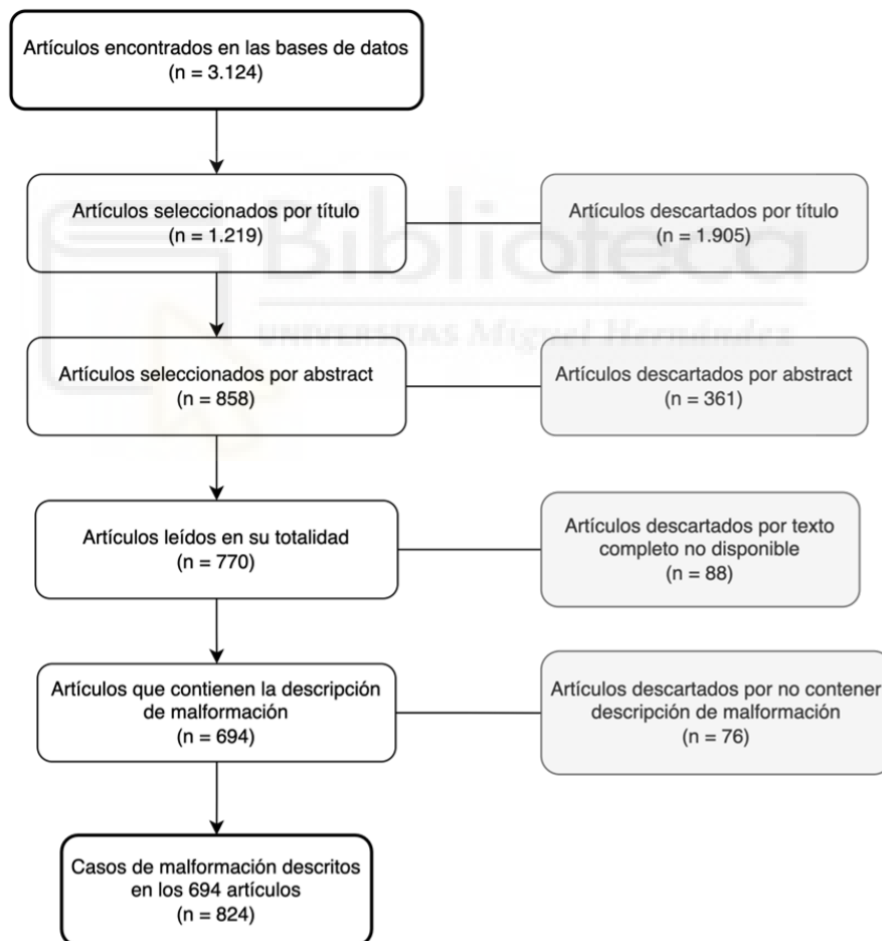


Figura 3.1: Algoritmo de selección de casos de malformación genetal.

3.1.1. Variables

Cada una de estas malformaciones fue analizada y su descripción fue introducida en hoja de datos Excel para Mac versión 16.85 (24051214) con las siguientes variables:

- Características del útero.
- Características del cérvix.
- Características de la vagina.
- Agenesia renal.
- Pruebas diagnósticas realizadas.
- Clasificación o no de la malformación por parte de los autores del artículo y el sistema empleado para ello.
- Catalogación de la malformación según la clasificación embriológico-clínica [7].
- Coincidencia o no entre ambas clasificaciones (la empleada por los autores y la clasificación embriológico-clínica).

3.1.2. Procesamiento de datos

A través de la hoja de cálculo Excel pudimos realizar un análisis de datos a fin de extraer la siguiente información:

- Total de casos de malformaciones genitales descritas en la literatura:
 - Casos clasificados por sus autores. Diferenciar según el tipo de clasificación empleado (clasificación de la AFS [4], clasificación europea ESHRE/ESGE [5], clasificación embriológico-clínica [7], o por más de una).
 - Casos no clasificados por sus autores.
 - Casos definidos como inclasificables.
- Total de casos según la clasificación embriológico-clínica [7]:
 - Casos clasificados satisfactoriamente.
 - Casos clasificados del subgrupo definido como inclasificable.

- Casos no clasificados.
 - Casos no concluyentes.
- Coincidencia o no de la clasificación dada por los autores que describen la malformación respecto a nuestra catalogación con la clasificación embriológico-clínica [7]. Determinar si un único grupo de malformación según el sistema de la AFS [4] o ESHRE/ESGE [5] resulta en varios subgrupos aplicando la clasificación embriológico-clínica.

3.2. Resultados

Tras la búsqueda bibliográfica, se analizó la descripción de 824 casos de malformación genital femenina publicados en los 694 artículos seleccionados. Véase Figura 3.1. De estos 824 casos, sólo 159 casos (19,3 %) habían sido catalogados por sus autores en la publicación original y 52 del total (6,3 %) fueron descritos como inclasificables. Entre los principales resultados del trabajo, destacamos haber podido clasificar el 89,9 % del total de casos (741 casos) con la clasificación embriológico-clínica [7] y 559 (91,2 %) de los 613 casos no clasificados por los autores en sus trabajos, demostrando la aplicabilidad de esta clasificación. Véase Tabla 3.1.

Tabla 3.1: Clasificación de casos según la descripción de los artículos.

| Total casos | 824 (100 %) | | |
|------------------------|--------------------|------------------------------|--------------|
| Clasificados | 159 (19,3 %) | Con AFS [4] | 101 (63,5 %) |
| | | Con Embriológico-clínica [7] | 20 (12,6 %) |
| | | Con ESHRE/ESGE [5] | 16 (10,1 %) |
| | | Con más de 1 clasificación | 22 (13,8 %) |
| Inclasificables | 52 (6,3 %) | Con AFS [4] | 32 (61,5 %) |
| | | Con ESHRE/ESGE [5] | 1 (1,9 %) |
| | | Con ninguna clasificación | 5 (9,6 %) |
| | | No determinado | 4 (7,7 %) |
| No clasificados | 613 (74,4 %) | | |

Además, de los 52 casos definidos en sus respectivas publicaciones como "inclasificables", se han podido clasificar con el sistema embriológico-clínico 45 casos (86,5 %). Con respecto a los 7 casos restantes, tras su revisión, se ha concluido que 1 de ellos no se trata de una malformación genital y los otros 6 casos presentan un déficit en la descripción que no permite su correcta clasificación.

63 casos (7,6 %) han sido agrupados como "no concluyentes" debido a la falta de datos imprescindibles en la descripción de la malformación obtenida de la publicación. Se trata una serie de casos en los que falta algún dato anatómico clave que permita diferenciar entre 2 grupos de clasificación; principalmente, encontramos déficit en la información del sistema urinario.

Otros 20 casos no fueron clasificados con la clasificación embriológico-clínica, 4 por no tratarse de una malformación y 16 por faltar en la descripción del caso datos suficientes como para no poder siquiera orientar a una clasificación. Véase Tabla 3.2

Tabla 3.2: Clasificación de casos según la Clasificación embriológico-clínica tras la revisión.

| | | |
|------------------------|--------------------|---|
| Total casos | 824 (100 %) | |
| Clasificados | 741 (89,9 %) | |
| No concluyentes | 63 (7,6 %) | Faltan datos anatómicos en el texto para discernir entre 2 tipos de malformación. |
| No clasificados | 20 (2,4 %) | 4 - No se puede demostrar la malformación genital 16 - Insuficiente descripción de la malformación en el texto |

Finalmente, para poder valorar la idoneidad de esta clasificación, analizamos la coincidencia o no de la clasificación propuesta en los trabajos publicados frente a nuestra catalogación con la clasificación embriológico-clínica. Como vemos en la Tabla 3.1, con el sistema de la AFS [4] se describen 101 casos de malformación genital del total de clasificados y, de ellos, sólo 20 casos coinciden con la clasificación embriológico-clínica propuesta por nosotros; 8 no coinciden entre sí; y en 73 casos la clasificación de la malformación mediante este sistema resulta incompleta. Esto se debe a que, aun coincidiendo en el tipo de anomalía uterina, no se han tenido en cuenta características del sistema urinario o la vagina.

La matriz de dispersión (Véase Tabla 3.3) muestra que hemos podido clasificar y subclasificar con mayor precisión. Por ejemplo, los 30 casos que habían sido cla-

sificados como tipo III según el sistema AFS (útero didelfo), se han podido subclasificar en cuanto a si estos úteros dobles estaban asociados o no a agenesia renal, comunicación entre ambos hemiúteros y ciertos aspectos de la vagina, entre otras características. Es decir, un único grupo de malformación según la clasificación de la AFS [4], resulta en varios subgrupos aplicando la clasificación embriológico-clínica, sugiriendo ser, esta última, más específica, precisa o idónea.

Tabla 3.3: Matriz de dispersión o confusión.

| | | Clasificación AFS [4] | | | | | | | | |
|--|---------------|-----------------------|----|---------|----|----|----|-----|-----|----|
| | | I | la | la + lb | lb | le | II | IIb | III | IV |
| Clasificación embriológico-clínica [7] | 1.2 | | | | | | 1 | | | |
| | 2.1 | | | | | | | | 22 | 1 |
| | 2.1 + 5 | | | | | | | | 1 | |
| | 2.3 | | | | | | | | 5 | |
| | 2.5 | | | | | | 2 | 3 | 1 | |
| | 2.5 + 5 | | | | | | | 1 | | |
| | 3.A.2 | | | | | | 4 | 17 | | |
| | 3.A.3 | | | | | | | | 1 | |
| | 3.A.4 | | | | | | | 5 | | 1 |
| | 3.B.1 | | | 1 | 9 | | | 1 | | |
| | 3.B.1 + 3.A.4 | | | | 1 | | | | | |
| | 3.B.2 | 1 | 1 | | 4 | | 2 | | | |

3.3. Discusión y motivación

Las malformaciones genitales femeninas pueden provocar síntomas ginecológicos importantes. La propia malformación, así como, el manejo para solucionar los síntomas, también pueden comprometer la salud reproductiva de las pacientes. Todo ello ha motivado esta segunda línea de investigación a través de una revisión sistemática que comprobara si el sistema de clasificación embriológico-clínico [7] es recomendable frente a otros sistemas por ser aplicable e idóneo para ayudar al clínico en el estudio y diagnóstico de estas malformaciones genitales en su práctica

diaria habitual, que en ocasiones, puede ser un gran dilema.

Con la presente revisión de casos hemos pretendido remarcar la importancia que tiene el conocimiento de la embriología del aparato genital y lograr que ésta sea la base para comprender y clasificar todas aquellas anomalías simples y complejas; siendo fundamental para evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias o inadecuadas y para poder comparar los resultados reproductivos. Así pues, ante la sospecha de anomalía genital en una paciente, debemos tener en cuenta una serie de consideraciones embriológicas para adoptar el manejo más adecuado. Como ya se describió en el trabajo de Acién et al en 2011 [7], debemos destacar la función inductora de los conductos de Wolff sobre los conductos de Müller, así como el correcto desarrollo, fusión y reabsorción de la pared entre estos últimos, para comprender gran parte de las anomalías y su relación con el sistema renal.

Como ya hemos visto, existen diversas clasificaciones propuestas para catalogar las malformaciones genitales femeninas (AFS [4], ESHRE/ESGE [5], VCUAM [10], entre otras) pero tras la revisión de la literatura se ha podido observar la tendencia a la no clasificación de los casos descritos; a pesar de ello, la clasificación más empleada es la American Fertility Society (AFS) [4]. La clasificación embriológico-clínica [7] puede diferenciarse del sistema americano (AFS [4]) y del sistema europeo (ESHRE/ESGE [5]) porque estos últimos se centran en las anomalías únicamente uterinas o útero-vaginales, sin tener en cuenta el sistema urinario u otras anomalías asociadas.

En 2015, Di Spiezio et al [35] publicó una revisión sistemática de casos de malformación genital en la que se informaba que la clasificación europea (ESHRE/ESGE) proporcionaba una descripción y categorización completa de casi todas las anomalías conocidas que no se habían podido clasificar correctamente con el sistema de la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS). En este trabajo, se agruparon los casos extraídos de los artículos por tipo de malformación, no por número de casos, y eso pudo facilitar que los resultados fueran más favorables. Ellos definieron que una característica importante de un sistema de clasificación "ideal" es ser integral, incorporando todas las variantes posibles y ofreciendo una clara descripción y categorización. Sin embargo, parece que ni el sistema de clasificación ESHRE/ESGE [5] ni el sistema de la AFS [4] pueden considerarse completos porque clasifican anomalías sin establecer una relación entre todos los componentes del sistema genitourinario.

Procurando solucionar este problema, en 2021 y una vez iniciado ya nuestro estudio, la American Society of Reproductive Medicine (ASRM) [11] publicó una actua-

lización de la clasificación de la American Fertility Society, en la que se pretende mantener la simplicidad al mismo tiempo que expande la clasificación para incluir todas las categorías de anomalías. No obstante, sorprende que no se hayan considerado los conceptos que conocemos actualmente sobre la embriología genitourinaria y que el enfoque esté en las anomalías morfológicas o de imagen de los conductos müllerianos, olvidando que en el desarrollo embrionario del tracto genitourinario femenino participa toda la cresta urogenital, el seno urogenital y el Gubernaculum [8], [36]. La imagen de la malformación debe orientarnos a un diagnóstico etiológico y patogénico, así como, sugerir posibles anomalías asociadas, y esto no se consigue con la clasificación americana ni europea.

Por nuestra parte, con las descripciones encontradas en los artículos publicados en la bibliografía, se ha podido catalogar mediante la clasificación embriológico-clínica [7] un alto porcentaje de anomalías (89,9 %), incluso aquellas definidas previamente como inclasificables por sus autores, lo que demuestra que este sistema es altamente aplicable. Además, destacamos también su precisión e idoneidad, porque hemos sido capaces de subclasificar un tipo de malformación uterina según datos del sistema renal, características de la vagina o del cérvix, y esto puede tener implicaciones en los resultados reproductivos, sabiendo que son más exitosos en las pacientes con malformaciones asociadas a agenesia renal [37].

3.4. Limitaciones e implicaciones prácticas

En cuanto a las limitaciones que encontramos en la realización de esta revisión, destacamos los informes de casos que no lograron describir la anomalía completa, ignorando características cruciales para su clasificación. Además, pudimos observar que los casos más complejos son los más publicados en la literatura, lo que puede indicar un sesgo.

Mencionar que la tendencia a la no clasificación ha supuesto otra limitación para este estudio, ya que este hecho nos impidió profundizar más en la evaluación de la idoneidad de la clasificación al no poder comparar.

Resaltar también que, tras el procedimiento de catalogar todas las malformaciones descritas en la literatura, observamos que algunos casos, especialmente aquellas anomalías generadas por la afectación de la conexión entre los conductos de Müller y el tubérculo de Müller, aparentemente podían no encajar por completo en la clasificación embriológico-clínica, lo que motivó una revisión y actualización de la

clasificación, que se encuentra pendiente de publicación en la actualidad.

A pesar de estas limitaciones, ponemos de manifiesto que la clasificación embriológico-clínica [7] es un sistema basado en la embriología, aplicable e idóneo, que proporciona a los médicos una herramienta eficaz y completa para la clasificación de las malformaciones genitales en la práctica clínica diaria. En este sentido, planteamos la creación de una aplicación informática que ayudase al profesional en el diagnóstico y clasificación de las malformaciones genitales complejas. Este software se ha podido desarrollar a partir de la base de datos obtenida de esta revisión sistemática y permite la clasificación de las malformaciones del aparato genito-urinario femenino, desde las simples uterinas a las anomalías más complejas. En el supuesto de no poder establecer la clasificación definitiva del caso, es capaz de indicar qué aspectos conviene aclarar (pruebas diagnósticas necesarias) y aportar una orientación sobre la mejor resolución quirúrgica, una vez se establece la clasificación definitiva. Se llevó a cabo el registro de invención de software en la Fundación FISABIO mediante el formulario FS_FOR048 (número de registro I-23-02).

3.5. Conclusiones

Tras la realización de este trabajo podemos concluir que la clasificación embriológico-clínica [7] es altamente aplicable en casos de malformación genital, al haber podido catalogar el 89,9% del total de casos, así como el 86,5% de los casos definidos en sus trabajos como inclasificables; y que es idónea, por su capacidad de precisar y subclasificar un mismo tipo de malformación uterina según anomalías urinarias, vaginales o cervicales, con la implicación a nivel de sintomatología y resultados reproductivos que esto conlleva.

La importancia de conocer el trasfondo embriológico permite al clínico tratar adecuadamente cada caso, y tener un sistema de clasificación con este fundamento permite una categorización efectiva y completa de casi todas las anomalías actualmente conocidas del aparato genital femenino.

Bibliografía

- [1] SEGO, Cabero L, Cabrillo E. Tratado de Ginecología y Obstetricia. 2nd ed. Editorial Médica Panamericana; 2013.
- [2] Ación P. Incidence of Müllerian defects in fertile and infertile women. Hum Reprod. 1997 Jul;12:1372-6.
- [3] Ación P. Tratado de Obstetricia y Ginecología. GINECOLOGÍA. Ediciones Molloy; 2004.
- [4] American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril. 1988 Jun;49:944-55.
- [5] Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum Reprod. 2013 Aug;28:2032-44.
- [6] Ación P, Ación M, Sánchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. Hum Reprod. 2004 Oct;19:2377-84.
- [7] Ación P, Ación MI. The history of female genital tract malformation classifications and proposal of an updated system. Hum Reprod Update. 2011 Sep;17:693-705.
- [8] Ación P. Embryological observations on the female genital tract. Hum Reprod. 1992 Apr;7:437-45.
- [9] Sánchez-Ferrer ML, Ación MI, del Campo F, Mayol-Belda MJ, Ación P. Experimental contributions to the study of the embryology of the vagina. Hum Reprod. 2006 Jun;21:1623-8.

- [10] Oppelt P, Renner SP, Brucker S, Strissel PL, Strick R, Oppelt PG, et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertil Steril*. 2005 Nov;84:1493-7.
- [11] Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW, et al. ASRM müllerian anomalies classification 2021. *Fertil Steril*. 2021 Nov;116:1238-52.
- [12] Acién P, Ruiz JA, Hernandez JF, Susarte F, Martin del Moral A. Renal agenesis in association with malformation of the female genital tract. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1368-70.
- [13] Acién P, Acién M. Unilateral renal agenesis and female genital tract pathologies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010 Nov;89(11):1424-31.
- [14] Frank RT. The formation of an artificial vagina without operation. *Am J Obstet Gynecol*. 1938;35(6):1053-5.
- [15] McIndoe A. The treatment of congenital absence and obliterative conditions of the vagina. *Br J Plast Surg*. 1950;2:254-67.
- [16] Lin WC, Chang CYY, Shen YY, Tsai HD. Use of autologous buccal mucosa for vaginoplasty: A study of eight cases. *Hum Reprod*. 2003 Mar;18:604-7.
- [17] van Leeuwen K, Baker L, Grimsby G. Autologous buccal mucosa graft for primary and secondary reconstruction of vaginal anomalies. *Semin Pediatr Surg*. 2019 Oct;28:150843.
- [18] Hage JJ, Karim RB. Abdominoplastic secondary full-thickness skin graft vaginoplasty for male-to-female transsexuals. *Plast Reconstr Surg*. 1998 May;101(6):1512-5.
- [19] Motta GL, Tavares PM, Silva GVM, Berger M, Silva Neto B, Rosito TE. Full-thickness skin mesh graft vaginoplasty: a skin sparing technique. *Int Braz J Urol*. 2017 Dec;43(6):1193.
- [20] Gentileschi S, Pino V, Albanese R, Salgarello M, Scambia G, Ercoli A. Simultaneous correction of breast hypertrophy and vaginal agenesis: Aesthetic surgery to the aid of reconstructive surgery. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Jul;45(7):1398-403.

- [21] Williams EA. Congenital absence of the vagina: a simple operation for its relief. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1964;71:511-512.
- [22] Vecchietti G. Le neo-vagin dans le syndrome de Rokitansky-Kuster-Hauser. *Revue Medicale de la Suisse Romande.* 1979;99:593-601.
- [23] Ación P, Nohales-Alfonso FJ, Sánchez-Ferrer ML, Sánchez-Lozano M, Navarro-Lillo V, Ación M. Clinical pilot study to evaluate the neovaginal PACIENA prosthesis for vaginoplasty without skin grafts in women with vaginal agenesis. *BMC Womens Health.* 2019 Nov;19(1):144.
- [24] Callens N, De Cuypere G, Wolffenbuttel KP, Beerendonk CCM, van der Zwan YG, van den Berg M, et al. Long-term psychosexual and anatomical outcome after vaginal dilation or vaginoplasty: a comparative study. *J Sex Med.* 2012 Jul;9(7):1842-51.
- [25] Jackson ND, Rosenblatt PL. Use of Interceed Absorbable Adhesion Barrier for vaginoplasty. *Obstet Gynecol.* 1994 Dec;84(6):1048-50.
- [26] Zhang X, Liu Z, Yang Y, Yao Y, Tao Y. The clinical outcomes of vaginoplasty using tissue-engineered biomaterial mesh in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Int J Surg.* 2017 Aug;44:9-14.
- [27] Motoyama S, Laoag-Fernandez JB, Mochizuki S, Yamabe S, Maruo T. Vaginoplasty with Interceed absorbable adhesion barrier for complete squamous epithelialization in vaginal agenesis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May;188(5):1260-4.
- [28] Inagaki M, Motoyama S, Laoag-Fernandez JB, Yasuda R, Maruo T. Two case reports of less invasive surgery using interceed (oxidized regenerated cellulose) absorbable adhesion barrier for vaginoplasty in Meyer-Rokitansky-Küsterhauser syndrome. *Int Surg.* 2009 Jan;94(1):48-53.
- [29] Kamalakannan J, Murthy V, Kularashmi BS, Jajoo K. Customized silicone vaginal Stent. *J Obstet Gynaecol India.* 2015 Jul;65(4):281-3.
- [30] Rathee M, Boora P, Kundu R. Custom fabricated acrylic vaginal stent as an adjunct to surgical creation of neovagina for a young female with isolated vaginal agenesis. *J Hum Reprod Sci.* 2014 Oct;7(4):272-5.

- [31] Anagani M, Agrawal P, Meka K, Narayana RT, Bandameedipally R. Novel Minimally Invasive Technique of Neovaginoplasty Using an Absorbable Adhesion Barrier. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020 Jan;27:206–211.
- [32] Farah S, Anderson DG, Langer R. Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications - A comprehensive review. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Dec;107:367-92.
- [33] ACOG Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion. Number 274, July 2002. Nonsurgical diagnosis and management of vaginal agenesis. *Obstet Gynecol*. 2002 Jul;100(1):213-6.
- [34] Herlin M, Bay Bjørn AM, Jørgensen LK, Trolle B, Petersen MB. Treatment of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in Denmark: a nationwide comparative study of anatomical outcome and complications. *Fertil Steril*. 2018 Sep;110(4):746-53.
- [35] Di Spiezio Sardo A, Campo R, Gordts S, Spinelli M, Cosimato C, Tanos V, et al. The comprehensiveness of the ESHRE/ESGE classification of female genital tract congenital anomalies: a systematic review of cases not classified by the AFS system. *Hum Reprod*. 2015 May;30:1046-58.
- [36] Acién P, del Campo F, Mayol MJ, Acién M. The female gubernaculum: role in the embryology and development of the genital tract and in the possible genesis of malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Dec;159:426-32.
- [37] Acién P, Acién M, Mazaira N, Quesada-Rico JA. Reproductive outcome in uterine malformations with or without an associated unilateral renal agenesis. *J Reprod Med*. 2014 Jan;59:69-75.

ANEXOS



Anexo A

Artículo BMC Womens Health 2019

Clinical pilot study to evaluate the neovaginal PACIENA prosthesis® for vaginoplasty without skin grafts in women with vaginal agenesis.

Ensayo clínico, intervencionista, prospectivo y multicéntrico con producto sanitario (prótesis PACIENA®) con el objetivo de reclutar e intervenir a 8 pacientes con agenesia vaginal para evaluar la viabilidad y los resultados clínicos de las vaginoplastias usando una prótesis neovaginal de ácido poliláctico, realizada con tecnología de impresión tridimensional (3D), tras un periodo de seguimiento de 6 meses.

Se creó quirúrgicamente la neovagina según técnica de McIndoe modificada sin injerto de piel y posterior colocación de la prótesis PACIENA® recubierta con Interceed® y tras 12 días, se procedió al cambio de la prótesis a la versión recubierta de silicona para el mantenimiento diario.

Se pueden lograr buenos resultados anatómicos y funcionales con la prótesis PACIENA® para vaginoplastias sin necesidad de injerto dérmico.

Registros de impacto a fecha 15/7/2024:

- Citas: 12
- Lecturas: 4369
- Repercusión online:



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Clinical pilot study to evaluate the neovaginal PACIENA prosthesis® for vaginoplasty without skin grafts in women with vaginal agenesis



Pedro Ación^{1*} , Francisco J. Nohales-Alfonso² , Maria-Luisa Sánchez-Ferrer³ , Miguel Sánchez-Lozano⁴ , Victoria Navarro-Lillo⁵  and Maribel Ación¹ 

Abstract

Background: To evaluate the feasibility and clinical outcomes of vaginoplasties using a neovaginal polylactic acid prosthesis made with 3-dimensional (3D) printing technology as an intraneovaginal mould.

Methods: This was an interventionist, prospective, and multicentre clinical pilot investigation of a sanitary product (PACIENA prosthesis®) aiming to recruit and operate on 8 patients over 6 months with a follow-up period of 6 months. Only six patients with Rokitansky syndrome and one patient with Morris syndrome (7 patients in total) were operated on in two university hospitals: "La Fe", Valencia (H1) and "Arrixaca", Murcia (H2). **Interventions:** Extensive surgical dissection of a defined space between the urethra and bladder in the front and of the rectum in the back as well as insertion of the PACIENA prosthesis® covered with Interceed® were performed. After 12 days, the prosthesis was changed to the silicone-covered version for daily application.

Results: In the 6 patients with Rokitansky syndrome (86%), the primary endpoint (satisfactory vaginal outcome in terms of appearance, function, and sensation without relevant additional morbidity) was achieved, although only 2 patients (28%) were sexually active at the end of 6 months of follow-up. The patient with Morris syndrome withdrew from the study after 1 month. Patients without bacterial colonization showed positive Schiller tests at 1 month, and subsequent biopsies showed adequate keratinization and epidermization. Epithelization and iodopositivity were delayed in the patients who developed inflammatory granulomas.

Conclusions: Good anatomical and functional results can be achieved with the PACIENA prosthesis® for vaginoplasties without skin grafts. However, adequate patient selection and education, good surgical techniques and haemostasis, postoperative support, and prevention of bacterial colonization are important.

Trial registration: This clinical study was approved by the Ethical Clinical Investigation Committee of San Juan University Hospital on September 27, 2016, to be conducted in the participating centres; it was authorized by the Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS) on April 24, 2017 (exp. no. 585/16/EC), to be carried out in that hospitals.

Keywords: Vaginal agenesis, Vaginoplasty, Neovaginal prosthesis, Rokitansky syndrome

* Correspondence: acion@umh.es

¹Obstetrics and Gynecologic Service, San Juan University Hospital and Department/Division of Gynecology, Miguel Hernández University, Campus of San Juan, San Juan, 03550 Alicante, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Background

Historically, the creation of a neovagina using a split-thickness skin graft and an inert prosthesis or synthetic mould to support the newly formed cavity (McIndoe's technique) has been the most commonly performed vaginoplasty technique [1–4]. However, many other surgical procedures with different access pathways have also been performed (i.e., laparoscopic, laparotomic, vaginal, or combined procedures [5, 6]). On the other hand, multiple types of tissue have been applied to cover the neovaginal cavity [7]. Good results have been achieved by simply covering the prosthesis with Interceed® [8], and other authors [9, 10] have also obtained good results without using skin grafts, with evidence of squamous epithelization of the neovaginal vault. Ación et al. [11–13] suggested that by using a prosthesis made of poly-lactic acid (PLA, a biodegradable polymer derived from lactic acid often used as a scaffold in tissue engineering and regenerative medicine [14, 15] and whose contribution to epithelization has been studied by different authors [16, 17]) and designed and manufactured with 3-dimensional (3D) printing technology as a vaginal mould, skin grafting could be avoided, and vaginoplasty would be simpler, with good anatomical and functional results. We do not know of any other neovaginal prostheses for humans with the design, printing and characteristics of our PLA prosthesis.

Study objective

This study aimed to evaluate the feasibility and clinical outcomes of vaginoplasty using a PLA prosthesis (PACIENA prosthesis®) as an intraneovaginal mould in patients with vaginal agenesis undergoing surgery following McIndoe's technique without skin grafts.

Methods

This study was an interventionist, prospective, and multicentre clinical investigation of a sanitary product (PACIENA prosthesis®) that aimed at recruiting and operating on 8 patients over 6 months with a follow-up period of an additional 6 months (Canadian Task Force Classification II-2). This pilot study was approved by the Ethical Clinical Investigation Committee of San Juan University Hospital on September 27, 2016, and was authorized by the Spanish Agency for Medicines and Health Products on April 24, 2017 (exp. no. 585/16/EC), for 9 participating hospitals (8 in the Community of Valencia and 1 in Murcia).

The PACIENA prosthesis® has been introduced as a new prototype of neovaginal prosthesis adapted to the vagina of normal women and has been patented (utility model U201630650, international pub. WO/2017/203076) [11–13]. The basic and novel features of this new prototype of prosthesis for neovaginas were

described in [12]. This prosthesis is 130 mm long, and the diameter shows a progressive decrease from a maximum value of 38 mm up to 20 mm at the lower end to be located in the introitus; there is a recess in the lower front part, which is provided for urethral protection. The prosthesis is hollow to minimize weight and to ensure drainage through holes at both ends. A removable plate is also provided to be attached at the lower end, with holes to allow for the fixing of fastening tapes or belts. The prosthesis is made of PLA, a biocompatible material often used as a scaffold in tissue engineering and regenerative medicine applications, whose properties related to epithelial regeneration in different applications have been reported in the literature [14–17]; the use of PLA also allows customized design and manufacturing with 3-dimensional (3D) printing technology. A prosthesis that is the same shape but is covered with silicone with a smoother surface was prepared as a maintenance device (see Fig. 1).

Inclusion criteria

1) vaginal agenesis due to MRKH (or Rokitansky) syndrome or CAIS (Morris syndrome) in women who were willing to undergo surgery for neovagina creation (McIndoe's technique without skin grafts) after rejection or failure of previous self-dilation attempts, 2) adult age or parental authorization for younger patients, and 3) provision of written informed consent.

Exclusion criteria

1) presence of medical illness (metabolopathy, cardiovascular, coagulation, breathing difficulties, intestinal disease) that prohibits surgery or compromises the surgical results, 2) lack of parental authorization in younger patients, and 3) a previous neovaginal surgery attempt.

Research plan and procedures

The patients were evaluated before surgery: karyotype analysis, hormonal profile test, abdominal or transrectal ultrasound and eventually computed tomography or magnetic resonance imaging, complete physical examination, and gynaecological and mammary assessments. The diagnosis of vaginal agenesis due to Rokitansky syndrome or Morris syndrome was confirmed before surgery. The procedure consisted of the use of a prosthesis (stent or mould) that was temporarily introduced into the defined space between the bladder and the rectum of women with vaginal agenesis through the surgical intervention known as McIndoe's technique in order to create an artificial vaginal cavity or neovagina with a suitable luminal diameter. Antibiotic cream (betametasone and gentamicin) was applied on the introduced prosthesis, and the prosthesis was covered with Interceed® mesh (an oxidized regenerated cellulose-

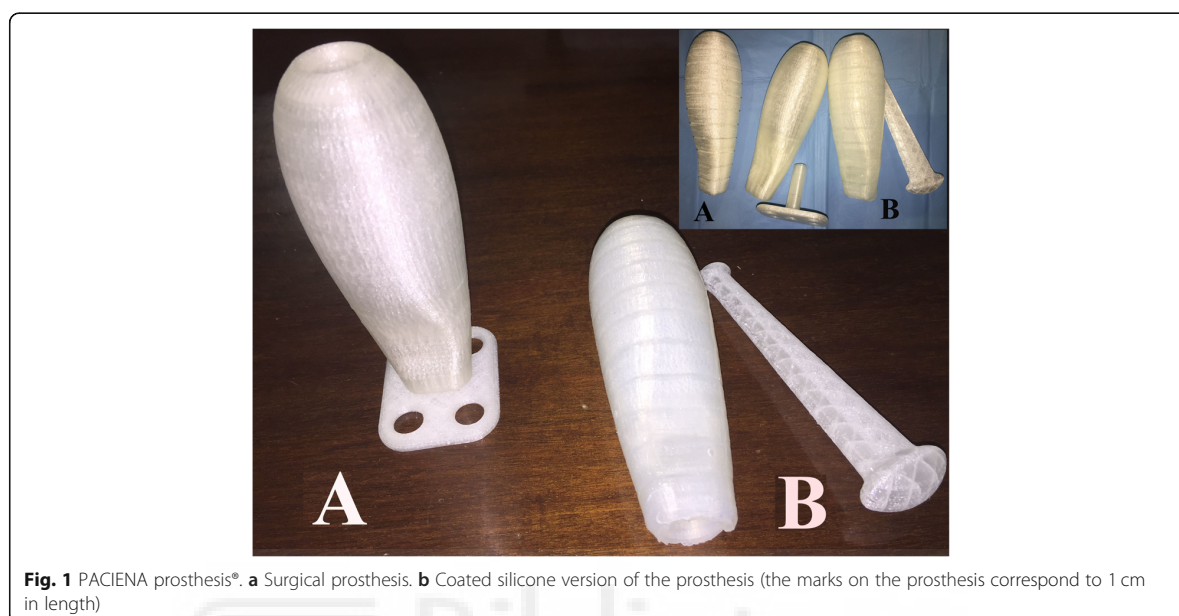


Fig. 1 PACIENA prosthesis®. **a** Surgical prosthesis. **b** Coated silicone version of the prosthesis (the marks on the prosthesis correspond to 1 cm in length)

absorbable adhesion barrier). After placing the prosthesis in the appropriate position (recess in front, suburethral), urinary flow (Foley® urethral catheter), vital signs, and blood loss were assessed, and finally, the prosthesis was fixed in place using fastening tapes or a belt. The bladder catheter was removed after 2 days, spontaneous micturition was assessed, and the patient was eventually discharged from the hospital. Then, 10–12 days later, the prosthesis was removed and replaced with the silicone-covered version. The second device was self-placed and worn daily during 6 months of follow-up and until repeated sexual intercourse occurred for a decreasing number of hours (from 20 h/day at the beginning to 6–8 h/night after 4 months).

Outcomes

A) Primary endpoint: to achieve the formation of a satisfactory vagina in terms of appearance, function, and sensation without relevant additional morbidity. B) Secondary endpoints: 1) surgical duration, bleeding, and complications; 2) hospitalization period; 3) neovaginal length, culture, and epithelization (Schiller test and biopsy); and 4) time lapse of and satisfaction with sexual intercourse (Rosen's Female Sexual Function Index [FSFI] [18]).

Safety and adverse effects

Adverse effects were defined as the presence of A) stenosis due to neovaginal wall retraction, B) neovaginal fundus granulomas, C) recto-vaginal or bladder-urethra-vaginal fistulae, and D) necrosis due to compression of the urethral wall. In this study, patients with a positive

vaginal culture for *Pseudomonas aeruginosa* were also included and analysed, although there were no signs of clinical infection, and additional cultures were performed after the clinical study on used and unused prostheses.

Statistical analysis

Sample size: Due to the low incidence of this pathology, we intended to conduct a pilot study recruiting 8 patients, with an inclusion period from May to November 2017 and a follow-up period of an additional 6 months; however, only 7 patients were recruited within the authorized period. Statistical study: All data were introduced and analysed using SPSS version 25.0 (IBM, Madrid, Spain). As the number of cases was low, the main qualitative and quantitative variables were directly included in the tables, although several data are also expressed as percentages, means \pm standard deviations (SDs), and 95% confidence intervals (CIs), if applicable.

Results

Seven patients with vaginal agenesis were ultimately included during the recruitment period between May and November 2017. Of these patients, 6 had been diagnosed with MRKH (or Rokitansky) syndrome, and 1 patient was confirmed to have Morris syndrome. The hormonal profile of the 6 MRKH cases was as follows: FSH, 5.6 ± 2.8 mUI/mL; LH, 11.6 ± 14.4 mUI/mL; oestradiol, 73.4 ± 33.5 pg/mL; TSH, 2.3 ± 1.2 μ UI/mL; PRL, 25 ± 13.3 ng/mL; and testosterone, 0.4 ± 0.23 ng/mL.

The age, diagnostic profile, and clinical characteristics of the patients are shown in Table 1. Patients c3 and c4

Table 1 Patient profiles

| Case | Hospital | Age (range) | Diagnosis | Other anomalies | Karyotype | Urological anomalies | Uterus/ ovaries | Weight (kg) | Height (cm) | BMI (kg/m ²) |
|------|----------|-------------|-----------------|---|--|---|--------------------------|-------------|-------------|--------------------------|
| C1 | H1 | < 18 | MRKH syndrome | Umbilical hernia | – | No | Absent/both normal | 50 | 157 | 20 |
| C2 | H1 | (18–21) | MRKH syndrome | – | 46XX | No | Absent/both normal | 51 | 165 | 18.2 |
| C3 | H2 | (22–25) | MRKH syndrome | Scoliosis (op), hypoplasia MR | 46XX | No | Rudimentary/ both normal | 51 | 160 | 19.9 |
| C4 | H2 | (> 25) | MRKH syndrome | Congenital anomalies, “cat eye syndrome” | 47XX + mar [18], partial trisomy 22q11.2 in mosaic | Reflux VU (op), normal kidneys | Absent/both normal | 60.1 | 161 | 23.2 |
| C5 | H1 | (18–21) | MRKH syndrome | Renal hypoplasia | 46XX | Right renal hypoplasia, previous left nephrectomy and kidney transplant | Absent/both normal | 63.3 | 154 | 26.8 |
| C6 | H1 | (18–21) | Morris syndrome | Gonadectomy in childhood, Tietze syndrome | 46XY | No | Absent/both absent | 74 | 171 | 25 |
| C7 | H1 | (18–21) | MRKH syndrome | Scoliosis, low back pain | 46XX | No | Absent/both normal | 58.2 | 155 | 24.3 |

H1 University and Polyclinic Hospital “La Fe” in Valencia, H2 University Hospital “Virgen de la Arrixaca” in Murcia; MRKH Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser; BMI body mass index, Op operation, MR magnetic resonance, VU vesico-ureteral

were operated on at the University Hospital “Virgen de la Arrixaca” (H2) in Murcia, whereas the other 5 patients were operated on at the University and Polyclinic Hospital “La Fe” (H1) in Valencia. All patients were examined, operated on, and evaluated following the protocol (with some variations as decided by the researcher in the intervention hospital); however, patient c6 with Morris syndrome and previous psychological instability refused the use of the silicone-covered maintenance device and refused to participate in the study in the second month. In the 6 patients with Rokitansky syndrome (86%), the primary endpoint was achieved, although only 2 of them (28%) had repeated and satisfactory sexual relations during the period of study. The other 4 did not have a sexual partner at that time. The mean age was 21 ± 3.3 (95% CI 17.9–24.1) years but varied between 19.2 ± 1.4 years (H1) and 25.5 ± 0.7 years (H2).

The surgery duration, complications, number of hospitalization days, Schiller test results, neovaginal length, culture results, and eventual sexual intercourse results are presented in Table 2. The duration of the intervention in the 7 patients was 49.3 ± 6.1 (95% CI 43.7–54.9) min (51 ± 5 min in H1 and 45 ± 7 min in H2). The length of hospital admission (7.4 ± 6.6 days, 95% CI 1.3–13.5 days) varied depending on the hospital (9.6 ± 6.7 days in H1 versus only 2 ± 0 days in H2). The mean neovaginal length at 1 and 4 months was 9 ± 1.4 (95% CI 7.6–10.2) cm and 8.7 ± 1.6 (95% CI 7–10.4) cm, respectively, remaining similar at the 6-month follow-up (8.5 ± 0.8 CI 7.6–9.4). Figure 2 shows some images of the sequence of observations in the studied cases. However, it is remarkable that the evolution and results differed

between the 2 hospitals where the patients attended, as follows:

- Patients c1 and c2 were operated on in H1. In patient c1, due to postoperative discomfort, epidural anaesthesia was maintained, and the patient remained hospitalized until the 5th day. In patient c2, slight bleeding occurred during surgery, and postoperatively, the patient developed a pelvic haematoma and remained hospitalized for 14 days. Both patients experienced difficulties with the introduction of the silicone-covered maintenance prosthesis upon the first attempt; thus, they were given a thinner model that was later changed to the standard-sized version. In both patients, the cultures were repeatedly positive for *P. aeruginosa*. At 2 and 3 months, patched areas were observed in the Schiller test, and fundal granulomas were detected. The requirement of daily prosthesis replacement was not completely fulfilled, but at 6 months, the Schiller test was positive in both patients, and patient c1 maintained repeated and satisfactory sexual intercourse, with FSFI = 31.8 (max 36, normal mean values 27.5 ± 5.6 in [18]).

- Patients c3 and c4 attended and were operated on in H2, and they were discharged from the hospital on the 2nd day. One month after surgery, both neovaginas had a good appearance, the cultures were negative, and the Schiller test was completely positive. Patient c4 began regular sexual intercourse during the 4th month with mild dyspareunia but with a good FSFI at 6 months (32.1/36). Vaginal biopsies showed adequate keratinization and epidermization in both patients (see Fig. 3).

- Patients c5, c6, and c7 were operated on in H1. Patient c5 had moderate blood loss during the intervention

Table 2 Post-surgical follow-up

| Case | Hospital | Date of surgery | Duration (min) | Complications | Length of admission (days) | Change of prosthesis and culture | Evaluation at 1 month | | | Evaluation at 3-4 months | | | Evaluation at 6 months | | | | |
|------|----------|-----------------|----------------|--|----------------------------|--|-------------------------------|---------|-------------------------|--|---------|---|------------------------|---------|---------|--------------------------------|---|
| | | | | | | | Sc T | VI (cm) | Cu (cm) | Sc T | VI (cm) | Cu (cm) | Sc T | VI (cm) | Cu (cm) | | |
| C1 | H1 | June-2017 | 50 | Postoperative discomfort, epidural analgesia | 5 | D12, smaller prosthesis, PA | - | 9 | PA | At 3 months: areas (+), granulomas | 9 | At 3 months: PA | (+) | 8 | - | Yes, FSFI = 31,8 | |
| C2 | H1 | June-2017 | 50 | Bleeding, pelvic haematoma | 14 | D12, haematoma in resolution, smaller prosthesis | - | 8 | PA | At 3 months: weak iodine areas, granulomas | 11 | PA, granulomas | (+/-), Granulomas | 8 | PA | No | |
| C3 | H2 | October-2017 | 40 | No | 2 | D12 | (+) | 10 | (-) | (+) | 8 | (-) | (+) | 8 | - | No | |
| C4 | H2 | October-2017 | 50 | No | 2 | D12 | (+) | 11 | (-) | (+) | 10 | (-) | (+) | 10 | - | Yes, repeated and satisfactory | |
| C5 | H1 | Nov-2017 | 60 | Moderate blood loss | 3 | D12, smaller prosthesis (25 mm) | - | 9 | PA | (+) iodine areas, polyp | 8.5 | PA, biopsy: inflammatory granulation tissue | (+) | 8 | - | No | |
| C6 | H1 | Nov-2017 | 45 | Postoperative denial | 19 | D12, smaller prosthesis 25 mm | Left the study, no prosthesis | 6.5 | <i>Escherichia coli</i> | - | - | - | - | - | - | - | - |
| C7 | H1 | Nov-2017 | 50 | No | 7 | D12, smaller prosthesis (25 mm) | - | 9 | - | (+) iodine areas, exeresis of granulomas | 9 | PA | (+), Granulomas | 9 | - | No | |

Sc T Schiller test, VI neovaginal length, Cu vaginal cultures, Ic intercourse, D day; PA *Pseudomonas aeruginosa*, FSFI Female Sexual Function Index

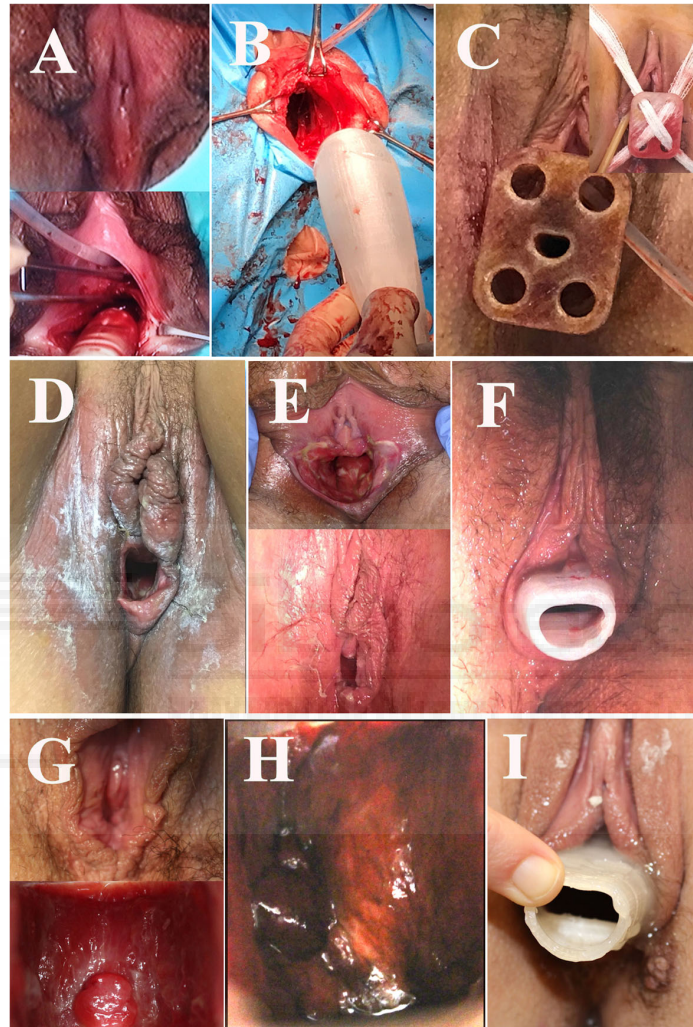
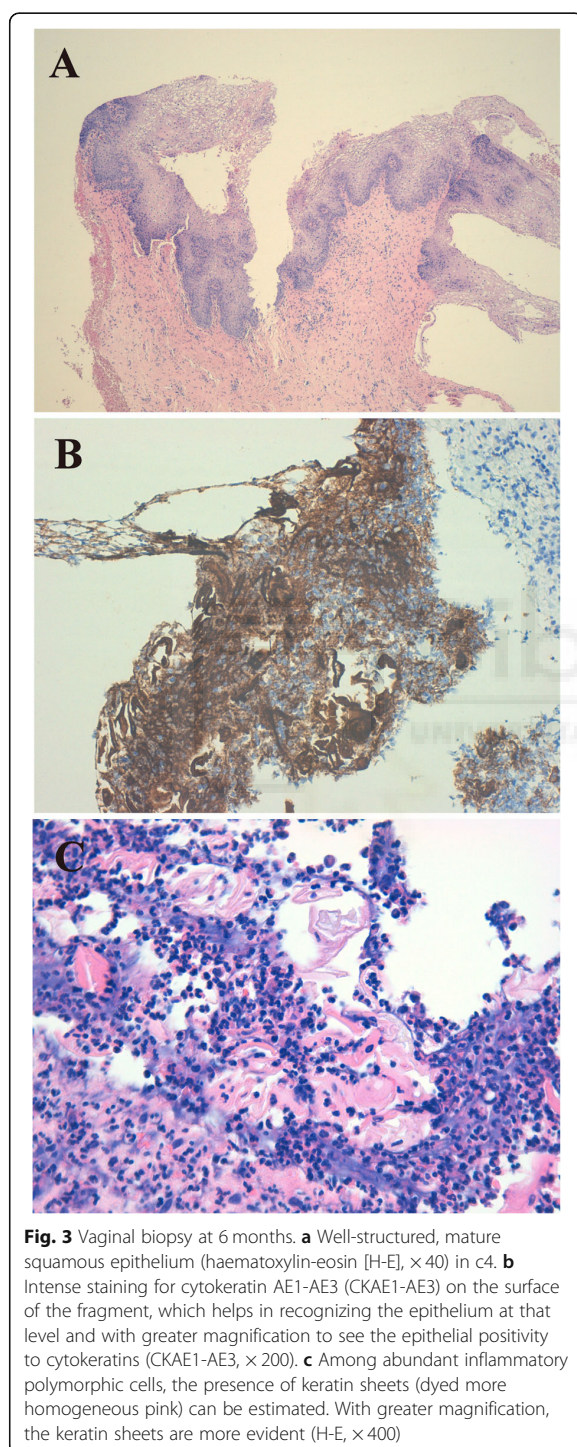


Fig. 2 Images of the sequence of observations in the studied cases. **a** Before and at the start of the operation in c5. **b** Introduction of the Interceed®-covered prosthesis in c2. **c** Prosthesis introduced in c3 with the adapted fixation plate and cross bandages for prosthesis support. **d**. After extracting the surgical prosthesis at 12 days in c7. **e** State and extraction of the surgical prosthesis at 12 days in c5. **f** With the silicone prosthesis after the change at 12 days in c1. **g** State and Schiller's test at 3.5 months in c3. **h** Schiller's test at 3.5 months in c4. **i** With the silicone prosthesis at 3.5 months in c3

but was discharged after 3 days, whereas patient c6 adopted a negative attitude postoperatively and remained hospitalized for 19 days. All patients had difficulties with the introduction of the silicone-covered maintenance prosthesis upon the first attempt; thus, they were given a thinner model that was later changed to the standard-sized version. However, the requirement of daily prosthesis replacement was not completely fulfilled. In patients c5 and c7, the cultures were positive for *P. aeruginosa*, the Schiller test showed patched areas, and fundal granulomas were present requiring subsequent exeresis. Patient c6 dropped out of the study. None of

these patients had sexual intercourse during the 6-month follow-up period.

The results of the aerobic cultures taken from the prostheses, as an additional post-clinical study evaluation, are presented in Table 3. Cultures of both unused PACIENA prosthesis® versions showed growth of standard skin flora bacteria (coagulase-negative *Staphylococcus*). In the prosthesis culture of patient c4, after use, enteral flora were detected. However, the cultures of both used prostheses from patients c2 and c7 presented abundant *P. aeruginosa* that continued to be detected after liquid sterilization methods.



Discussion

Our study shows that neovaginal formation and epidermization with the performance of vaginoplasty following McIndoe's technique without the use of skin grafts and

with the use of a PLA prosthesis, covered with Interceed[®], as an intraneovaginal mould can be achieved with good anatomic and functional results, especially if other adverse effects (such as hospital bacterial colonization) can be alleviated. In this sense, the use of the PACIENA prosthesis[®] has not been associated with any complications.

The great simplicity of the operation owing to the avoidance of skin grafting and related surgery, the shortened hospital stay and the good anatomical and functional results in patients who adequately maintain the use of the silicone-covered prosthesis suggest that our vaginoplasty method using the PACIENA prosthesis may be recommended for neovaginal creation in patients with vaginal agenesis.

The well-established techniques used for vaginoplasty include grafting with split-thickness skin [1–4], peritoneum [19], bowel, free jejunal autograft, ileum [20], or sigmoid colon [21]. The Vecchietti technique has been used as a less-invasive approach to surgical vaginoplasty or as modified technique of Brucker, Rall, and Wallwiener [5, 6] using vagino-abdominal blunt perforation without vesicorectal tunnelling. Other less-invasive methods have been proposed, including Creatsas vaginoplasty (modified Williams method) [22], the labial and vestibular flap method [23], and the use of a small graft of perineal skin at the introitus to line the distal posterior aspect of the newly created vagina [24, 25]. In gender reassignment surgery, the most commonly used method is penile inversion vaginoplasty with scrotal flaps [26], sometimes combined with autologous buccal mucosa free grafts [27]. However, several techniques have been attempted to cover (and epithelize) the newly formed vagina. Dhall [28] used a human amnion graft, whereas Zhang et al. [7] and Zhu et al. [29] used a biological mesh (tissue-engineered biomaterial graft). Other authors have used Interceed[®] [8], or the placement of this mesh between the stent and a skin graft (meshed) and thus reducing the size of the graft, while maintaining good results related to neovaginal epithelization [30].

Nevertheless, all these techniques involve dissecting the vesicorectal space and inserting a stent into the neovagina to help the adherence of the graft or to maintain patency. For such purposes, some authors have proposed the use of a silicone mould of different dimensions or even a customized mould [31, 32]. Other authors used stents of different materials (foam rubber, wood, plastic, glass, Teflon, Dexon, vacuum expandable condom, a simple syringe or a polyethylene bag [7, 30, 33–36]), many of which are not anatomically designed. These stents are usually handmade, using weighty and strong materials, and can produce bedsores on the recto-vaginal septum or necrosis on the urethra and hypospadias. Therefore, the stent or neovaginal mould might be important for achieving good anatomical and functional results.

Table 3 Additional post-clinical study microbiological studies

| Studied prosthesis | Results of aerobic culture | Repeated cultivation after Instrunet® 30 min |
|-------------------------------------|--|--|
| Unused surgical prosthesis | Habitual flora of the skin (St.c.n) | – |
| Unused silicone prosthesis | Habitual flora of the skin (St.c.n) | – |
| Silicone prosthesis used in c4 (H2) | Enteric flora, no <i>P. aeruginosa</i> | – |
| Silicone prosthesis used in c2 (H1) | <i>P. aeruginosa</i> | <i>P. aeruginosa</i> |
| Silicone prosthesis used in c7 (H1) | <i>P. aeruginosa</i> | <i>P. aeruginosa</i> |

P. Pseudomonas, St.c.n coagulase-negative *Staphylococcus*

The shape and dimensions of the PACIENA prosthesis® are adapted to the normal vagina, and it is made of PLA, which is a biocompatible material used in several biomedical applications and whose effect on tissue growth has been reported in different scenarios [14–17, 37–39]. For example, Sharma et al. [17] developed a skin substrate made of PLA scaffold with minced skin grafts; skin cells were shown to migrate along the fibres of the scaffold, new collagen was formed, and epithelial and stromal cells were confirmed by immunohistochemistry and scanning electron microscopy [17].

In our pilot study, we used an Interceed® mesh to cover the PLA prosthesis as a barrier to prevent the adhesion of the newly created neovaginal tissue to the prosthesis and that has to be removed after several days. As a result, it might have been the combination of the geometry of the prosthesis, the anatomical design, the manufacturing of the PLA, and the Interceed® covering that has led to satisfactory results avoiding the need for skin grafts. In addition, the design and shape of the prosthesis (wider in the fundus with a decreasing diameter at the bottom end) allow self-support by the perineal muscles without needing to use other fastening aids or suturing of the labia.

Therefore, if a prosthesis has the adequate dimensions and the basic and novel features of the PACIENA prosthesis®, then good anatomical and functional results and adequate epidermization can be expected, similar to what occurs in normal vaginal embryology from the urogenital sinus [40], which in an adult woman is the vaginal introitus.

Clinical relevance

The following aspects suggest that this technique could be the most suitable method for vaginoplasty in the congenital absence of a vagina and in other situations, including gender reassignment surgery, ablation, or surgery for an acquired pathology (synechiae): a simple technique requiring only the dissection and opening of the vesicorectal space, making the procedure minimally invasive; the absence of complications related to skin grafting or to the use of a hard and heavy prosthesis; and the anatomical design of the PLA prosthesis using

3D technology, with a material composition that favours tissue growth.

Study limitations and unexpected findings

This pilot study was designed and authorized to recruit 8 patients for evaluation over 6 months (with an additional 6 months of follow-up); however, only 7 patients could be included. Only 6 patients (all with Rokitansky syndrome) completed the 6-month use of the prosthesis and the follow-up. All patients treated in H1 were positive for *P. aeruginosa*, which could have induced inflammation and granulomas as well as worsened the results. Some influence of age, psychological preparation before surgery, or surgical technique might also be present.

Conclusions

Good anatomical and likely good functional results can be achieved with the PACIENA prosthesis® for neovaginal creation (vaginoplasty) following a modification of McIndoe's technique to avoid skin grafting. However, a good surgical technique and haemostasis, postoperative support, and the prevention of bacterial colonization are also important. Moreover, adequate patient selection with appropriate education, prosthesis self-replacement recommendations, and psychological support before and after surgery also seem fundamental.

Abbreviations

3D: 3-dimensional printing technology; CAIS: Complete androgenic insensibility syndrome (or Morris syndrome); FSFI: Female Sexual Function Index; H1: University and Polyclinic Hospital "La Fe" in Valencia; H2: University Hospital "Virgen de la Arrixaca" in Murcia; MRKH: Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (or Rokitansky) syndrome; PLA: Poly-Lactic Acid

Acknowledgements

To all hospitals and researches of the same participants in the project: HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA (Prof. Antonio Cano Sánchez, Dr. Víctor Martín González, Dr. Lorenzo Abad de Velasco); HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SAN JUAN (Prof. Fco. Quereda Seguí, Dra. Maribel Ación Sánchez); HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE (Dr. Juan Carlos Martínez Escoriza, Dr. José Antonio López Fernández, Dra. Asunción Quijada Cazorla); HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA ARRIXACA DE MURCIA (Dra. Marisa Sánchez Ferrer, Prof. Anibal Nieto, Dr. F. Machado); INSTITUTO DE GINECOLOGÍA "PROF P. ACIÓN ALVAREZ S.L." (Dra. Maribel Ación Sánchez, Prof. Pedro Ación Alvarez); HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE DE VALENCIA (Dr. Francisco J. Nohales Alfonso); HOSPITALES UNIVERSITARIOS DE TORREVEJIA Y VINALOPÓ DE ELCHE (Dr. Eduardo Cazorla Amorós); HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLON (Dr. Antoni Lluca Abella). To the researches of the Department of Mechanical Engineering and Energy, Miguel Hernández University, Campus of Elche that manufactured and

supplied the prostheses: Prof. Miguel Sánchez-Lozano, Prof. Miguel-Angel Oliva-Meyer, Javier Martínez-García and Clara Gómez Jerez. To Dr. M.A. Torroba-Caron (Anatomía Patológica, HUVA, Murcia) for the histopathological studies and microphotographies of the cases c3 and c4. To Dr. V. Ortiz de la Tabla (Microbiología, San Juan University Hospital, Alicante) for the microbiological cultures analysed posttrial. To FISABIO (Estibaliz López) and OTRI-UMH (Begoña García Jaén).

Authors' contributions

PA was the Promoter of the "PACIENA" study, designed the study, coordinated the clinical research with the sanitary product, and wrote and reviewed the manuscript. FN recruited patients from the University Hospital and Polyclinic "La Fe" of Valencia, performed the surgery and follow-up of patients, and reviewed the manuscript. MLSF recruited patients from the University Hospital "Virgen de la Arrixaca" in Murcia, performed the surgery and follow-up of patients, and reviewed the manuscript. MSL directed the manufacture and supply of the sanitary product (PACIENA prosthesis) and reviewed the manuscript. VNL participated in the revision of the cases and in the introduction of data in SPSS, helped with the bibliographic search, and reviewed the manuscript. MA was the Monitor of the clinical study "PACIENA," participated in the revision of the cases, helped with the bibliographic search, and wrote and reviewed the manuscript. PA had full access to all study data and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

Not applicable.

Funding

"Ayuda a la transferencia tecnológica 2017, UMH"; and "Ayuda para el desarrollo de proyectos de innovación y transferencia tecnológica, convocatoria 2018, FISABIO". Role of the funding source: "The funder of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report".

Availability of data and materials

PA had full access to all study data and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. Statement of prior presentation or publications and/or abstract/poster presentation: No prior presentation, including the cases reported. Yes on prosthesis, References 11–13.

Ethics approval and consent to participate

Institutional review board approval: This clinical study was approved by the Ethical Clinical Investigation Committee of San Juan University Hospital on September 27, 2016 to be conducted in the participating centers; and it was authorized by the Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS) on April 24, 2017 (exp. no. 585/16/EC), to be carried out in the following hospitals: Hospital Clínico de Valencia, Hospital Universitario "La Fe" (Valencia), Hospital General Universitario de Castellón, Hospital Universitario de San Juan (San Juan de Alicante), Hospital General Universitario (Alicante), Instituto de Ginecología "Prof P. Ación Álvarez", Hospital Universitario de Torrevieja (Alicante), Hospital Universitario del Vinalopó (Elche), and Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca" (Murcia). All participating patients (or their parent) signed the informed consent to participate in the study.

Consent for publication

All participating patients (or their parent) signed the informed consent to participate in the study as well as their data and images (without personal identification) being used for diagnostic and scientific publication purposes.

Competing interests

The authors declare that they have no competing financial interests.

Author details

¹Obstetrics and Gynecologic Service, San Juan University Hospital and Department/Division of Gynecology, Miguel Hernández University, Campus of San Juan, San Juan, 03550 Alicante, Spain. ²Obstetrics and Gynecology Service, "La Fe" University Hospital, 46009 Valencia, Spain. ³Obstetrics and Gynecology Service, "Virgen de la Arrixaca" University Hospital and Institute

for Biomedical Research of Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia, Spain. ⁴Department of Mechanical Engineering and Energy, Miguel Hernández University, Campus of Elche, 03202 Elche, Alicante, Spain. ⁵Present Address: Obstetrics and Gynecologic Service, Elda General Hospital, 03600 Elda, Alicante, Spain.

Received: 30 April 2019 Accepted: 7 November 2019

Published online: 26 November 2019

References

- McIndoe A. The treatment of congenital absence and obliterative conditions of the vagina. *Br J Plast Surg.* 1950;2:254–67.
- García J, Jones HW. The split thickness graft technic for vaginal agenesis. *Obstet Gynecol.* 1977;49:328–32.
- Klinge CJ, Gebhart JB, Croak AJ, DiMarco CS, Lesnick TG, Lee RA. McIndoe procedure for vaginal agenesis: long-term outcome and effect on quality of life. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:1569–73.
- Karapinar OS, Özkan M, Okyay AG, Şahin H, Dolapçıoğlu KS. Evaluation of vaginal agenesis treated with the modified McIndoe technique: a retrospective study. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;17:101–5.
- Brucker SY, Gegusch M, Zubke W, Rall K, Gauwerky JF, Wallwiener D. Neovagina creation in vaginal agenesis: development of a new laparoscopic Vecchietti-based procedure and optimized instruments in a prospective comparative interventional study in 101 patients. *Fertil Steril.* 2008;90:1940–52.
- Rall K, Schickner MC, Barresi G, Schönfisch B, Wallwiener M, Wallwiener CW, Wallwiener D, Brucker SY. Laparoscopically assisted neovaginoplasty in vaginal agenesis: a long-term outcome study in 240 patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27:379–85.
- Zhang X, Liu Z, Yang Y, Yao Y, Tao Y. The clinical outcomes of vaginoplasty using tissue-engineered biomaterial mesh in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Int J Surg.* 2017;44:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.jisu.2017.06.026>.
- Inagaki M, Motoyama S, Laoag-Fernandez JB, Yasuda R, Maruo T. Two cases reports of less invasive surgery using Interceed (oxidized regenerated cellulose) absorbable adhesion barrier for vaginoplasty in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Int Surg.* 2009;94:48–53.
- Marzieh G, Soodabeh D, Narges I, Saghar SS, Sara E. Vaginal reconstruction using no grafts with evidence of squamous epithelialization in neovaginal vault: a simple approach. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37:195–201.
- Pulman KJ, Kives S, Jamieson MA. A case of vaginoplasty without grafting. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25:e17–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2011.10.003>.
- Acien P. On a New Neovaginal Prosthesis of PLA (Polylactic Acid). *Am J Pharm Pharmacoth.* 2016;3:16–9.
- Acien P, Ación M, Oliva-Meyer MA, Sánchez-Lozano M, Martínez-García J. McIndoe operation without skin graft: a new neovaginal prosthesis of Polylactic Acid (PLA). *Brit J Med Med Res.* 2016;18:1–7.
- Ación P, Sánchez-Lozano M, Oliva MA, Ación MI, Martínez-García J. A new model of prosthesis designed as mold to perform neovagina in patients with vaginal agenesis, Paper presented at: 2nd international meeting on MRKH syndrome. Poland: Varsav; 2016.
- Hart DR, Fabi SG, White WM, Fitzgerald R, Goldman MP. Current concepts in the use of PLLA: Clinical synergy noted with combined use of microfocussed ultrasound and poly-L-lactic acid on the face, neck, and décolletage. *Plast Reconstr Surg.* 2015;136(5 suppl):180–7s.
- Farah S, Anderson DG, Langer R. Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications. A comprehensive review. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;107:367–92. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.012>.
- Kim SS, Gwak SJ, Choi CY, Kim BS. Skin regeneration using keratinocytes and dermal fibroblasts cultured on biodegradable microspherical polymer scaffolds. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005;75:369–77.
- Sharma K, Bullock A, Ralston D, MacNeil S. Development of a one-step approach for the reconstruction of full thickness skin defects using minced split thickness skin grafts and biodegradable synthetic scaffolds as a dermal substitute. *Burns.* 2014;40:957–65. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.09.026>.
- Blümel JE, Binfa L, Cataldo P, Carrasco A, Izaguirre H, Sarrá S. Índice de función sexual femenina: un test para evaluar la sexualidad de la mujer. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2004;69:118–25.
- Fedele L, Frontino G, Restelli E, Ciappina N, Motta F, Bianchi S. Creation of a neovagina by Davydov's laparoscopic modified technique in patients with Rokitansky syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:33.e1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.08.035>.

20. van der Sluis WB, Pavan N, Liguori G, Bucci S, Bizic MR, Kojovic V, et al. Ileal vaginoplasty as vaginal reconstruction in transgender women and patients with disorders of sex development: an international, multicentre, retrospective study on surgical characteristics and outcomes. *BJU Int*. 2018; 121:952–8. <https://doi.org/10.1111/bju.14155>.
21. Yang B, Wang N, Zhang S, Wang M. Vaginal reconstruction with sigmoid colon in patients with congenital absence of vagina and menses retention: a report of treatment experience in 22 young women. *Int Urogynecol J*. 2013;24:155–60.
22. Creatsas G, Deligeoroglou E, Christopoulos P. Creation of a neovagina after Creatsas modification of Williams vaginoplasty for the treatment of 200 patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*. 2010; 94:1848–52.
23. Moon HS, Koo J, Lee H, Joo BS. Simple neovaginoplasty using spontaneous regeneration ability of labial and vestibular flap in patients with Müllerian agenesis. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2017;6:173–7. <https://doi.org/10.1016/j.gmit.2017.06.004>.
24. Schätz T, Huber J, Wenzl R. Creation of a neovagina according to Wharton-Sheares-George in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*. 2005;83:437–11.
25. Walch K, Kowarik E, Leithner K, Schätz T, Dörfler D, Wenzl R. Functional and anatomic results after creation of a neovagina according to Wharton-Sheares-George in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome-long-term follow-up. *Fertil Steril*. 2011;96:492–7.
26. Saylor L, Bernard S, Vinaja X, Loukas M, Schober J. Anatomy of genital reaffirmation surgery (male-to-female): Vaginoplasty using penile skin graft with scrotal flaps. *Clin Anat*. 2018;31:140–4. <https://doi.org/10.1002/ca.23015>.
27. Wei SY, Li FY, Li Q, Li SK, Zhou CD, Zhou Y, et al. Autologous Buccal mucosa free graft combined with posterior scrotal flap transfer for vaginoplasty in male-to-female transsexuals: a pilot study. *Aesthet Plast Surg*. 2018;42:188–96. <https://doi.org/10.1007/s00266-017-0977-x>.
28. Dhall K. Amnion graft for treatment of congenital absence of the vagina. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984;91:279–82.
29. Zhu L, Zhou H, Sun Z, Lou W, Lang J. Anatomic and sexual outcomes after vaginoplasty using tissue-engineered biomaterial graft in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a new minimally invasive and effective surgery. *J Sex Med*. 2013;10:1652–8. <https://doi.org/10.1111/jsm.12143>.
30. Acién P. Malformaciones del aparato genital femenino (Cap.18; Fig 18.89) in *Tratado de Obstetricia y Ginecología: Ginecología*. Ediciones Molloy, ISBN: 84-609-0564-0, Alicante, 2004:691–739.
31. Rathee M, Boora P, Kundu R. Custom fabricated acrylic vaginal stent as an adjunct to surgical creation of neovagina for a young female with isolated vaginal agenesis. *J Hum Reprod Sci*. 2014;7:272–5. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.147496>.
32. Kamalakannan J, Murthy V, Kularashmi BS, Jajoo K. Customized Silicone Vaginal Stent. *J Obstet Gynaecol India*. 2015;65:281–3. <https://doi.org/10.1007/s13224-015-0734-5>.
33. Coskun A, Coban YK, Vardar MA, Dalay AC. The use of a silicone-coated acrylic vaginal stent in McIndoe vaginoplasty and review of the literature concerning silicone-based vaginal stents: a case report. *BMC Surg*. 2007;10(7):13.
34. Bhatena HM. The vacuum expandable condom mold for reconstruction of vagina. *Plast Reconstr Surg*. 2006;115:973.
35. Ellabban MG. The use of a simple syringe as a stent for McIndoe vaginal reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114:622–3.
36. Ozek C, Gurler T, Alper M, Gundogan H, Bilkay U, Songur E, et al. Modified McIndoe procedure for vaginal agenesis. *Ann Plast Surg*. 1999;43:393–6.
37. Pawar RP, Tekale SU, Shisodia SU, Totre JT, Domb AJ. Biomedical applications of poly (lactic acid). *Recent Patents Regen Med*. 2014;4:40–51.
38. Tyler B, Gullotti D, Mangraviti A, Utsuki T, Brem H. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;107:163–75. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.018>.
39. Saini P, Arora M, Kumar MNVR. Poly (lactic acid) blends in biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;107:47–59. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.06.014>.
40. Acién P, Acién MI. Malformations of the female genital tract and embryological bases. *Curr Women's Health Rev*. 2007;3:248–88.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Anexo B

Artículo Journal of Clinical Medicine 2020

Special Issue:

Female Genital Malformations: Diagnosis, Surgical Treatment and Their Impact on Fertility

Classical McIndoe Technique Versus the McIndoe Technique with a Neovaginal PACIENA Prosthesis[®] and No Skin Graft.

Estudio observacional, retrospectivo, comparando los resultados de los casos del ensayo clínico PACIENA que incluyó 7 pacientes con agenesia vaginal intervenidas según la técnica de McIndoe modificada sin injerto de piel empleando la prótesis neovaginal de PLA (prótesis PACIENA[®]) con los resultados de un grupo control histórico que incluyó 9 pacientes intervenidas en el Hospital Universitario de San Juan según la técnica clásica.

La modificación de la técnica de McIndoe utilizando la prótesis neovaginal PACIENA[®] es favorable, obteniendo buenos resultados clínicos con menor tiempo quirúrgico y de ingreso hospitalario.

Registros de impacto a fecha 15/7/2024:

- Citas: 6
- Lecturas: 1600

Article

Classical McIndoe Technique Versus the McIndoe Technique with a Neovaginal PACIENA Prosthesis[®] and No Skin Graft

Victoria Navarro ¹, Maria Isabel Acién ^{2,3,*} and Pedro Acién ³

¹ Obstetrics and Gynecology Service, Elda University Hospital, 03600 Elda, Alicante, Spain; victoria.nl@coma.es

² Obstetrics and Gynecology Service, San Juan University Hospital, 03550 San Juan, Alicante, Spain

³ Department/Division of Gynecology, Miguel Hernández University, Campus of San Juan, 03550 San Juan, Alicante, Spain; acien@umh.es

* Correspondence: macien@umh.es; Tel.: +34-96-591-9272

Received: 8 October 2020; Accepted: 10 November 2020; Published: 13 November 2020



Abstract: An observational, retrospective study was completed to compare the results of the PACIENA clinical trial (using the modified McIndoe technique) with a historical control group of nine patients who were operated on at San Juan University Hospital (1992–2015) using the classic technique. The PACIENA clinical trial included seven patients with vaginal agenesis who were operated on at two reference sites (May 2017–May 2018) using a neovaginal poly(lactic acid) (PLA) prosthesis (PACIENA[®] prosthesis) and avoiding the use of a skin graft. The results illustrate a reduction in the length of surgery, 86.43 ± 4.75 min in the group with no skin graft compared to 155.56 ± 28.44 in the control group ($p < 0.05$); and reduction in the length of hospitalization time. Differences were also registered in the length of the neovagina, the average being 8.93 ± 1.42 cm for cases and 6.56 ± 1.13 cm for controls, with no differences in neovaginal epithelialization times or in the satisfaction of sexual relations occurring between groups. The modification of the classical McIndoe technique using the neovaginal PACIENA[®] prosthesis appears to be successful, obtaining good clinical results with shorter surgery and hospitalization times.

Keywords: vaginal agenesis; vaginoplasty; neovaginal prosthesis; Rokitansky syndrome; PACIENA[®] prosthesis; modified McIndoe technique

1. Introduction

Vaginal agenesis is a type of genital malformation that can be seen in individuals with Rokitansky syndrome (1 in 4500–5000 women) [1], Morris syndrome (1 in 64,000 women), MURCS association (Müllerian duct aplasia, renal aplasia and cervicothoracic somite dysplasia; 1 in 50,000 women), among other syndromes. Several surgical techniques are used to correct vaginal agenesis, with the McIndoe technique being the most common [2].

Acién et al. [3] published a pilot study in which the feasibility and clinical outcomes of vaginoplasty with no skin graft using a poly(lactic acid), or PLA, prosthesis (PACIENA[®]) and Interceed [4] were assessed. This was a prospective, multicenter study on a medical device (PACIENA[®] prosthesis) in which seven patients were operated on and there was 6 months of subsequent follow-ups, obtaining good anatomical and functional results. The basis for the results stem from the PACIENA[®] prosthesis, a vaginal device with an anatomical design allowing urethral protection, which together with its lightness reduces the risk of decubitus ulcers. Furthermore, the prosthesis is made of a biocompatible material with properties related to epithelial healing (PLA), eliminating the need for a skin graft.

The purpose of this paper is to compare the results of the aforementioned study with patients operated on using the classical McIndoe technique with a skin graft at the same site, in order to assess this modified surgical technique.

Study Objective

The objective of this study was to determine whether or not the modified McIndoe surgical technique with no skin graft using a neovaginal PLA prosthesis (PACIENA® prosthesis) facilitates surgery without scarring the donor area of the skin graft while reducing surgery and hospitalization times, registering good functional results and providing patient satisfaction when compared with historical cases who were operated on using the traditional technique.

2. Experimental Section

This was a comparative, observational, retrospective study that compared the results of the cases studied in the PACIENA clinical trial with a historical control group. The pilot clinical trial comprised 7 patients with vaginal agenesis (6 with Rokitansky syndrome and 1 with Morris syndrome) recruited between May 2017 and May 2018 who were operated on at two reference sites. The control group was composed of 9 patients who were operated on at San Juan University Hospital (from 1992 to 2015) using the classical McIndoe technique with the same team of surgeons.

2.1. Inclusion Criteria

For cases:

- Women diagnosed with vaginal agenesis due to Rokitansky syndrome or Morris syndrome wishing to undergo neovaginal surgery using the McIndoe technique.
- Adults of legal age and minors with parental authorization.
- A signed informed consent form.

For controls:

- Women diagnosed with vaginal agenesis who were operated on at San Juan University Hospital between 1992 and 2015 using the classical McIndoe technique.

2.2. Exclusion Criteria

For cases:

- Women suffering from any medical pathology (metabolic disease, coagulopathy, cardiovascular disease, respiratory disease, Crohn's disease, rectal disease) that contraindicates surgery or that may worsen the results of neovaginal surgery.
- Minors with no parental authorization.
- The existence of any previous reconstructive neovaginal surgery.

For controls:

- Any other kind of neovaginal surgery undergone other than the McIndoe technique.

2.3. Research Plan and Procedures

The data on the control patients were obtained by reviewing the patients' medical records subsequent to the approval of the San Juan University Hospital Clinical Research Ethics Committee (CEIC number 18/336, approved on 30 October, 2018), and these were registered in a data logbook. The data on the cases were obtained from the SPSS Statistics database created for the publication of the clinical trial.

A new SPSS database with cases and controls was created and this enabled us to compare the results of the two groups.

2.4. Outcomes

The main variable in the study was whether or not this surgical procedure really is simpler with improved surgery and hospitalization times, good functional results and patient satisfaction. As such, we analyzed the length of surgery (the length of the intervention starting from the induction of anesthesia) in addition to other parameters in both groups that complemented the main variable, these being:

- The age of the patient at the time of surgery.
- The age of the patient at the time of diagnosis.
- Occurrence of hemorrhage during surgery.
- Occurrence of other incidents during surgery.
- The length of time spent at the hospital.
- The appearance of the neovagina in the speculum assessment (month 1, months 2–4, months 6–12).
- The patient's symptoms in two periods (months 1–4, months 6–12).
 - Pain from the placement of the prosthesis.
 - Continuous pelvic pain.
 - Foul-smelling discharge.
 - Fever.
- Length of the neovagina at months 1–2.
- The need to change to a smaller maintenance dilator.
- Adequate epithelialization of the vagina.
- The time elapsed until beginning sexual relations.
- Satisfactory sexual relations (at month 4 and month 6).

2.5. Statistical Analysis

The statistical analysis was conducted using the SPSS Statistics package, version 25 (IBM, Spain).

A descriptive statistical analysis was conducted using non-parametric tests. Contingency tables and a comparison of proportions were used to determine frequencies and the distribution with qualitative variables. Chi-squared, Kruskal–Wallis and Mann–Whitney U correlation tests were used to compare groups and parameters in the different follow-up procedures.

We conducted non-parametric tests on paired data as a means of comparing the values obtained in each review (months) for quantitative or numerical variables. The Wilcoxon test and the McNemar test were used for dichotomous variables.

A statistically significant difference was included when the *p*-value was <0.05 in all statistical tests.

3. Results

Table 1 shows the age of the patient at the time of diagnosis and at the time of surgery, the length of surgery, the time spent in hospital and the length of the neovagina 1–2 months after surgery.

There were no statistically significant differences in the age of the patients at the time of diagnosis and at the time of surgery between the two groups.

The average length of surgery was 86.43 ± 4.75 (95% CI 82.03–90.83) minutes for the case group and 155.56 ± 28.44 (95% CI 133.69–177.42) minutes for the control group, the difference being statistically significant ($p < 0.05$). In addition, the box diagram (Figure 1) illustrates that the length of most of the surgical procedures in the case group was below average, while it was above average for patients in the control group.

With regard to the length of hospitalization after surgery (Figure 2), the case group registered an average of 7.43 ± 6.6 (95% CI 1.32–13.54) days, while the average length for the control group was 13.44 ± 5.1 (95% CI 9.52–17.37) days. The case group registered an abnormally large interval due to the fact that the patient with Morris syndrome, who subsequently dropped out of the study, spent a long

time in the hospital. For this reason, after eliminating this patient from the database, we obtained an even lower average hospitalization time for the case group, 5.50 ± 4.5 (95% CI 0.68–10.32) days, and a statistically significant difference between both groups ($p = 0.012$).

Table 1. Patient data.

| Patient | Age at Diagnosis (Year) | Age at Surgery (Year) | Diagnosis | Duration (Minutes) | Time Spent in Hospital (Days) | Neovaginal Length (cm) |
|-----------|-------------------------|-----------------------|------------|--------------------|-------------------------------|------------------------|
| CASE 1 | 13 | 17 | Rokitansky | 85 | 5 | 9.0 |
| CASE 2 | 14 | 19 | Rokitansky | 90 | 14 | 8.0 |
| CASE 3 | 18 | 25 | Rokitansky | 80 | 2 | 10.0 |
| CASE 4 | 18 | 26 | Rokitansky | 80 | 2 | 11.0 |
| CASE 5 | 13 | 19 | Rokitansky | 90 | 3 | 9.0 |
| CASE 6 | 16 | 20 | Morris | 90 | 19 | 6.5 |
| CASE 7 | 16 | 21 | Rokitansky | 90 | 7 | 9.0 |
| CONTROL 1 | 15 | 16 | Rokitansky | 150 | 24 | 7.0 |
| CONTROL 2 | 17 | 18 | Rokitansky | 110 | 10 | 7.0 |
| CONTROL 3 | 16 | 20 | Rokitansky | 130 | 18 | 7.0 |
| CONTROL 4 | 16 | 25 | Rokitansky | 150 | 9 | 8.0 |
| CONTROL 5 | 16 | 19 | Rokitansky | 165 | 11 | 6.0 |
| CONTROL 6 | 16 | 21 | Rokitansky | 180 | 10 | 6.0 |
| CONTROL 7 | 16 | 18 | Rokitansky | 135 | 10 | 4.0 |
| CONTROL 8 | 17 | 17 | Rokitansky | 180 | 12 | 7.0 |
| CONTROL 9 | 14 | 14 | Rokitansky | 200 | 17 | 7.0 |

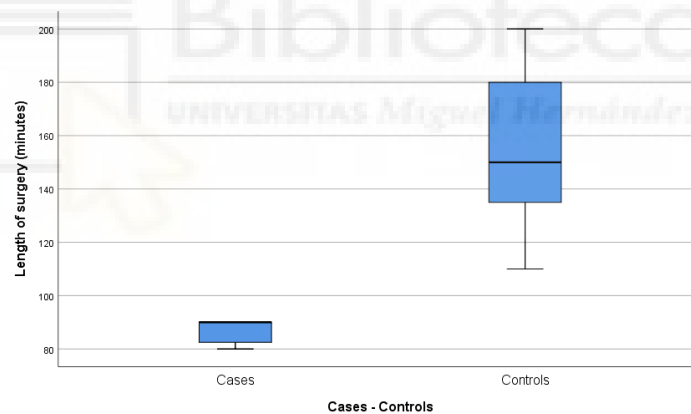


Figure 1. Length of surgery (minutes).

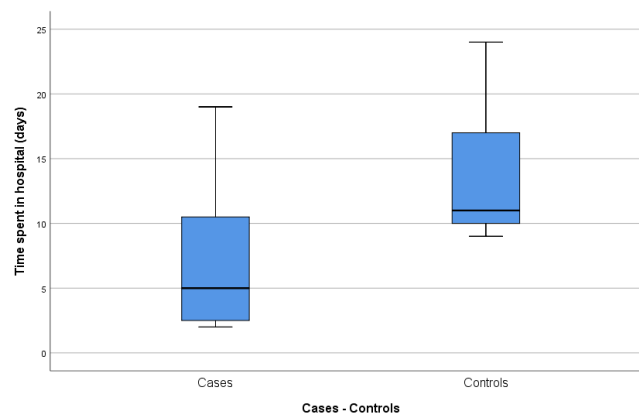


Figure 2. Time spent in the hospital (days).

No differences were found between groups in relation to the amount of bleeding during surgery or in the time that elapsed until the epithelialization of the neovagina. A greater neovaginal length was achieved at 1–2 months after surgery in patients who underwent surgery with no skin graft and a PACIENA® prosthesis, with an average of 8.93 ± 1.42 (95% CI 7.61–10.25) cm, compared with the control group, which registered an average of 6.56 ± 1.13 (95% CI 5.69–7.42) cm. Despite this statistically significant difference ($p = 0.005$) in vaginal length, there were no differences regarding the commencement of sexual relations, or with regard to whether or not the patients encountered any difficulty or dyspareunia during sexual relations, or if these relations were satisfactory.

With regard to the evolution of the neovagina through speculometry, an assessment of the presence of granulomas, infection and foul-smelling discharge was completed, in addition to determination of whether a good appearance was attained. The findings for both groups were grouped into month 1, months 2–4 and months 6–12 visits. The line graph illustrates that the presence of granulomas was lower in the case group in the first two visits with a better neovaginal appearance throughout the follow-up procedure for this group (Figure 3).

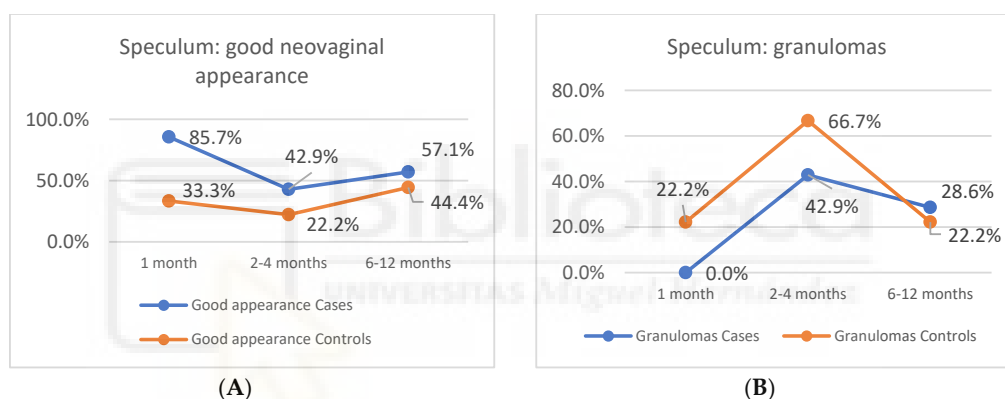


Figure 3. Speculometry. (A) Percentage of patients with a good neovaginal appearance. (B) Percentage of patients with neovaginal granulomas.

To assess the symptoms, we grouped post-surgery visits at months 3–4 and months 6–12. Symptoms (Table 2), such as pain from the placement of the maintenance prosthesis, bleeding and abdominal pain, were included.

Table 2. Symptoms experienced by the case and control groups.

| Symptoms | Cases (n = 7) | | Controls (n = 9) | |
|---------------------------|---------------|-------------|------------------|-------------|
| | 3–4 Months | 6–12 Months | 3–4 Months | 6–12 Months |
| None | 3 (42.9%) | 5 (71.4%) | 5 (55.5%) | 6 (66.7%) |
| Pain placement prosthesis | 3 (42.9%) | 1 (14.3%) | 0 | 0 |
| Bleeding | 0 | 0 | 3 (33.3%) | 0 |
| Abdominal pain | 0 | 0 | 1 (11.1%) | 2 (22.2%) |

4. Discussion

Many different techniques to treat vaginal agenesis have been proposed. Apart from the surgical approach, the difference between most neovaginal surgery techniques lies in the material used to line the neovagina; skin grafts, peritoneum and amnion have been described for this purpose. In this sense, new techniques have been developed with other coatings. The use of autologous buccal mucosa is promising and has provided good results but as any other technique with graft intake it implies a greater number of days of admission to prevent complications and the risk of scarring tissue on the donor area [5,6].

The use of a skin graft is justified and cannot be considered a disadvantage when the patient needs a second intervention with skin removal. This is the case of gender confirmation surgery or if the neovaginal procedure is performed with simultaneous abdominoplasty or reduction mammoplasty [7–9]. It requires a careful selection of patients, with certain characteristics and with a double surgery indication. However, it inevitably involves a longer surgical time and is not useful for all types of patients.

To avoid skin grafting, Panici et al. [10], in 2007, published a study on the use of autologous vaginal tissue with good results [11,12] but it requires cell culture 2–3 weeks prior to transplantation. Therefore, the major disadvantage of this technique is the cellular therapy component, which means it can only be performed in specialized centers with a cell factory and an operating room available when the tissue is prepared to be transplanted.

Alternatively, and with the same purpose, many authors have described the use of porcine small intestinal submucosa or resorbable meshes, with similar results for neovaginal reconstruction [13]. In 1994, Jackson et al. [14] published the results of surgeries performed on four women with vaginal agenesis who underwent neovaginal surgical construction using an absorbable adhesion mesh (Interceed®) to cover an inflatable stent with good anatomical and functional results. The results of a study by Motoyama et al. (2013) [15] involving surgeries performed on 10 patients using a mold coated with Interceed® were also excellent. In that study, correct epithelialization of the neovagina was achieved between 1 and 4 months post-surgery. Inagaki et al. [16], in 2009, also reported two cases that underwent a similar surgical technique consisting of the placement of a cylindrical synthetic resin mold covered with absorbable mesh (Interceed®). Zhang et al. [17] registered in 2017 a study on vaginoplasties performed with Interceed® on 40 patients, with the anatomical and sexual functionality results also satisfactory.

The length of surgery in those studies was similar to that patients operated on using the PACIENA® prosthesis technique with no skin graft (86.43 min, on average). The reduction in operative time is explained by avoiding the skin graft step, which leads to a shorter surgery. In our study, there have been no intraoperative complications in either group and blood loss was estimated to be low (<100 mL) in all cases and moderate (100–500 mL) in one of the controls and two patients from the cases group. We also found a reduction in hospitalization time to 5.50 ± 4.5 days in the cases group. Considering that no discharge criteria were created for this study, but general post-surgical criteria were followed, most of the patients with a longer length of admission experienced post-surgical complications; however, none of them were considered significant by the medical team attending the patients, except for the patient with Morris syndrome who presented with postoperative denial and dropped out of the study.

Regardless of the lining of the vagina, all these surgical techniques involve the insertion of a stent into the neovagina to ensure permeability; however, prostheses that are not anatomically correct for the patient have been used. To solve this problem, some authors have proposed the use of molds with different dimensions or personalized molds [18,19]. Anagani et al. [20] recently published data on the modification of the McIndoe technique in 52 patients in India, in which acceptable short-term physiological and psychological results and adequate epithelialization of the neovagina were achieved between 4 and 6 months. An invariable mold was used in these cases. This was created with the third digit of a number eight surgical glove, filled with non-adherent gauze, sealed at the bottom with silk sutures, and covered with antibiotic cream, a condom and two sheets of Interceed® over it.

In contrast, the dimensions and design of the PACIENA® prosthesis adapt to the vagina and the external genital area, providing the patient with comfort. The prosthesis is made with polylactic acid (PLA), a biocompatible material whose effect on tissue growth has been studied [21]. In addition, with the maintenance prosthesis, our patients had good anatomical results, including an improvement in vaginal length and no changes with regard to satisfaction in sexual relations, as the 6 cm limit, specified in the literature as being necessary to obtain coital satisfaction, was exceeded in the case group [22].

Although no evidence-based treatment algorithm has been established, the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) has been recommending dilation therapy as a first-line

approach in the treatment of vaginal agenesis since 2002 [23]; however, the condition can be managed nonsurgically if it is correctly diagnosed and the patient is sufficiently motivated. Effective management includes training in primary vaginal dilation by the gynecologist and a careful psychologic preparation of the patient before any intervention. Patients must know that it will be a slow process, understand it and accept it; otherwise, a surgical technique may be used from the outset. In this regard, Bracaglia et al. [24] proposed to insert a question in the informed consent that allows the evaluation of whether a patient is sufficiently engaged and has completely understood the verbal and written information. All this requires the patience and availability of the surgeon to give all the necessary explanations.

Both in self-dilation and after surgical techniques, it is important to use an appropriate anatomical prosthesis after surgery to maintain vaginal length. In this sense, Herlin et al. [25] published a comparative study in 2018 in which the anatomical results and complications of surgical techniques used for vaginal agenesis were analyzed and compared with non-surgical techniques (self-dilation and coital dilation). There were no statistically significant differences between the vaginal length achieved using the classical McIndoe technique versus that achieved with self-dilation, while there was a higher rate of complications when the surgical technique with a skin graft was used. This once again highlights the importance of using a prosthesis with excellent characteristics to enable us to modify the classical technique.

As such, the combination of the PACIENA® prosthesis, due to its anatomical structure and manufacturing material (PLA), with the anti-adhesion absorbable mesh coating (Interceed®) could be successfully used in vaginoplasties, leading us to propose the modification of the classical McIndoe surgical technique. This can maintain good anatomical and functional results and provide an improvement in surgery and hospitalization times.

4.1. Clinical Relevance

The need for a neovagina due to vaginal agenesis may be of a congenital nature or may arise from other circumstances such as gender confirmation. Vaginal atresia can result from the post-surgery formation of synechiae, radiotherapy or ablation, among other causes. In any of these situations, the degree to which the patient's quality of life is affected due to issues regarding body image and sexual factors makes this type of surgical technique extremely important. Therefore, it needs to be developed and improved in order to achieve better results with lower rates of morbidity and mortality.

4.2. Study Limitations

The low incidence of diseases associated with vaginal agenesis prevented us from analyzing a larger sample. Some of the records in the historical group of operated patients had to be discarded as the classical technique had not been used. In addition, due to the fact that this is a historical cohort, it was difficult to collect specific data from clinical examinations in control patients who underwent a less homogeneous follow-up procedure.

5. Conclusions

Our study illustrates a reduction in surgery and hospitalization times in patients who underwent a surgical technique consisting of a PACIENA® neovaginal prosthesis with no skin graft. These patients achieved good anatomical results, including an improvement in vaginal length and no changes with regard to satisfaction in sexual relations. These results were achieved by comparing two groups of patients with no differences in age at the time of surgery. The results suggest that a modification of the classical McIndoe technique with the use of the aforementioned prosthesis can be recommended.

Author Contributions: Conceptualization, M.I.A. and P.A.; methodology, V.N.; software, V.N.; validation, P.A., M.I.A. and V.N.; formal analysis, V.N.; investigation, V.N.; writing—original draft preparation, V.N.; writing—review and editing, all authors.; supervision, M.I.A. and P.A.; funding acquisition, M.I.A. and P.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by “Ayuda a la transferencia tecnológica 2017, UMH” and “Ayuda para el Desarrollo de proyectos de innovación y transferencia tecnológica, convocatoria 2018. FISABIO. UGP-18-280”. Role of the funding source: The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. ACOG Committee Opinion No. 728 Summary. *Obstet. Gynecol.* **2018**, *131*, 196–197. [[CrossRef](#)]
2. McIndoe, A. The treatment of congenital absence and obliterative conditions of the vagina. *Br. J. Plast. Surg.* **1950**, *2*, 254–267. [[PubMed](#)]
3. Ación, P.; Nohales-Alfonso, F.J.; Sánchez-Ferrer, M.-L.; Sánchez-Lozano, M.; Navarro-Lillo, V.; Ación, M. Clinical Pilot Study to Evaluate the Neovaginal PACIENA Prosthesis® for Vaginoplasty without Skin Grafts in Women with Vaginal Agenesis. *BMC Women's Health* **2019**, *19*, 144. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Ación, P.; Ación, M.; Oliva-Meyer, M.-A.; Sánchez-Lozano, M.; Martínez-García, J. McIndoe Operation without Skin Graft: A New Neovaginal Prosthesis of Polylactic Acid (PLA). *BJMMR* **2016**, *18*, 1–7. [[CrossRef](#)]
5. Lin, W.C.; Chang, C.Y.; Shen, Y.Y.; Tsai, H.D. Use of Autologous Buccal Mucosa for Vaginoplasty: A Study of Eight Cases. *Hum. Reprod.* **2003**, *18*, 604–607. [[CrossRef](#)]
6. van Leeuwen, K.; Baker, L.; Grimsby, G. Autologous Buccal Mucosa Graft for Primary and Secondary Reconstruction of Vaginal Anomalies. *Semin. Pediatr. Surg.* **2019**, *28*, 150843. [[CrossRef](#)]
7. Hage, J.J.; Karim, R.B. Abdominoplastic Secondary Full-Thickness Skin Graft Vaginoplasty for Male-to-Female Transsexuals. *Plast. Reconstr. Surg.* **1998**, *101*, 1512–1515. [[CrossRef](#)]
8. Motta, G.L.; Tavares, P.M.; da Silva, G.V.M.; Berger, M.; Silva Neto, B.; Rosito, T.E. Full-Thickness Skin Mesh Graft Vaginoplasty: A Skin Sparing Technique. *Int. Braz. J. Urol.* **2017**, *43*, 1193. [[CrossRef](#)]
9. Gentileschi, S.; Pino, V.; Albanese, R.; Salgarello, M.; Scambia, G.; Ercoli, A. Simultaneous Correction of Breast Hypertrophy and Vaginal Agenesis: Aesthetic Surgery to the Aid of Reconstructive Surgery. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2019**, *45*, 1398–1403. [[CrossRef](#)]
10. Panici, P.B.; Bellati, F.; Boni, T.; Francescangeli, F.; Frati, L.; Marchese, C. Vaginoplasty Using Autologous in Vitro Cultured Vaginal Tissue in a Patient with Mayer-von-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Hum. Reprod.* **2007**, *22*, 2025–2028. [[CrossRef](#)]
11. Panici, P.B.; Maffucci, D.; Ceccarelli, S.; Vescarelli, E.; Perniola, G.; Muzii, L.; Marchese, C. Autologous In Vitro Cultured Vaginal Tissue for Vaginoplasty in Women With Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: Anatomic and Functional Results. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2015**, *22*, 205–211. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Sabatucci, I.; Palaia, I.; Marchese, C.; Muzii, L.; Morte, C.D.; Giorgini, M.; Musella, A.; Ceccarelli, S.; Vescarelli, E.; Panici, P. Treatment of the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome with Autologous in Vitro Cultured Vaginal Tissue: Descriptive Study of Long-term Results and Patient Outcomes. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2018**, *126*, 123–127. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Zhang, X.; Qiu, J.; Ding, J.; Hua, K. Comparison of Neovaginoplasty Using Acellular Porcine Small Intestinal Submucosa Graft or Interceed in Patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2019**, *300*, 1633–1636. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Jackson, N.D.; Rosenblatt, P.L. Use of Interceed Absorbable Adhesion Barrier for Vaginoplasty. *Obstet. Gynecol.* **1994**, *84*, 1048–1050. [[PubMed](#)]
15. Motoyama, S.; Laoag-Fernandez, J.B.; Mochizuki, S.; Yamabe, S.; Maruo, T. Vaginoplasty with Interceed Absorbable Adhesion Barrier for Complete Squamous Epithelialization in Vaginal Agenesis. *Am. J. Obstet Gynecol.* **2003**, *188*, 1260–1264. [[CrossRef](#)]
16. Inagaki, M.; Motoyama, S.; Laoag-Fernandez, J.B.; Yasuda, R.; Maruo, T. Two Cases Reports of Less Invasive Surgery Using Interceed (Oxidized Regenerated Cellulose) Absorbable Adhesion Barrier for Vaginoplasty in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Int. Surg.* **2009**, *94*, 48–53.
17. Zhang, X.; Liu, Z.; Yang, Y.; Yao, Y.; Tao, Y. The Clinical Outcomes of Vaginoplasty Using Tissue-Engineered Biomaterial Mesh in Patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *Int. J. Surg.* **2017**, *44*, 9–14. [[CrossRef](#)]
18. Kamalakannan, J.; Murthy, V.; Kularashmi, B.S.; Jajoo, K. Customized Silicone Vaginal Stent. *J. Obstet. Gynecol. India* **2015**, *65*, 281–283. [[CrossRef](#)]

19. Rathee, M.; Boora, P.; Kundu, R. Custom Fabricated Acrylic Vaginal Stent as an Adjunct to Surgical Creation of Neovagina for a Young Female with Isolated Vaginal Agenesis. *J. Hum. Reprod. Sci.* **2014**, *7*, 272. [[CrossRef](#)]
20. Anagani, M.; Agrawal, P.; Meka, K.; Narayana, R.T.; Bandameedipally, R. Novel Minimally Invasive Technique of Neovaginoplasty Using an Absorbable Adhesion Barrier. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2020**, *27*, 206–211. [[CrossRef](#)]
21. Farah, S.F.; Anderson, D.G.; Langer, R. Physical and Mechanical Properties of PLA, and Their Functions in Widespread Applications—A Comprehensive Review. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *107*, 367–392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Callens, N.; De Cuyper, G.; Wolffenbuttel, K.P.; Beerendonk, C.C.M.; van der Zwan, Y.G.; van den Berg, M.; Monstrey, S.; Van Kuyk, M.E.; De Sutter, P.; Dessens, A.B.; et al. Long-Term Psychosexual and Anatomical Outcome after Vaginal Dilation or Vaginoplasty: A Comparative Study. *J. Sex. Med.* **2012**, *9*, 1842–1851. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. ACOG Committee Opinion Number 274, July 2002. Nonsurgical Diagnosis and Management of Vaginal Agenesis. *Obstet. Gynecol.* **2002**, *100*, 213–216. [[CrossRef](#)]
24. Bracaglia, R.; D’Ettorre, M.; Gentileschi, S.; Tambasco, D. Was the Surgeon a Satisfactory Informant? How to Minimize Room for Claims. *Aesthet. Surg. J.* **2014**, *34*, 632–635. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Herlin, M.; Bay Bjørn, A.-M.; Jørgensen, L.K.; Trolle, B.; Petersen, M.B. Treatment of Vaginal Agenesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome in Denmark: A Nationwide Comparative Study of Anatomical Outcome and Complications. *Fertil. Steril.* **2018**, *110*, 746–753. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Publisher’s Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Anexo C

Artículo Journal of Clinical Medicine 2024

Topical Collection:

Pediatric and Adolescent Gynecology

Applicability and Suitability of the Embryological–Clinical Classification of Female Genital Malformations: A Systematic Review.

Revisión sistemática de los casos de malformación genital reportados en la literatura desde el año 2000 a 2020, obteniendo un total de 3.124 artículos, de los que se pudieron extraer 824 casos de malformación genital, tras 2 fases de exclusión de trabajos según título y abstract.

Se incluyeron las características de la malformación descrita en una base de datos para su análisis posterior con el objetivo de probar la aplicabilidad y la idoneidad de la clasificación embriológico-clínica de las malformaciones genitales femeninas [7].

Registros de impacto a fecha 15/7/2024:

- Citas: 0
- Lecturas: 590

Systematic Review

Applicability and Suitability of the Embryological–Clinical Classification of Female Genital Malformations: A Systematic Review

Victoria Navarro ^{1,2} , Maribel Acién ^{2,3,4,5,*}  and Pedro Acién ⁴ 

- ¹ Obstetrics and Gynecology Service, Elda University Hospital, 03600 Elda, Alicante, Spain; victoria.nl@coma.es
² Reproductive Biopathologies Mixed Research Unit FISABIO-UA-UMH, 03550 San Juan, Alicante, Spain
³ Obstetrics and Gynecology Service, San Juan University Hospital, 03550 San Juan, Alicante, Spain
⁴ Division of Gynecology, Miguel Hernández University, Campus of San Juan, 03550 San Juan, Alicante, Spain; acien@umh.es
⁵ Grant Next Generation EU-EGA Institute for Women’s Health, University College London, London WC1E 6DE, UK
* Correspondence: macien@umh.es; Tel.: +34-965919272

Abstract: Complex urogenital malformations are clinically highly relevant; thus, they must be appropriately diagnosed and classified before initiating treatment. **Background/Objectives:** This study aimed to evaluate the applicability and suitability of the embryological–clinical classification of female genital malformations. **Methods:** A systematic review of cases of genital malformations reported in the literature from 2000 to 2020 was conducted. Case reports and series with the following combinations: “female genital tract” AND (malformation OR anomaly OR müllerian anomaly OR uterine anomaly OR cervical anomaly OR vaginal anomaly OR cloacal anomaly OR urogenital sinus); and “female genital tract” AND (renal agenesis OR ectopic ureter) were searched. A total of 3124 articles were identified, of which 824 cases of genital malformation were extracted. The characteristics of each malformation were included in a database for further analyses. **Results:** Using the embryological–clinical classification, 89.9% of the published cases and 86.5% of the 52 cases defined as unclassifiable by their authors have been classified in this review. In 73 cases (72.2%), the classification of the malformation using the AFS system was incomplete because although the type of uterine anomaly of the AFS classification matched that of the embryological–clinical classification, characteristics of the urinary system or the vagina were overlooked when using the AFS system. Following a dispersion matrix, we have been able to show that the embryological–clinical classification system is able to classify and subclassify the genitourinary malformations more accurately. **Conclusions:** The applicability of the embryological–clinical classification has been confirmed after classifying most of the cases of genital malformation previously published. This system also provides a more complete and accurate classification than other classifying systems exclusively based on Müllerian duct development or uterovaginal parameters, demonstrating its suitability.

Keywords: genital malformations; müllerian; embryological–clinical classification; female genital tract; renal agenesis



Citation: Navarro, V.; Acién, M.; Acién, P. Applicability and Suitability of the Embryological–Clinical Classification of Female Genital Malformations: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 2988. <https://doi.org/10.3390/jcm13102988>

Academic Editors: K. Katharina Rall and Panagiotis Christopoulos

Received: 17 March 2024

Revised: 13 May 2024

Accepted: 16 May 2024

Published: 19 May 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Female genital malformations commonly occur in 3% of all women, 4% of infertile women, and 15% of those who recurrently experience miscarriages [1]. However, and although they are not always detected, these frequencies mainly refer to common genital malformations that affect the uterine cavity and have an impact on reproductive outcomes.

On the contrary, complex genital malformations which also affect the urinary system or other levels of the genital tract are rare but may lead to significant gynecological symptoms that severely affect the patient’s quality of life, specially at adolescence when menses

start. Classifying female genital malformations requires knowledge of embryology of the female genital tract, of the involvement of all elements derived from the urogenital ridge, and of the Müllerian duct development, fusion, and resorption processes. The scientific literature tends to follow classifications based on Müllerian duct development, such as the American Fertility Society (AFS) system [2], recently updated in the American Society of Reproductive Medicine (ASRM) classification [3], or the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)/European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) [4] consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. However, these classifications are solely Müllerian (utero or uterovaginal) and provide no information regarding the origin of the malformations. Conversely, the embryological–clinical classification of female genital malformations proposed by Acien in 1992—modified in 2004 [5] and updated in 2011 [6]—is based on the correlation between the embryological origin of the malformation and its anatomical anomaly observed throughout the female genital tract, including the urinary system, for a complete diagnosis, with the goal of proposing the most appropriate typification and adequate therapeutic intervention (full classification available in Supplemental Material).

Several embryological parameters should be considered to adequately manage female genital malformations. The appropriate development, fusion, and resorption of the separating wall between both Müllerian ducts seem to be induced by the Wolffian ducts. The fused Müllerian ducts form the uterus up to the external cervical os, and the inducing mesonephric ducts form the sinuvaginal bulbs, incorporate the Müllerian tubercle's cells, and give rise to the vaginal plate [7,8]. Because the ureteral bud sprouts from the opening of the Wolffian duct in the urogenital sinus, the absence or distal injury of one of these ducts will give rise to renal agenesis, a blind or atretic ipsilateral hemivagina and a uterine anomaly (fusion or resorption defect), due to a failure of the inducing function of the injured Wolffian duct. In the absence of the formation and caudal growth of the urogenital wedge, there is persistent urogenital sinus, and then, the opening of the vagina into the sinus can be seen as a vesicovaginal fistula just underneath and between both ureteral orifices [6]. Interruptions in this embryological process at any point may lead to various congenital anomalies of the reproductive system [9]. Because the formation of the urinary system is closely related to the formation of the reproductive tract, abnormalities of the kidneys, ureters, or bladder are often associated with abnormalities of the genital tract. In a study, Diehl et al. [10] stated that further evaluating the urinary system is important secondary research. However, this evaluation is not secondary research but a fundamental part of the research of malformations, given the relationship between the genital and urinary systems, which share a common embryological origin.

This study aimed to assess the advisability of the embryological–clinical classification of female genital malformations [6]; for this purpose, the applicability and suitability were determined. Therefore, we conducted a systematic review of cases of genital malformation reported in the literature for 20 years to determine whether these cases had been classified or not using the AFS [2] or ESHRE/ESGE [4] systems and tried to classify them with the embryological–clinical classification. We also checked if this system was more specific when typifying the anomalies.

The objectives of this study were to determine the following:

- applicability of the embryological–clinical classification [6] by assessing the percentage of malformations that can be classified using this method following the details of the anomaly as described in the articles retrieved from the literature.
- suitability of the embryological–clinical classification [6] by assessing whether it is more complete and more accurate when applied to a malformation with respect to the AFS [2] or ESHRE/ESGE [4] classification systems.

2. Materials and Methods

A systematic literature research was performed in the PubMed and Cochrane Databases, including 20 years (from 2000 to 2020) and all case reports and case series with the following combinations:

- “female genital tract” AND (malformation OR anomaly OR müllerian anomaly OR uterine anomaly OR cervical anomaly OR vaginal anomaly OR cloacal anomaly OR urogenital sinus).
- “female genital tract” AND (renal agenesis OR ectopic ureter).

This systematic review commenced in February 2021 and was completed in April 2023. The selection process started with a total of 3124 articles. This process included two exclusion phases: the first phase consisted of selecting articles by title that showed the presentation of a malformation, which was independently performed by the three authors, and collecting the articles that had been selected by at least two of the three authors, thus narrowing the search to 1219 articles (39% of the initial sample); the second phase consisted of selecting articles, by summary, whose content focused on the description of the malformation, limiting the search to 858 research articles (27% of the initial sample), which have been individually evaluated for data extraction. This second phase was carried out by one author, and the others checked for agreement.

Of the 858 selected articles, the full text of 88 was inaccessible and, therefore, were disregarded for unavailability. The full text of the remaining 770 articles (24% of the initial total) was read, and 76 whose content did not include the description of the malformation were disregarded. Of the remaining 694 articles, we were able to extract a total of 824 described cases as some studies described various cases and types of malformations (Figure 1).

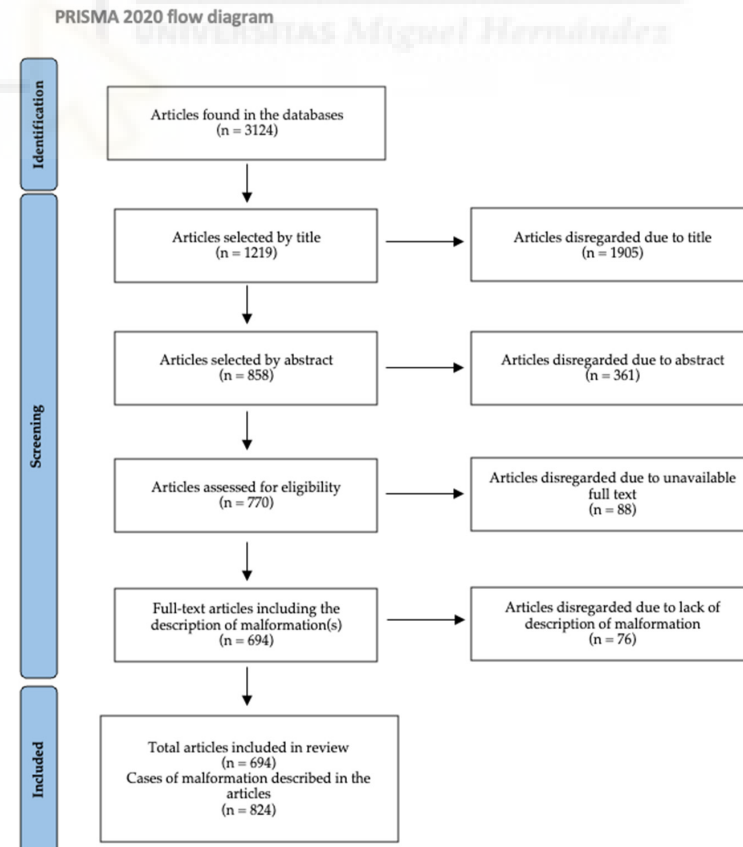


Figure 1. PRISMA flow diagram of the selection of articles and cases of malformation(s).

Each of these malformations was analyzed, and their descriptions, according to the following variables, were entered into an Excel spreadsheet (Excel Version 16.85 (24051214), Microsoft Office for Mac, Madrid, Spain):

- Characteristics of the uterus
- Characteristics of the cervix
- Characteristics of the vagina
- Renal agenesis (RA)
- Diagnostic tests
- Classification (or not) of the malformation by the authors of the article and the system used for this purpose
- Classification of the malformation according to the embryological–clinical classification [6]
- Match (or not) between both classifications (the classification used by the authors of the article selected in the systematic review and the embryological–clinical classification)

The three authors commented on the most complex cases to reach a consensus on the classification of all malformations.

3. Results

3.1. Applicability

Of a total of 824 cases, the malformations had been classified by the authors of the articles in 159 cases (19.3%): using the AFS classification in 101 (63.5%) cases; using the embryological–clinical classification in 20 (12.6%) cases; using the ESHRE/ESGE classification in 16 (10.1%) cases; and using more than one classification in 22 (13.8%) cases. The authors had specified that they were unable to classify 52 malformations (6.3%): 32 (61.5%) using the AFS; 1 (1.9%) using the ESHRE/ESGE classification; 5 (9.6%) using any current classification; and 4 (7.7%) using an unknown classification system (not specified). Of the total number of cases, no classification was proposed in 613 malformations (74.4%) (Table 1).

Table 1. Classification of cases as reported in the articles.

| Total Number of Cases | 824 (100%) | | |
|-----------------------|-------------|---------------------------------------|-------------|
| Classified using | 159 (19.3%) | AFS classification | 101 (63.5%) |
| | | Embryological–clinical classification | 20 (12.6%) |
| | | ESHRE/ESGE classification | 16 (10.1%) |
| | | More than one classification system | 22 (13.8%) |
| Unclassifiable with | 52 (6.3%) | AFS classification | 32 (61.5%) |
| | | ESHRE/ESGE classification | 1 (1.9%) |
| | | Any classification system | 5 (9.6%) |
| | | An unknown classification system | 4 (7.7%) |
| Not classified | 613 (74.4%) | | |

AFS: American Fertility Society. ESHRE/ESGE: European Society of Human Reproduction and Embryology/European Society for Gynaecological Endoscopy.

After reviewing the descriptions of 824 cases of malformations, we classified 741 cases (89.9%) following the embryological–clinical classification and 559 (91.2%) of the 613 that were not classified by the authors in their articles (Table 2).

Table 2. Classification of the cases using the embryological–clinical classification [6].

| | | |
|------------------------------|-------------------|--|
| Total Number of Cases | 824 (100%) | |
| Classified | 741 (89.9%) | |
| Inconclusive | 63 (7.6%) | Lack of anatomical data in the text to distinguish between two types of malformation |
| Not classified | 20 (2.4%) | 4—Genital malformation not demonstrated 16—Insufficient description of the malformation in the text |

In total, 63 cases (7.6%) were grouped as “inconclusive” due to the lack of essential data in the descriptions of the malformation retrieved from the publication. This was a series of cases missing some key anatomical data, preventing the differentiation between two classification groups, primarily due to a lack of information on the urinary system. This lack of information precludes the differentiation between common Müllerian anomalies (group 3.A.2 of the embryological–clinical classification, which does not involve renal agenesis) versus mesonephric or Wolffian anomalies (uterine duplication with vaginal atresia or blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis -group 2-, or unilateral genitourinary agenesis or hypoplasia -group 1.2-). In this group, a few cases lacked descriptions of the uterus, cervix, and/or vagina; thus, they might have involved more than one type of malformation, precluding the correct classification of the case [11–71]. In addition, 20 cases were not classified using the embryological–clinical classification system—four because we considered that a genital malformation was not demonstrated [72–75] and 16 because the case description lacked sufficient details to guide any classification.

Of the 52 cases defined in their respective papers by the authors as “unclassifiable”, we were able to classify 45 cases (86.5%) using the embryological–clinical classification. As for the remaining cases, after their revision, we concluded that one case was not a genital malformation and that the other six were incompletely described, preventing their correct classification. Table 3 shows the characteristics of the “unclassifiable” malformations according to their authors [10,76–106] and their classification group according to the embryological–clinical classification system.

Finally, uterine duplicity with a blind hemivagina (or atresia) and ipsilateral RA (malformation 2.1 of the embryological–clinical classification) were the most frequently described malformations in the literature, which accounted for 128 of the 731 classified cases, followed by 100 cases of urogenital sinus abnormalities.

Table 3. Classification of the cases reported as unclassified by their authors using the embryological–clinical classification [6].

| Reference | Patients | Uterus | Cervix | Vagina | Renal Agensis | Author's Definition | Embryological–Clinical Classification [6] | Comments Our Description |
|--------------------------------|----------|--|---|-------------------------------------|------------------|--|---|---|
| Caliskan et al. (2008) [106] | 1 | Septate | Septate | Longitudinal vaginal septum | No | The classification of this disorder is a subject of controversy. | 3.A.5-1 | Septate uterus. |
| Celik et al. (2012) [105] | 1 | Septate | Double | Longitudinal vaginal septum | Not investigated | A Müllerian anomaly without classification. | 3.A.5-1 | Septate uterus. |
| Di Spiezio et al. (2007) [104] | 1 | Normal | Normal | Partial longitudinal vaginal septum | Not investigated | Longitudinal vaginal septum. | 3.B.2 | Müllerian tubercle anomaly, resorption defect. |
| Diehl et al. (2009) [10] | 1 | Right unicornuate uterus with rudimentary, cavitated left horn that is non-communicating. | Single | Single | Left | Unusual Müllerian Anomaly. | 2.5 | Unicornuate uterus with contralateral unattached but cavitated rudimentary horn and ipsilateral renal agenesis. Ruptured left hematosalpinx. |
| Duhan et al. (2016) [103] | 1 | Left unicornuate uterus with cavitated right horn that is non-communicating. | Single (communicated with left cavity) | Normal | Not investigated | Unclassified Müllerian variant. | 3.A.4 | Bicornis-unicollis uterus with a non-communicating cavitated uterine horn. Patient with 4 laparotomies, 2 cesarean sections. It is possible that it is a septate/subseptate uterus (3.A.5) and the septum and uterine wall were sutured during second cesarean section, closing the right hemicavity. |
| Duffy et al. (2004) [102] | 1 | Septate | Double | Longitudinal vaginal septum | Not investigated | Rare Müllerian duct malformation. | 3.A.5-1 | Septate uterus. |
| Dunn et al. (2004) [101] | 1 | Normal | Septate (only left cervix communicates with the uterine cavity) | Longitudinal vaginal septum | No | Rare Müllerian anomaly. | 3.B.2 | Müllerian tubercle anomaly, cervico-vaginal fusion and resorption defects. |
| El Saman et al. (2011) [100] | 1 | Bicornuate, with a normal left hemi-cavity, and a non-communicating, cavitated right horn. | Single (communicated with left cavity) | Normal | No | Unclassified new anomaly. | 3.A.4-2 | Bicornis-unicollis uterus with a non-communicating cavitated uterine horn. |
| Engmann et al. (2004) [99] | 1 | Unicornuate | Single | Normal | Not investigated | It has not been previously included in the classification of AFS. They propose inclusion of this anomaly as a subcategory under Type II. | 3.A.2 | Unicornuate uterus with atretic non-cavitated rudimentary horn, or segmentary atresia. |
| Fedele et al. (2012) [98] | 1 | Septate | Septate | Septate + imperforated hymen | No | The combination of a uterovaginal septum with an imperforated hymen does not seem to fit into the existing classification systems. | 6 (3.A.5-1 + 5) | Malformative combination: Septate uterus + anomalies of the urogenital sinus. |

Table 3. Cont.

| Reference | Patients | Uterus | Cervix | Vagina | Renal Agenesis | Author's Definition | Embryological–Clinical Classification [6] | Comments Our Description |
|-----------------------------|----------|--|--------|---|------------------|--|---|---|
| Frontino et al. (2009) [97] | 1 | Unicornuate uterus with an occult cavitated rudimentary horn. | Normal | Normal | No | Unusual presentations do not fit into this system (AFS). | 3.A.2-1 | Unicornuate uterus with cavitated non-communicated right uterine horn. |
| | 1 | Left unicornuate uterus and right uterine nodule. | Normal | Normal | Not investigated | Unusual presentations do not fit into this system (AFS). | 3.A.2-1 | Unicornuate uterus with cavitated non-communicated right uterine horn. |
| Garofalo et al. (2017) [96] | 1 | Normal uterus with accessory and cavitated uterine mass. | Normal | Normal | Not investigated | ACUM. Unusual presentations still do not fit into this system (AFS, ESHRE). | 4 | Accessory and cavitated uterine masses with normal uterus. |
| Gholoum et al. (2006) [95] | 10 | Didelphys | Double | Blind hemivagina (7 right, 3 left) | 7 right, 3 left | HWW syndrome. | 2.1 | Uterine duplicity with hematocolpos in blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis. |
| | 1 | Didelphys | Double | Blind hemivagina + partially obstructing contralateral vaginal septum | Right | HWW syndrome + other pathologies. | 6 (2.1 + 3.B.2) | Malformative combinations: Uterine duplicity with a blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis + contralateral incomplete transverse vaginal septum. |
| | 1 | Didelphys (without communicating uteri) | Single | Single | Right | HWW syndrome + cervical atresia. | 2.5 | Uterine duplicity with complete unilateral cervico-vaginal atresia, hematometra and ipsilateral renal agenesis. |
| Goluda et al. (2006) [94] | 1 | Bicornuate rudimentary uterine horns with functioning endometrium. | Absent | Absent | No | This case cannot be assigned to any group of the AFS classification. | 3.C | Rokitansky syndrome with rudimentary uterine horns and endometriosis. Hereditary renal cystic syndrome. |
| Guo et al. (2011) [93] | 1 | Septate | Double | Longitudinal vaginal septum | Not investigated | This unique type of müllerian anomaly does not fall into the AFS classification. | 3.A.5-1 | Septate uterus. |
| Gupta et al. (2007) [92] | 1 | Asymmetric septate uterus with non-communicating right hemicavity. | Single | Normal | No | A unique congenital Müllerian anomaly: Robert's uterus. | 3.A.2-1 | Unicornuate uterus with atretic cavitated rudimentary horn. |
| Hundley et al. (2001) [91] | 1 | Bicornuate | Double | Double vagina with partial longitudinal vaginal septum | No | This unusual müllerian anomaly does not fit in the commonly used classification system suggested by Buttram and Gibbons. | 3.A.4-1 | Bicornis-bicollis uterus with vaginal longitudinal septum. |

Table 3. Cont.

| Reference | Patients | Uterus | Cervix | Vagina | Renal Agensis | Author's Definition | Embryological–Clinical Classification [6] | Comments Our Description |
|-----------------------------------|----------|---|--------------|--|------------------|--|---|--|
| Iglesias-Lopes et al. (2014) [87] | 1 | Bicornuate | Single | Uterovesical fistula + anomaly of the urogenital sinus (repaired at childhood) | Right | Complex Müllerian abnormality that cannot be assigned to any group of this classification (AFS). | 6 (2.4 + 5) | Malformative combination: Uterine duplicity with complete unilateral cervico-vaginal atresia with communicating uteri and ipsilateral renal agenesis + anomaly of the urogenital sinus (imperforated anus with anorectoplasty in childhood). |
| Kisu et al. (2014) [90] | 1 | Normal uterine body, separated from cervix. | Normal | Normal | No | This case of “disconnected uterus” did not correspond to the conventional classification (ESHRE). | 3.B.2 | Anomalies of the connection of the Müllerian ducts with the Müllerian tubercle. Isthmic segmentary atresia. |
| Kumar et al. (2008) [89] | 1 | Double uterus with cavitated horns. | Absent | Agensis + vesicouterine fistula. | No | This case report cannot be assigned to any group of the AFS classification. | 6 (3.C + 5) | Malformative combination: Rokitansky syndrome with cavitated horns + left horn with vesical pseudofistula. |
| Lima et al. (2013) [88] | 1 | Bicornuate | Single | Single | Left | Hybrid Müllerian Duct Anomaly. They propose that the AFS classification of these anomalies should be revised. | 2.5 | Uterine duplicity with complete unilateral cervico-vaginal atresia without communicating uteri (left hematometra and hematosalpinx) and ipsilateral renal agenesis. |
| Marques et al. (2013) [86] | 1 | Rudimentary didelphic uterus with fibroids. | Absent | Normal | No | Unclassified uterine anomaly. | 3.A.1 | Agensis of both Müllerian ducts. Seven cm vagina. Normal right kidney. Duplex left kidney. |
| Medema et al. (2008) [85] | 1 | Tricavitated | Single | Normal | Not investigated | This tricavitated anomaly of the uterus cannot be clearly explained, according to the classification for uterine malformations by the AFS. | 3.A.7 | Tricavitated uterus. |
| Pavone et al. (2006) [84] | 1 | Septate | Double | Longitudinal vaginal septum | No | A Müllerian anomaly without a classification | 3.A.5-1 | Septate uterus. |
| Sadik et al. (2002) [83] | 1 | Tricavitated and rudimentary uterus | Hypoplastic | Normal | No | Unknown anomaly of the uterus | 3.A.7 | Tricavitated uterus. Possible DES syndrome. |
| Samad et al. (2000) [82] | 1 | Bicornuate | Undetermined | Common chamber. Cloaca | Not investigated | Cloacal anomalies. Currently there is no universally accepted classification system. | 6 (3.A.4 + 5) | Malformative combination: Anomalies of the urogenital sinus + bicornuate uterus. |
| | 1 | Normal | Undetermined | Common chamber. Cloaca | Not investigated | Cloacal anomalies. Currently there is no universally accepted classification system. | 5 | Anomaly of the urogenital sinus. |

Table 3. Cont.

| Reference | Patients | Uterus | Cervix | Vagina | Renal Agensis | Author's Definition | Embryological-Clinical Classification [6] | Comments Our Description |
|----------------------------|----------|--|--------|-----------------------|-----------------------|--|---|--|
| Shirota et al. (2009) [81] | 1 | Normal | Double | Septate | No | A Müllerian anomaly without any present classification. | 3.B.2 | Müllerian tubercle anomaly, cervico-vaginal fusion and resorption defects. |
| Tanaka et al. (2013) [80] | 1 | Arcuate | Normal | Normal | No | Complex Müllerian malformation without any present classification. | 3.A.6 | Arcuate uterus. Right dermoid cyst. Absence of the left ovary and fallopian tube. It may be due to ischemia and atrophy from previous adnexal torsion. |
| Varras et al. (2007) [79] | 1 | Normal | Double | Septate | No | Unusual Müllerian anomaly. | 3.B.2 | Müllerian tubercle anomaly, cervico-vaginal fusion and resorption defects. Fibroid uterus. |
| Wenz et al. (2020) [78] | 1 | Didelphys + cloacal exstrophy | Double | Left blind hemivagina | Horseshoe kidney | HWW syndrome. Multiple congenital anomalies. | 6 (2.1 + 5) | Malformative combination: Uterine duplicity with a blind hemivagina and renal anomaly + anomaly of the urogenital sinus. Patient with multiple surgeries in childhood, it is difficult to know which anomalies are congenital and which are secondary. |
| Wright et al. (2011) [77] | 1 | Cavitated and rudimentary horns, not connected to the cervix | Normal | Normal | Pancake pelvic kidney | Unusual reproductive tract anomaly which is challenging to explain from an embryologic standpoint. | 3.A.1 | Hypoplasia of both Müllerian ducts. It seems to have an associated mesonephric anomaly due to pancake pelvic kidney. |
| Yang et al. (2015) [76] | 1 | Normal uterine body, isthmic agensis | Normal | Normal | No | This case is exceedingly rare and hard to classify according to the AFS classification. | 3.B.2 | Anomalies of the connection of the Müllerian ducts with the Müllerian tubercle. Isthmic segmentary atresia. |

AFS: American Fertility Society. ACUM: Accessory and cavitated uterine masses. ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology. HWW: Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome.

3.2. Suitability

In this section, we analyzed the completeness and accuracy of the classifications provided in the original publications, assessing whether the original classification matched that of the embryological–clinical classification system. With the AFS classification, 101 cases of genital malformation were described (see Table 1). Among them, only 20 cases matched the embryological–clinical classification, eight did not match each other; in 73 cases [17,19,21,24,29,36,42,44,45,50,58,61,62,68,107–158], the classification of the malformation using this system was incomplete because although the type of uterine anomaly of the AFS classification matched that of the embryological–clinical classification, characteristics of the urinary system or the vagina were overlooked when using the AFS system. Thus, the embryological–clinical classification was more complete.

As for the ESHRE/ESGE classification, of 16 cases defined using this method (see Table 1), six matched the embryological–clinical classification, six did not match either classification, and four cases [159–162] presented an incomplete classification using the ESHRE/ESGE system by overlooking RA or failing to describe the cervix and the vagina.

Despite the clear trend of non-classification, AFS is the most frequently used classification system in the literature. However, the subtypes in the classification of female genital tract malformations that we were able to identify using the embryological–clinical classification are more specific or precise than those reported by authors using AFS. The dispersion matrix (Table 4) shows that we were able to more accurately classify and subclassify. For example, the 30 cases that were classified as type III according to the AFS system (didelphys uteri) could be subclassified according to whether these double uteri were associated or not with RA (1 isolated didelphys uterus), communication between both hemiuteri (1 not communicating), and characteristics of the vagina (23 blind), among other characteristics. In other words, the embryological–clinical classification provided a more accurate classification of female genital tract malformations than the other classification systems.

Table 4. Dispersion matrix.

| | AFS Classification | | | | | | | | |
|---------------|--------------------|----|---------|----|----|----|-----|-----|----|
| | I | Ia | Ia + Ib | Ib | Ie | II | IIb | III | IV |
| 1.2 | | | | | | 1 | | | |
| 2.1 | | | | | | | | 22 | 1 |
| 2.1 + 5 | | | | | | | | 1 | |
| 2.3 | | | | | | | | 5 | |
| 2.5 | | | | | | 2 | 3 | 1 | |
| 2.5 + 5 | | | | | | | 1 | | |
| 3.A.2 | | | | | | 4 | 17 | | |
| 3.A.3 | | | | | | | | 1 | |
| 3.A.4 | | | | | | | 5 | | 1 |
| 3.B.1 | | | 1 | 9 | | | 1 | | |
| 3.B.1 + 3.A.4 | | | | 1 | | | | | |
| 3.B.2 | 1 | 1 | | 4 | | 2 | | | |

AFS: American Fertility Society.

4. Discussion

This study shows a non-classification trend in the literature. Although AFS [2] has been the most used classification system, probably influenced by its publication year and the study period of this review, many other classification systems have been proposed for classifying complex female genital malformations (ESHRE/ESGE [4] and VCUAM [163],

among others). However, only the embryological–clinical classification system analyses embryological alterations to understand malformations.

In 2015, Di Spiezio Sardo et al. [164] published a systematic review of cases of malformation. They claimed that the ESHRE/ESGE classification provided a complete description and classification of almost all known anomalies that had not been correctly classified using the AFS system. The authors grouped the cases retrieved from articles by type of malformation, not by number, which might have contributed to the favorable results. As they defined, a key characteristic of an “ideal” classification system is to be comprehensive, encompassing all possible variants and providing a clear description and classification. However, neither the ESHRE/ESGE nor the AFS classification systems can be considered comprehensive because they either classify anomalies overlooking embryological parameters, that is, without establishing a relationship between all components of the genitourinary system, and they are incomplete by being solely based on uterine or uterovaginal anomalies.

Towards solving this problem, the ASRM has recently published an update of the AFS classification aimed at maintaining the simplicity of the system while simultaneously expanding the classification to include anomaly categories [3]. Yet, surprisingly, this update has disregarded state-of-the-art genitourinary embryology concepts, instead focusing on morphological abnormalities of the Müllerian ducts and overlooking the entire urogenital crest, urogenital sinus, and gubernaculum [7,165]. Imaging the malformation should help us in the etiological and pathogenic diagnosis of the observed anomaly and possible associated anomalies. However, neither the recent American nor the European classification systems perform it. And images need to be appropriately interpreted, which cannot always be done without the correct context.

In this systematic review, instead, using the descriptions retrieved from articles published in the literature and the embryological–clinical classification, we have been able to classify a high percentage of anomalies (89.9%), even those previously defined as unclassifiable by their authors. Only the malformations with missing data on their description or a fundamental characteristic of their origin have not been classified in this study. These results demonstrate the high applicability and its diagnostic capacity by shedding light on aspects of the malformation that remain unclear when using other classification systems.

In addition, we also highlight the completeness and higher accuracy of the embryological–clinical classification. Using this system, we were able to differentiate one AFS [2] classification group into five groups. Therefore, according to data on the renal system, characteristics of the vagina or cervix, considered in the embryological–clinical classification, enable much more refining of the subclassification type within a group of uterine anomalies. This refinement may have implications for reproductive results, as demonstrated in the study by Ación et al. [166], which showed that the reproductive prognosis is more successful for a given type of uterine anomaly in patients with associated RA.

Although the usefulness of the embryological–clinical classification system is not the aim of this research as it has been previously addressed in other papers by our group [167], as shown in this study, the lack of data on the renal system prevents us from being able to adequately classify some malformations when using the embryological–clinical system. This and the anatomical details of the cervix and vagina are necessary for its use, to understand the reason for the anomalies, the correct interpretation of the images [168] or maybe even to find the most appropriate surgical solution for the patient [167] specially in the most complex cases [169–171].

The most complex cases are the most published in the literature. First, uterine duplicity with a blind hemivagina (or atresia) and ipsilateral RA, which account for 128 of the 731 cases classified in the literature, followed by urogenital sinus abnormalities (100 cases). In both situations, the authors most likely decide to publish a case report because of their striking description.

We have detected two published cases of genital malformations whose diagnosis has generated disagreement. Briosa et al. [172] have described a case of suspicion of Mayer–

Rokitansky–Küster–Hauser (MRKH) syndrome for uterine duplication with a normal left hemiuterus and a right non-communicating cavitated rudimentary horn, single cervix and vagina, and right RA, suggesting not only a Müllerian but also a Wolffian anomaly (type 2.5 of the embryological–clinical classification [6]). Capito et al. [173] have described menstrual retention in a Robert’s uterus; however, the anomaly was a non-communicating cavity, with hematometra, and without connection to the fallopian tube, suggesting an accessory and cavitated uterine mass (type 4 of the embryological–clinical classification [6]), not an asymmetric uterine septum. Accordingly, we insist that knowing the correct genitourinary embryology is essential for studying, diagnosing, and subsequently treating genital malformations, especially complex malformations that lead to early gynecological and later reproductive problems, particularly in young adolescent patients [167]. This knowledge is maintained by the clinical–embryological classification system through the comprehension of the malformation as a whole.

4.1. Strengths and Limitations

Several case reports fail to describe the complete anomaly, ignoring crucial characteristics for its classification. Besides that, the most complex cases are the most published in the literature, indicating a bias.

On the other hand, the non-classification trend implies another limitation for this study, since this fact has prevented us from further study of the suitability assessment.

Some cases, especially those with anomalies that affect the connection between Müllerian ducts and Müllerian tubercle, may apparently not fit into the embryological–clinical classification, showing that this classification system necessitates additional review and update.

4.2. Interpretation

Female genital malformations may lead to significant gynecological symptoms. The malformation itself, as well as the management to solve the symptoms, can also compromise the reproductive health of patients. The embryological–clinical classification system supports the embryological origin of female genital malformations to better understand the clinical cases allowing an appropriate and individualized therapeutic approach [167].

Considering the above, the embryological–clinical classification system for female genital malformations may surpass the limitations of other classification systems because embryological analysis should be the basis for understanding and investigating malformations of the female genitourinary tract, especially complex anomalies. Knowing the embryological background may enable the physicians to more adequately counsel and treat each case [167].

This study demonstrates the applicability and suitability of the embryological–clinical classification system when classifying anomalies of the female genital tract. A system based on this foundation empowers physicians with an effective and comprehensive tool for classifying nearly all currently known anomalies of the female genital tract.

5. Conclusions

AFS has been the most used classification system, but using the embryological–clinical classification to analyze descriptions of female genital anomalies published in case reports, we have been able to classify 89.9% of cases, as well as 86.5% of cases defined as unclassifiable in those studies. Therefore, the embryological–clinical classification is highly applicable. Similarly, we have shown the completeness and higher accuracy of this classification, which makes it possible to specify and subclassify more cases than the other systems. As such, the embryological–clinical classification is considered more suitable.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm13102988/s1>, Supplementary Materials: Embryological–clinical classification.

Author Contributions: Conceptualization: M.A., P.A. and V.N. Methodology: V.N. Software, V.N. Validation: P.A., M.A. and V.N. Formal analysis: V.N. Investigation: V.N. Writing and original draft preparation: V.N. Writing, review, and editing: all authors. Supervision: M.A. and P.A. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The publication of this research was supported by Miguel Hernández University.

Institutional Review Board Statement: Not applicable. This systematic review was not prospectively registered.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors on request.

Acknowledgments: Graphical abstract was created with BioRender.com.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Ación, P. Incidence of Müllerian Defects in Fertile and Infertile Women. *Hum. Reprod.* **1997**, *12*, 1372–1376. [[CrossRef](#)]
2. American Fertility Society. The American Fertility Society Classifications of Adnexal Adhesions, Distal Tubal Occlusion, Tubal Occlusion Secondary to Tubal Ligation, Tubal Pregnancies, Müllerian Anomalies and Intrauterine Adhesions. *Fertil. Steril.* **1988**, *49*, 944–955. [[CrossRef](#)]
3. Pfeifer, S.M.; Attaran, M.; Goldstein, J.; Lindheim, S.R.; Petrozza, J.C.; Rackow, B.W.; Siegelman, E.; Troiano, R.; Winter, T.; Zuckerman, A.; et al. ASRM Müllerian Anomalies Classification 2021. *Fertil. Steril.* **2021**, *116*, 1238–1252. [[CrossRef](#)]
4. Grimbizis, G.F.; Gordts, S.; Di Spiezio Sardo, A.; Brucker, S.; De Angelis, C.; Gergolet, M.; Li, T.-C.; Tanos, V.; Brölmann, H.; Gianaroli, L.; et al. The ESHRE/ESGE Consensus on the Classification of Female Genital Tract Congenital Anomalies. *Hum. Reprod.* **2013**, *28*, 2032–2044. [[CrossRef](#)]
5. Ación, P.; Ación, M.; Sánchez-Ferrer, M. Complex Malformations of the Female Genital Tract. New Types and Revision of Classification. *Hum. Reprod.* **2004**, *19*, 2377–2384. [[CrossRef](#)]
6. Ación, P.; Ación, M.I. The History of Female Genital Tract Malformation Classifications and Proposal of an Updated System. *Hum. Reprod. Update* **2011**, *17*, 693–705. [[CrossRef](#)]
7. Ación, P. Embryological Observations on the Female Genital Tract. *Hum. Reprod.* **1992**, *7*, 437–445. [[CrossRef](#)]
8. Sánchez-Ferrer, M.L.; Ación, M.I.; del Campo, F.; Mayol-Belda, M.J.; Ación, P. Experimental Contributions to the Study of the Embryology of the Vagina. *Hum. Reprod.* **2006**, *21*, 1623–1628. [[CrossRef](#)]
9. Laufer, M.R. Congenital Anomalies of the Hymen and Vagina. Available online: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-anomalies-of-the-hymen-and-vagina> (accessed on 8 June 2023).
10. Diehl, C.L.; Gavrilova-Jordan, L.P.; Coddington, C.C. Acute Abdominal Pain as a Result of a Ruptured Hematosalpinx: A Rare Complication of an Unusual Müllerian Anomaly. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **2009**, *22*, e9–e11. [[CrossRef](#)]
11. Enatsu, A.; Harada, T.; Yoshida, S.; Iwabe, T.; Terakawa, N. Adenomyosis in a Patient with the Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Fertil. Steril.* **2000**, *73*, 862–863. [[CrossRef](#)]
12. Kore, S.; Pandole, A.; Akolekar, R.; Vaidya, N.; Ambiye, V.R. Rupture of Left Horn of Bicornuate Uterus at Twenty Weeks of Gestation. *J. Postgrad. Med.* **2000**, *46*, 39–40.
13. Sundararajan, V.; Rai, J. Laparoscopic Removal of a Rudimentary Uterine Horn during Pregnancy. A Case Report. *J. Reprod. Med.* **2000**, *45*, 599–602.
14. Hiroi, H.; Yasugi, T.; Matsumoto, K.; Fujii, T.; Watanabe, T.; Yoshikawa, H.; Taketani, Y. Mucinous Adenocarcinoma Arising in a Neovagina Using the Sigmoid Colon Thirty Years after Operation: A Case Report. *J. Surg. Oncol.* **2001**, *77*, 61–64. [[CrossRef](#)]
15. Moura, M.D.; Navarro, P.A.; Nogueira, A.A. Pregnancy and Term Delivery after Neovaginoplasty in a Patient with Vaginal Agenesis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2000**, *71*, 215–216. [[CrossRef](#)]
16. Bellver-Pradas, J.; Cervera-Sánchez, J.; Boldó-Roda, A.; Martín-Cortés, A.; Ferreres-Gómez, L.; Serra-Serra, V.; Romeu-Sarrió, A. Silver-Russell Syndrome Associated to Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome, Diabetes and Hirsutism. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2001**, *265*, 155–157. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Pasini, A.; Alfieri, L.; Belloni, C. Spontaneous ectopic contralateral pregnancy with unicornuate uterus. A case report. *Minerva Ginecol.* **2001**, *53*, 215–218. [[PubMed](#)]
18. Dorairajan, L.N.; Roby, G.; Kumar, S.; Singh, H.; Gowri, D. Exstrophy of Bladder Associated with Unilateral Renal Agenesis and Bicornuate Uterus: A Case Report. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* **2001**, *12*, 410–411. [[CrossRef](#)]
19. Smolders, D.; Deckers, F.; Pouillon, M.; Vanderheyden, T.; Vanderheyden, J.; De Schepper, A. Ectopic Pregnancy within a Rudimentary Horn in a Case of Unicornuate Uterus. *Eur. Radiol.* **2002**, *12*, 121–124. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Adolph, A.J.; Gilliland, G.B. Fertility Following Laparoscopic Removal of Rudimentary Horn with an Ectopic Pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **2002**, *24*, 575–576. [[CrossRef](#)]
21. Zaaijman, J. du T. Müllerian Anomaly with a Difference. *S. Afr. Med. J.* **2002**, *92*, 667.

22. Daskalakis, G.; Pilalis, A.; Lykeridou, K.; Antsaklis, A. Rupture of Noncommunicating Rudimentary Uterine Horn Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **2002**, *100*, 1108–1110. [[PubMed](#)]
23. Lammes, F.B. Diagnostic image (112). A girl with non-appearing menarche. Uterine and vaginal aplasia (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome). *Ned. Tijdschr. Geneesk.* **2002**, *146*, 2082. [[PubMed](#)]
24. Yan, C.M.; Mok, K.M. Uterine Fibroids and Adenomyosis in a Woman with Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *J. Obstet. Gynaecol.* **2002**, *22*, 561–562. [[CrossRef](#)]
25. Aydos, S.; Tükün, A.; Bökesoy, I. Gonadal Dysgenesis and the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome in a Girl with 46,X,Del(X)(Pter→q22:). *Arch. Gynecol. Obstet.* **2003**, *267*, 173–174. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Ombelet, W.; Verswijvel, G.; de Jonge, E. Ectopic Ovary and Unicornuate Uterus. *N. Engl. J. Med.* **2003**, *348*, 667–668. [[CrossRef](#)]
27. Haliloglu, M.; Eryilmaz, M.; Karnak, I.; Tanyel, F.C. Fistula between Rectum and Duplicated Vagina in an Infant with Anorectal Malformation and Biliary Atresia. *Pediatr. Radiol.* **2003**, *33*, 75–76. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Edmonds, D.K. Multiple Fibroids in a Postmenopausal Woman with Mayer Rokitansky Kuster Hauser Syndrome. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **2003**, *16*, 65–66. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Ejnes, L.; Desprez, B.; Bongain, A.; Gillet, J.Y. Twin pregnancy in a unicornuate uterus with a rudimentary horn. *Gynecol. Obstet. Fertil.* **2003**, *31*, 627–628. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Cutner, A.; Saridogan, E.; Hart, R.; Pandya, P.; Creighton, S. Laparoscopic Management of Pregnancies Occurring in Non-Communicating Accessory Uterine Horns. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2004**, *113*, 106–109. [[CrossRef](#)]
31. Dhoubi, M.; Guirat, N. Pregnancy in a rudimentary uterine horn. *Presse Med.* **2004**, *33*, 321. [[CrossRef](#)]
32. Bradshaw, H.; Stewart, P. Failed Medical Termination of Pregnancy Associated with Implantation in a Non-Communicating Uterine Horn. *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care* **2004**, *30*, 178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Tsafirir, A.; Rojansky, N.; Sela, H.Y.; Gomori, J.M.; Nadjari, M. Rudimentary Horn Pregnancy: First-Trimester Prerupture Sonographic Diagnosis and Confirmation by Magnetic Resonance Imaging. *J. Ultrasound Med.* **2005**, *24*, 219–223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Tang, R.; Sheng, Y.; Chen, Z.J. Rupture of Pregnancy in a Communicating Rudimentary Uterine Horn after in Vitro Fertilization and Embryo Transfer. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2004**, *86*, 394–395. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Shinohara, A.; Yamada, A.; Imai, A. Rupture of Noncommunicating Rudimentary Uterine Horn at 27 Weeks' Gestation with Neonatal and Maternal Survival. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2005**, *88*, 316–317. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Atmaca, R.; Germen, A.T.; Burak, F.; Kafkasli, A. Acute Abdomen in a Case with Noncommunicating Rudimentary Horn and Unicornuate Uterus. *JSLs* **2005**, *9*, 235–237. [[PubMed](#)]
37. Kives, S.L.; Bond, S.J.; Lara-Torre, E. Müllerian Agenesis and Ovarian Torsion. A Case Report and Review of Literature. *J. Pediatr. Surg.* **2005**, *40*, 1326–1328. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Lotan, G.; Mashiach, R.; Halevy, A. Total Endoscopic Vaginal Reconstruction in a Case of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A* **2005**, *15*, 435–438. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Arshad, Z.; Mohan, S. Pregnancy in a Non-Communicating Uterine Horn. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2005**, *84*, 1023. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Samuels, T.-A.; Awonuga, A. Second-Trimester Rudimentary Uterine Horn Pregnancy: Rupture after Labor Induction with Misoprostol. *Obstet. Gynecol.* **2005**, *106*, 1160–1162. [[CrossRef](#)]
41. Pal, K.; Majumdar, S.; Mukhopadhyay, S. Rupture of Rudimentary Uterine Horn Pregnancy at 37 Weeks Gestation with Fetal Survival. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2006**, *274*, 325–326. [[CrossRef](#)]
42. Stitely, M.L.; Hopkins, K. Laparoscopic Removal of a Rudimentary Uterine Horn in a Previously Hysterectomized Patient. *JSLs* **2006**, *10*, 257–258. [[PubMed](#)]
43. Dwyer, P.L.; Rosamilia, A. Congenital Urogenital Anomalies That Are Associated with the Persistence of Gartner's Duct: A Review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2006**, *195*, 354–359. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Sevtap, H.K.; Aral, A.M.; Sertac, B. An Early Diagnosis and Successful Local Medical Treatment of a Rudimentary Uterine Horn Pregnancy: A Case Report. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2007**, *275*, 297–298. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Taylor, E.L.; McComb, P.F. Removal of a Non-Communicating Horn May Not Affect Persistence or Recurrence of Endometriosis: A Case Report. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **2007**, *29*, 247–249. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Barnacle, S.J.; Robinson, R.D.; Malinowski, M.J. Laparoscopic Resection of a Noncommunicating, Rudimentary Uterine Horn Using the Harmonic Scalpel: A Report of 3 Cases. *J. Reprod. Med.* **2007**, *52*, 570–574. [[PubMed](#)]
47. Kaufman, Y.; Lam, A. The Pelvic Uterus-like Mass—A Primary or Secondary Müllerian System Anomaly? *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2008**, *15*, 494–497. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Kadan, Y.; Romano, S. Rudimentary Horn Pregnancy Diagnosed by Ultrasound and Treated by Laparoscopy—A Case Report and Review of the Literature. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2008**, *15*, 527–530. [[CrossRef](#)]
49. Khan, R.; Palamarchuk, T.; Khayat, F.; Dawlatly, B. A Case of Ante-Partum Uterine Rupture in a Nulliparous Patient with a Known Uterine Anomaly. *J. Obstet. Gynaecol.* **2008**, *28*, 644–645. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Nanda, S.; Dahiya, K.; Sharma, N.; Aggarwal, D.; Sigal, S.R.; Sangwan, N. Successful Twin Pregnancy in a Unicornuate Uterus with One Fetus in the Non-Communicating Rudimentary Horn. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2009**, *280*, 993–995. [[CrossRef](#)]
51. Perez-Medina, T.; Garcia-Andrade, C.; Bajo-Arenas, J. Advanced Pregnancy Loss in the Rudimentary Horn of an Undiagnosed Unicornuate Uterus. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2009**, *35*, 572–573. [[CrossRef](#)]

52. Basak, S.; MacDougal, J.; Prentice, A. A Diagnostic Dilemma: Functioning Noncommunicating Uterine Horn and Elevated Levels of CA125. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **2009**, *22*, e127–e129. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. van Esch, E.M.G.; Lashley, E.E.L.O.; Berning, B.; de Kroon, C.D. The Value of Hysteroscopy in the Diagnostic Approach to a Rudimentary Horn Pregnancy. *BMJ Case Rep.* **2010**, *2010*, bcr0820103229. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Cho, M.K.; Kim, C.H.; Oh, S.T. Endometriosis in a Patient with Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2009**, *35*, 994–996. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Bogdanova, N.; Siebers, U.; Kelsch, R.; Markoff, A.; Röpke, A.; Exeler, R.; Tsokas, J.; Wieacker, P. Blood Chimerism in a Girl with Down Syndrome and Possible Freemartin Effect Leading to Aplasia of the Müllerian Derivatives. *Hum. Reprod.* **2010**, *25*, 1339–1343. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Lauritsen, M.P.; Larsen, E.; Johansen, M. Second Trimester Pregnancy in a Rudimentary Uterine Horn. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2010**, *89*, 1111–1112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Ercan, C.M.; Coksuer, H.; Pehlivan, H.; Ceyhan, S.T.; Alanbay, I.; Baser, I. Saline Infusion Sonography in the Accurate Diagnosis of a Rudimentary Horn Pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol.* **2012**, *32*, 311–312. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Isango, Y.I.; Mukuku, O.; Ilunga, P.M.; Kakisingi, C.N.; Nsambi, J.; Kabamba, C.; Mutangala, G.; Mubinda, P.K.; Kimbala, J. Utérus bicorne bicervical perméable: Découverte fortuite lors d'une césarienne d'urgence chez une multipare lushoise. *Pan Afr. Med. J.* **2013**, *15*, 75. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Torbe, E.; Hon, M.-S. Subsequent Pregnancy after a Ruptured Rudimentary Uterine Horn Pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2013**, *166*, 115. [[CrossRef](#)]
60. Küçük, Z.; Ergün, Y.; Işık, H.; Kaya, F.; Akgün, Y.A.; Çaydere, M. A Rare Case of Uterine Rupture Due to a Placental Site Trophoblastic Tumour in the Rudimentary Horn. *J. Obstet. Gynaecol.* **2015**, *35*, 97–98. [[CrossRef](#)]
61. Maddukuri, S.B.; Karegowda, L.H.; Prakashini, K.; Kantipudi, S. Robert's Uterus: A Rare Congenital Müllerian Duct Anomaly Causing Haematometra. *BMJ Case Rep.* **2014**, *2014*, bcr2014204489. [[CrossRef](#)]
62. Aheri, H.; Saadi, H.; Benkirane, S.; Mimouni, A. La grossesse gémellaire sur un utérus pseudo unicorne: À propos d'un cas. *Pan Afr. Med. J.* **2015**, *22*, 330. [[PubMed](#)]
63. Singh, P.; Gupta, R.; Das, B.; Bajaj, S.K.; Misra, R. Midtrimester Spontaneous Torsion of Unruptured Gravid Rudimentary Horn: Presurgical Diagnosis on Magnetic Resonance Imaging. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2015**, *41*, 1478–1482. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Lovelace, D. Congenital Uterine Anomalies and Uterine Rupture. *J. Midwifery Womens. Heal.* **2016**, *61*, 501–506. [[CrossRef](#)]
65. Al Qarni, A.A.; Al-Braikan, N.; Al-Hanbali, M.M.; Alharmaly, A.H. Rupture Rudimentary Horn Pregnancy at 31 Week. *Saudi Med. J.* **2017**, *38*, 201–203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Biler, A.; Akdemir, A.; Peker, N.; Sendag, F. A Rare Uterine Malformation: Asymmetric Septate Uterus. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2018**, *25*, 28–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Nauman, Y.; Husain, S. Quadro-Cornuate Uterus. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* **2016**, *26*, S97–S99. [[PubMed](#)]
68. Chamorro-Oscullo, J.D.R.; Sánchez-Cortázar, J.A.; Gómez-Pérez, M. de G. Unicornuate uterus with cavitory non-communicating rudimentary horn: Magnetic resonance characterization. *Rev. Med. Inst. Seguro Soc.* **2018**, *56*, 92–97. [[PubMed](#)]
69. Della Corte, L.; Fabozzi, A.; Giampaolino, P.; Saccone, G.; Pizzuti, L.M.; Romeo, V.; Maurea, S.; Bifulco, G. A Case of 20-Week Abortion in a Rare Communicating Rudimentary Horn of a Misinterpreted Unicornuate Uterus, Incorrectly Diagnosed as Bicornuate: A Serious Hazard! *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2019**, *235*, 133–135. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Mabrouk, M.; Arena, A.; Zanello, M.; Raimondo, D.; Seracchioli, R. Unicornuate Uterus with Noncommunicating Functional Horn: Diagnostic Workup and Laparoscopic Horn Amputation. *Fertil. Steril.* **2020**, *113*, 885–887. [[CrossRef](#)]
71. Martens, L.; Kluijvers, K.B. Urethral coitus due to congenital abnormality of the genitalia. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* **2020**, *164*, D4189.
72. Umobi, M.A.C.; Meltz, R.C.; Barmat, L.I. Accessory Uterine Appendage May Be a New Müllerian Malformation. *Fertil Steril* **2005**, *84*, 1017.e7–1017.e9. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Evan, P.; Kramer, B. Uterine Diverticula and Accessory Ducts. *Am. J. Roentgenol.* **2008**, *191*, W71. [[CrossRef](#)]
74. Stec, A.A.; Wang, M.H. Isolated Distal Vaginal Agenesis Masquerading as Recurrent Urinary Infections in an Adolescent Female. *J. Pediatr.* **2011**, *158*, 684. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Kisu, I.; Ono, A.; Iijima, T.; Katayama, M.; Iura, A.; Hirao, N. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome with a Uterine Cervix and Normal Vagina Associated with Gonadal Dysgenesis in a 46,XX Female. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2019**, *45*, 1386–1390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Yang, L.-D.; Zhang, C.; Yang, L.; Wu, Y.-Z.; Zhou, Q.-M. Congenital Atresia of Uterine Isthmus: Successful Diagnosis and End-to-End Anastomosis. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **2015**, *28*, e113–e117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Wright, K.N.; Okpala, O.; Laufer, M.R. Obstructed Uteri with a Cervix and Vagina. *Fertil. Steril.* **2011**, *95*, 290.e17–290.e19. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. Wenz, C.R.; Sorensen, M.T.; Landeen, L. Complex Abdominal Pain in an Adolescent Female with a Mullerian Duct Anomaly: A Case Report. *S. D. Med.* **2020**, *73*, 442–447. [[PubMed](#)]
79. Varras, M.; Akrivis, C.; Demou, A.; Kitsiou, E.; Antoniou, N. Double Vagina and Cervix Communicating Bilaterally with a Single Uterine Cavity: Report of a Case with an Unusual Congenital Uterine Malformation. *J. Reprod. Med.* **2007**, *52*, 238–240.
80. Tanaka, Y.; Koyama, S.; Kobayashi, M.; Kubota, S.; Nakamura, R.; Isobe, M.; Shiki, Y. Complex Müllerian Malformation without Any Present Classification: Unilateral Ovarian and Tubal Absence with an Arcuate Uterus. *Asian J. Endosc. Surg.* **2013**, *6*, 55–57. [[CrossRef](#)]

81. Shirota, K.; Fukuoka, M.; Tsujioka, H.; Inoue, Y.; Kawarabayashi, T. A Normal Uterus Communicating with a Double Cervix and the Vagina: A Müllerian Anomaly without Any Present Classification. *Fertil. Steril.* **2009**, *91*, 935.e1–935.e3. [[CrossRef](#)]
82. Samad, A.; Hussain, S.; Arshad, M.; Moazam, F. Diagnosis and Management of the Neonatal Cloaca. *J. Pak. Med. Assoc.* **2000**, *50*, 71–73. [[PubMed](#)]
83. Sadik, S.; Taskin, O.; Sehirali, S.; Mendilcioglu, I.; Onoğlu, A.S.; Kursun, S.; Wheeler, J.M. Complex Müllerian Malformation: Report of a Case with a Hypoplastic Non-Cavitated Uterus and Two Rudimentary Horns. *Hum. Reprod.* **2002**, *17*, 1343–1344. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Pavone, M.E.; King, J.A.; Vlahos, N. Septate Uterus with Cervical Duplication and a Longitudinal Vaginal Septum: A Müllerian Anomaly without a Classification. *Fertil. Steril.* **2006**, *85*, 494.e9–494.e10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Medema, T.J.; Dekker, J.J.; Mijatovic, V.; van de Velde, W.J.; Schats, R.; Hompes, P.G. A Complex Malformation of the Uterus: Report of a Tricavitated Uterus. *Fertil. Steril.* **2008**, *90*, 2012.e7–2012.e11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Marques, K.; deVente, J.E.; Hall, T.; Gavrilova-Jordan, L.; Ansah, D. Management of a Late-Presenting Complex—an Unclassified Uterine Anomaly in the Presence of Large Leiomyomas. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* **2013**, *40*, 289–290. [[PubMed](#)]
87. Lopes, R.I.; Dénes, F.T.; Padovani, G.; Sircili, M.H.; Srougi, M. Monti's Principle in the Treatment of Congenital Uterovesical Fistula. *Urology* **2014**, *83*, 1170–1172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Lima, M.; Cantone, N.; Destro, F.; Ruggeri, G. Combined Laparoscopic and Hysteroscopic Approach for the Treatment of a Hybrid Müllerian Duct Anomaly: A Case Report. *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A* **2013**, *23*, 960–964. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Kumar, S.; Singh, S.K.; Mavuduru, R.; Naveen, A.; Agarwal, M.M.; Vanita, J.; Mandal, A.K. Bicornuate Uterine Horns with Complete Cervical-Vaginal Agenesis and Congenital Vesicouterine Fistula. *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* **2008**, *19*, 739–741. [[CrossRef](#)]
90. Kisu, I.; Tanaka, K.; Banno, K.; Okuda, S.; Aoki, D. Repair of Congenital “Disconnected Uterus”: A New Female Genital Anomaly? *Hum. Reprod.* **2015**, *30*, 46–48. [[CrossRef](#)]
91. Hundley, A.F.; Fielding, J.R.; Hoyte, L. Double Cervix and Vagina with Septate Uterus: An Uncommon Müllerian Malformation. *Obstet. Gynecol.* **2001**, *98*, 982–985. [[CrossRef](#)]
92. Gupta, N.; Mittal, S.; Dadhwal, V.; Misra, R. A Unique Congenital Mullerian Anomaly: Robert's Uterus. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2007**, *276*, 641–643. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Guo, L.Q.; Cheng, A.-L.; Bhayana, D. Case of the Month #169: Septate Uterus with Cervical Duplication and Vaginal Septum. *Can. Assoc. Radiol. J.* **2011**, *62*, 226–228. [[PubMed](#)]
94. Goluda, M.; St Gabryś, M.; Ujec, M.; Jedryka, M.; Goluda, C. Bicornuate Rudimentary Uterine Horns with Functioning Endometrium and Complete Cervical-Vaginal Agenesis Coexisting with Ovarian Endometriosis: A Case Report. *Fertil. Steril.* **2006**, *86*, 462.e9–462.e11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Gholoum, S.; Puligandla, P.S.; Hui, T.; Su, W.; Quiros, E.; Laberge, J.-M. Management and Outcome of Patients with Combined Vaginal Septum, Bifid Uterus, and Ipsilateral Renal Agenesis (Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome). *J. Pediatr. Surg.* **2006**, *41*, 987–992. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
96. Garofalo, A.; Alemanno, M.G.; Sochirca, O.; Pilloni, E.; Garofalo, G.; Chiadò Fiorio Tin, M.; Viora, E. Accessory and Cavitated Uterine Mass in an Adolescent with Severe Dysmenorrhoea: From the Ultrasound Diagnosis to Surgical Treatment. *J. Obstet. Gynaecol.* **2017**, *37*, 259–261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
97. Frontino, G.; Bianchi, S.; Ciappina, N.; Restelli, E.; Borruto, F.; Fedele, L. The Unicornuate Uterus with an Occult Adenomyotic Rudimentary Horn. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2009**, *16*, 622–625. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Fedele, L.; Frontino, G.; Motta, F.; Restelli, E. A Uterovaginal Septum and Imperforate Hymen with a Double Pyocolpos. *Hum. Reprod.* **2012**, *27*, 1637–1639. [[CrossRef](#)]
99. Engmann, L.; Schmidt, D.; Nulsen, J.; Maier, D.; Benadiva, C. An Unusual Anatomic Variation of a Unicornuate Uterus with Normal External Uterine Morphology. *Fertil. Steril.* **2004**, *82*, 950–953. [[CrossRef](#)]
100. El Saman, A.M.; Nasr, A.; Tawfik, R.M.; Saadeldeen, H.S. Müllerian Duct Anomalies: Successful Endoscopic Management of a Hybrid Bicornuate/Septate Variety. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **2011**, *24*, e89–e92. [[CrossRef](#)]
101. Dunn, R.; Hantes, J. Double Cervix and Vagina with a Normal Uterus and Blind Cervical Pouch: A Rare Müllerian Anomaly. *Fertil. Steril.* **2004**, *82*, 458–459. [[CrossRef](#)]
102. Duffy, D.A.; Nulsen, J.; Maier, D.; Schmidt, D.; Benadiva, C. Septate Uterus with Cervical Duplication: A Full-Term Delivery after Resection of a Vaginal Septum. *Fertil. Steril.* **2004**, *81*, 1125–1126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Duhan, N.; Kadian, Y.S.; Malik, R. Normal Fundal Morphology Obscuring a Unicornuate and an Equally Developed Blind Uterine Horn—An Unclassified Mullerian Variant. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2016**, *203*, 336–337. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Di Spiezio Sardo, A.; Bettocchi, S.; Bramante, S.; Guida, M.; Bifulco, G.; Nappi, C. Office Vaginoscopic Treatment of an Isolated Longitudinal Vaginal Septum: A Case Report. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2007**, *14*, 512–515. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. Celik, N.Y.; Mulayim, B. A Mullerian Anomaly “without Classification”: Septate Uterus with Double Cervix and Longitudinal Vaginal Septum. *Taiwan. J. Obstet. Gynecol.* **2012**, *51*, 649–650. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Caliskan, E.; Cakiroglu, Y.; Turkoz, E.; Corakci, A. Leiomyoma on the Septum of a Septate Uterus with Double Cervix and Vaginal Septum: A Challenge to Manage. *Fertil. Steril.* **2008**, *89*, 456.e3–456.e7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
107. Giraldo, J.L.; Habana, A.; Duleba, A.J.; Dokras, A. Septate Uterus Associated with Cervical Duplication and Vaginal Septum. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* **2000**, *7*, 277–279. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

108. Shukunami, K.; Tsunezawa, W.; Kotsuji, F. Unicornuate Uterus with a Noncommunicating Cavitory, Laterally Dislocated Rudimentary Horn Presenting with Adenomyosis, Associated with Ipsilateral Renal Agenesis. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2000**, *264*, 88–89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
109. Durin, L.; Barjot, P.; Lucas, J.; Refahi, N.; von Theobald, P. Laparoscopic hemi-hysterectomy for pseudo unicornuate uterus: Apropos of 3 cases. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* **2000**, *29*, 793–796.
110. Wai, C.Y.; Zekam, N.; Sanz, L.E. Septate Uterus with Double Cervix and Longitudinal Vaginal Septum. A Case Report. *J. Reprod. Med.* **2001**, *46*, 613–617.
111. Burgis, J. Obstructive Müllerian Anomalies: Case Report, Diagnosis, and Management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2001**, *185*, 338–344. [[CrossRef](#)]
112. Kriplani, A.; Agarwal, N. Hysteroscopic and Laparoscopic Guided Miniaccess Hemihysterectomy for Non-Communicating Uterine Horn. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2001**, *265*, 162–164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
113. Mackey, R.; Geary, M.; Dornan, J.; McKenna, P. A Successful Pregnancy Following Transabdominal Cervical Cerclage for Cervical Hypoplasia. *BJOG* **2001**, *108*, 1111–1112. [[PubMed](#)]
114. Bugmann, P.; Amaudruz, M.; Hanquinet, S.; la Scala, G.; Birraux, J.; le Coultre, C. Uterocervicoplasty with a Bladder Mucosa Layer for the Treatment of Complete Cervical Agenesis. *Fertil. Steril.* **2002**, *77*, 831–835. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
115. Gabriel, B.; Fischer, D.-C.; Sergius, G. Unruptured Pregnancy in a Non-Communicating Heterotopic Right Fallopian Tube Associated with Left Unicornuate Uterus: Evidence for Transperitoneal Sperm and Oocyte Migration. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **2002**, *81*, 91–92. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
116. Nishi, H.; Funayama, H.; Fukumine, N.; Yagishita, M.; Nohira, T.; Suzuki, Y.; Isaka, K.; Takayama, M. Rupture of Pregnant Noncommunicating Rudimentary Uterine Horn with Fetal Salvage: A Case Report. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2003**, *268*, 224–226. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
117. Arroyo, A.; Yeh, J. Twin Gestation after Ovulation Induction in a Woman with a Non-Communicating Rudimentary Horn Attached to a Unicornuate Uterus. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* **2005**, *89*, 140–141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
118. Tanaka, Y.; Asada, H.; Uchida, H.; Maruyama, T.; Kuji, N.; Sueoka, K.; Yoshimura, Y. Case of Iatrogenic Dysmenorrhea in Non-Communicating Rudimentary Uterine Horn and Its Laparoscopic Resection. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2005**, *31*, 242–246. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
119. Gurbuz, A.; Karateke, A.; Haliloglu, B. Abdominal Surgical Approach to a Case of Complete Cervical and Partial Vaginal Agenesis. *Fertil. Steril.* **2005**, *84*, 217. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
120. Theodoridis, T.D.; Saravelos, H.; Chatzigeorgiou, K.N.; Zepiridis, L.; Grimbizis, G.F.; Vavilis, D.; Loufopoulos, A.; Bontis, J.N. Laparoscopic Management of Unicornuate Uterus with Non-Communicating Rudimentary Horn (Three Cases). *Reprod. Biomed. Online* **2006**, *12*, 128–130. [[CrossRef](#)]
121. Jakiel, G.; Robak-Cholubek, D. Successful Outcome of Twin Gestation after Endoscopic Metroplasty of Complete Septate Uterus. *Gynecol. Obstet. Investig.* **2006**, *62*, 17–19. [[CrossRef](#)]
122. Demir, B.; Guven, S.; Guvendag Guven, E.S.; Gunalp, G.S. An Incidental Finding of Unicornuate Uterus with Unilateral Ovarian Agenesis during Cesarean Delivery. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2007**, *276*, 91–93. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
123. Kresowik, J.; Ryan, G.L.; Austin, J.C.; van Voorhis, B.J. Ultrasound-Assisted Repair of a Unique Case of Distal Vaginal Agenesis. *Fertil. Steril.* **2007**, *87*, 976.e9–976.e12. [[CrossRef](#)]
124. Berhan, Y.; Yusuf, L. Viable Pregnancies in Women with Different Mullerian Duct Anomalies. *Ethiop. Med. J.* **2006**, *44*, 291–299. [[PubMed](#)]
125. Park, J.K.; Dominguez, C.E. Combined Medical and Surgical Management of Rudimentary Uterine Horn Pregnancy. *JSLs* **2007**, *11*, 119–122.
126. Fuchs, F.; Guillot, E.; Cordier, A.-G.; Chis, C.; Raynal, P.; Panel, P. Rupture d'une corne utérine rudimentaire non communicante gravide sur un utérus pseudo-unicorn à 23 semaines d'aménorrhée. *Gynecol. Obstet. Fertil.* **2008**, *36*, 400–402. [[CrossRef](#)]
127. Matignas, A.L.A.; Delos Reyes, R.H. Rectovestibular Fistula as Neovagina in Congenital Cervico-Vaginal Agenesis Associated with Imperforate Anus. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2008**, *34*, 428–435. [[CrossRef](#)]
128. Jihong, L.; Siow, A.; Chern, B. Laparoscopic Excision of Rudimentary Horn Pregnancy in a Patient with Previous Caesarean Section. *Arch. Gynecol. Obstet.* **2009**, *279*, 403–405. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
129. Rana, R.; Pasrija, S.; Puri, M. Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome with Pregnancy: A Rare Presentation. *Congenit. Anom.* **2008**, *48*, 142–143. [[CrossRef](#)]
130. Vaid, N.B.; Radhika, A.G.; Radhakrishnan, G. Longitudinal Vaginal Septum 'Obstructive Variety'—A Challenge for Gynaecologist. *J. Indian Med. Assoc.* **2008**, *106*, 250–255.
131. Lamarca, M.; Navarro, R.; Ballesteros, M.E.; García-Aguirre, S.; Conte, M.P.; Duque, J.A. Leiomyomas in Both Uterine Remnants in a Woman with the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *Fertil. Steril.* **2009**, *91*, 931.e13–931.e15. [[CrossRef](#)]
132. García González, P.; Meana Moris, A.R.; Gracia Chapullé, A.; Matesanz Pérez, J.L. Lesión quística congénita en la pelvis: Un caso de útero didelfo con doble vagina, hematocolpos y agenesia renal ipsilateral: Papel de la resonancia magnética. *Radiología* **2009**, *51*, 194–197. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
133. Nunes, N.; Karandikar, S.; Cooper, S.; Jaganathan, R.; Irani, S. VATER/VACTERL Syndrome (Vertebra/Anus/Cardiac/Trachea/Esophagus/Radius/Renal/Limb Anomalies) with a Noncommunicating Functioning Uterine Horn and a Unicornuate Uterus: A Case Report. *Fertil. Steril.* **2009**, *91*, 1957.e11–1957.e12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

134. Al-Ghafri, W.; Tulandi, T. Image of the Month. Uterine Anomaly: A Classification Challenge. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **2009**, *31*, 105–106. [[CrossRef](#)]
135. Hafeez, M.; Haleem, S.; Anwar, S.; Talib, W.; Yasmeen, F.; Shuakat, R.; Hamid, S. Functioning Uterus with Absent Cervix, Short Vagina and Transverse Septum. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* **2009**, *19*, 386–388. [[PubMed](#)]
136. DaCosta, V.; Christie, L.; Wynter, S.; Harriott, J.; Frederick, J. Uterus Bicornis Bicolis, Imperforate Hemivagina and Ipsilateral Renal Agenesis: Case Report and Literature Review. *West Indian Med. J.* **2009**, *58*, 379–382. [[PubMed](#)]
137. Dilbaz, S.; Dede, F.S.; Kiseli, M.; Dilbaz, B. Cervical Fragmentation: A Successful End-to-End Anastomosis. *Fertil. Steril.* **2010**, *94*, 2769.e9–2769.e11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
138. Maciolek-Blewniewska, G.; Malinowski, A. Uterine cervix agenesi—uterovaginal anastomosis. *Ginekol. Pol.* **2010**, *81*, 389–392. [[PubMed](#)]
139. Talebian Yazdi, A.; de Smet, K.; Ernst, C.; Desprechins, B.; de Mey, J. Uterus Didelphys with Obstructed Hemivagina and Renal Agenesis: MRI Findings. *JBR-BTR* **2011**, *94*, 16–18. [[PubMed](#)]
140. Kawthalkar, A.S.; Gawande, M.S.; Jain, S.H.; Joshi, S.A.; Ghike, S.D.; Bhalerao, A. v Rare Case of Live Birth in a Ruptured Rudimentary Horn Pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* **2011**, *37*, 1169–1172. [[CrossRef](#)]
141. Khong, T.L.; Siddiqui, J.; Mallinson, P.; Horton, D.; Gandhi, J.; Daniel, R. Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome: Uterus Didelphys, Obstructed Hemivagina, and Ipsilateral Renal Agenesis-Role of Sonographically Guided Minimally Invasive Vaginal Surgery. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **2012**, *22*, 171–173. [[CrossRef](#)]
142. del Vescovo, R.; Battisti, S.; di Paola, V.; Piccolo, C.L.; Cazzato, R.L.; Sansoni, I.; Grasso, R.F.; Zobel, B.B. Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome: MRI Findings, Radiological Guide (Two Cases and Literature Review), and Differential Diagnosis. *BMC Med. Imaging* **2012**, *12*, 4. [[CrossRef](#)]
143. Socea, B.; Constantin, V.; Carâp, A.; Moculescu, C.; Pădeanu, N.; Popa, F. Rare Urogenital Malformation Associated with Complex Vascular Malformation—Case Report. *Chirurgia* **2012**, *107*, 659–663.
144. Alaoui, F.Z.F.; Bouguern, H.; Jayi, S.; Squalli, N.; Melhouf, M.A. Management of a uterus didelphys associated with a blind hemivagina. *Pan Afr. Med. J.* **2012**, *13*, 56.
145. Wozniakowska, E.; Torres, A.; Milart, P.; Wozniak, S.; Czuczwar, P.; Szkodziak, P.; Paszkowski, T. Delayed Diagnosis of Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome Due to Microperforation and Pyocolpos in Obstructed Vaginal Canal. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **2014**, *27*, e79–e81. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
146. Blitz, M.J.; Appelbaum, H. Torsion of Fallopian Tube Remnant Associated with Noncommunicating Rudimentary Horn in Adolescent Girl with Unicornuate Uterus. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **2014**, *27*, e97–e99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
147. Shah, T.N.; Venkatesh, S.; Saxena, R.K.; Pawar, S. Uterovaginal Anastomosis for Complete Cervical Agenesis and Partial Vaginal Agenesis: A Case Report. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2014**, *174*, 154–155. [[CrossRef](#)]
148. Piña-García, A.; Afrashtehfar, C. Uterus Didelphys, obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis as a presentation of a case of the Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. Literature review. *Ginecol. Obstet. Mex.* **2013**, *81*, 616–620. [[PubMed](#)]
149. Pereira, N.; Anderson, S.H.; Verrecchio, E.S.; Brown, M.A.; Glassner, M.J. Hemivaginal Septum Resection in a Patient with a Rare Variant of Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome. *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2014**, *21*, 1113–1117. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
150. Kanno, Y.; Suzuki, T.; Nakamura, E.; Goya, K.-I.; Nishijima, Y.; Shinoda, M.; Hayashi, M.; Izumi, S.-I. Successful Term Delivery after Laparoscopic Resection of a Non-Communicating Rudimentary Horn in a Patient with a Unicornuate Uterus: A Case Report. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* **2014**, *39*, 59–63.
151. Cortés-Contreras, D.K.; Juárez-Cruz, P.M.; Vázquez-Flores, J.; Vázquez-Flores, A.D. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly: Unusual cause of piocolpos. Report a case and review of literature. *Ginecol. Obstet. Mex.* **2014**, *82*, 711–715.
152. Chowdhury, S.; Ara, R.; Begum, S.A.; Chowdhury, S.B.; Hussain, M.A.; Mirza, T.T. Uterus Didelphys with Unilateral Obstructed Hemivagina and Haematocolpos with Ipsilateral Renal Agenesis—A Case Report. *Mymensingh Med. J.* **2015**, *24*, 202–206. [[PubMed](#)]
153. Tajiri, R.; Ueda, T.; Aoyama, Y.; Sakuragi, T.; Tohyama, A.; Okabe, K.; Nakagawa, H.; Kinjo, Y.; Hachisuga, T. Pregnancy after Hysteroscopic Metroplasty under Laparoscopy in a Woman with Complete Septate Uterus: A Case Report. *J. UOEH* **2015**, *37*, 17–22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
154. Piccinini, P.S.; Doski, J. Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome: A Case Report. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* **2015**, *37*, 192–196. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
155. Billich, C.; Schwab, B. Klinische Manifestation eines Uterus unicornis mit rudimentärem nicht kommunizierendem Horn bei einem 13-jährigen Mädchen. *Rofo* **2015**, *187*, 1039–1041. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
156. Bhagavath, B.; Behrman, E.; Salari, B.W.; Vitek, W.; Barhan, S.; Yaklic, J.L.; Lindheim, S.R. Metroplasty to Treat Chronic Pelvic Pain Resulting from Outflow Tract Müllerian Anomalies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2015**, *213*, 871.e1–871.e3. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
157. Sharma, R.; Dey, A.K.; Mittal, K.; Kumar, P.; Thakkar, H. Use of Imaging in Diagnosis of Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome, a Case Report. *J. Obstet. Gynaecol.* **2016**, *36*, 873–875. [[CrossRef](#)]
158. Yildirim, D.; Turkogeldi, L.S.; Tekiner, N.; Seckin, K.D.; Yucel, B. A Case of Rudimentary Horn Pregnancy Diagnosed after Failed Attempts at Pregnancy Termination. *Niger. J. Clin. Pract.* **2017**, *20*, 111–114. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
159. Reis, M.I.; Vicente, A.P.; Cominho, J.; Gomes, A.S.; Martins, L.; Nunes, F. Pyometra and Pregnancy with Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* **2016**, *38*, 623–628. [[CrossRef](#)]

160. Albulescu, D.M.; Ceașescu, A.E.; Sas, L.M.; Comănescu, M.C.; Constantin, C.; Tudorache, Ș. The Herlyn-Werner-Wunderlich Triad (OHVIRA Syndrome) with Good Pregnancy Outcome—Two Cases and Literature Review. *Rom. J. Morphol. Embryol.* **2018**, *59*, 1253–1262.
161. Lusty, C.; Vilos, A.; Vilos, G. Mullerian Anomaly with Pelvic Pain. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* **2018**, *40*, 141. [[CrossRef](#)]
162. Zhang, X.; Ding, Y.; Hua, K.; Liu, S.; Jia, N. Combined Laparoscopic and Vaginal Cervicovaginal Reconstruction Using Acellular Porcine Small Intestinal Submucosa Graft in a Patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome (U5aC4V4). *J. Minim. Invasive Gynecol.* **2019**, *26*, 396–397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
163. Oppelt, P.; Renner, S.P.; Brucker, S.; Strissel, P.L.; Strick, R.; Oppelt, P.G.; Doerr, H.G.; Schott, G.E.; Hucke, J.; Wallwiener, D.; et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-Associated Malformation) Classification: A New Classification for Genital Malformations. *Fertil. Steril.* **2005**, *84*, 1493–1497. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
164. Di Spiezio Sardo, A.; Campo, R.; Gordts, S.; Spinelli, M.; Cosimato, C.; Tanos, V.; Brucker, S.; Li, T.C.; Gergolet, M.; De Angelis, C.; et al. The Comprehensiveness of the ESHRE/ESGE Classification of Female Genital Tract Congenital Anomalies: A Systematic Review of Cases Not Classified by the AFS System. *Hum. Reprod.* **2015**, *30*, 1046–1058. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
165. Acién, P.; del Campo, F.; Mayol, M.-J.; Acién, M. The Female Gubernaculum: Role in the Embryology and Development of the Genital Tract and in the Possible Genesis of Malformations. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2011**, *159*, 426–432. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
166. Acién, P.; Acién, M.; Mazaira, N.; Quesada-Rico, J.A. Reproductive Outcome in Uterine Malformations with or without an Associated Unilateral Renal Agenesis. *J. Reprod. Med.* **2014**, *59*, 69–75.
167. Acién, P.; Acién, M. The Presentation and Management of Complex Female Genital Malformations. *Hum. Reprod. Update* **2016**, *22*, 48–69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
168. Acién, P.; Acién, M. Diagnostic Imaging and Cataloguing of Female Genital Malformations. *Insights Imaging* **2016**, *7*, 713–726. [[CrossRef](#)]
169. Acién, P.; Susarte, F.; Romero, J.; Galán, J.; Mayol, M.J.; Quereda, F.J.; Sánchez-Ferrer, M. Complex Genital Malformation: Ectopic Ureter Ending in a Supposed Mesonephric Duct in a Woman with Renal Agenesis and Ipsilateral Blind Hemivagina. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2004**, *117*, 105–108. [[CrossRef](#)]
170. Acién, P.; Acién, M.; Romero-Maroto, J. Blind Hemibladder, Ectopic Ureterocele, or Gartner’s Duct Cyst in a Woman with Müllerian Malformation and Supposed Unilateral Renal Agenesis: A Case Report. *Int. Urogynecol. J.* **2010**, *21*, 365–369. [[CrossRef](#)]
171. Acién, P.; Sánchez-Ferrer, M.; Mayol-Belda, M.J. Unilateral Cervico-Vaginal Atresia with Ipsilateral Renal Agenesis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2004**, *117*, 249–251. [[CrossRef](#)]
172. Briosa, F.; Valsassina, R.; Mira, C.; Zagalo, A. Zinner and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndromes: When Unilateral Renal Agenesis Meets Genital Anomalies. *BMJ Case Rep.* **2019**, *12*, e229034. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
173. Capito, C.; Sarnacki, S. Menstrual Retention in a Robert’s Uterus. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **2009**, *22*, e104–e106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Anexo D

Registro de invención de software

Fundación Fisabio. FS_FOR048 (número de registro I-23-02)

Software en forma de plataforma informática o app que permite la clasificación de las malformaciones del aparato genito-urinario femenino desde las simples uterinas a las anomalías más complejas. El software es capaz de indicar qué aspectos conviene aclarar (pruebas diagnósticas necesarias) cuando no es capaz de establecer la clasificación definitiva del caso y, aportar una orientación sobre la mejor resolución quirúrgica una vez se establece la clasificación definitiva.

| | | | |
|----------------------|--------------|---|---|
| FORMULARIO INVENCION | |  GENERALITAT VALENCIANA |  Fundació Fisabio |
| Código: FS_FOR048 | Revisión: 07 | Pág. 1 de 8 | |

El objetivo de este formulario, de carácter confidencial, es recoger información básica para evaluar la potencial aplicación de los resultados de I+D+i generados en el ámbito de FISABIO y determinar, en su caso, la forma más adecuada de proteger y difundir dichos conocimientos.*

Trate de responder a todos los apartados que pueda, pero deje en blanco los que no sepa responder para rellenarlos junto con el personal técnico de la Fundación.

Una vez cumplimentado firme electrónicamente y remítalo por correo electrónico a: innovacion_fisabio@gva.es

INVESTIGADOR/A DE CONTACTO¹

Nombre: María Isabel Acien Sánchez

Correo electrónico: macien@umh.es

Teléfono: [REDACTED]

INVENTORES/AS /AUTORES/AS DE FISABIO

| Nombre y apellidos ² : | DNI | Servicio/Área Teléfono Correo electrónico | Vinculación con la Fundación ³ | Porcentaje participación ⁴ |
|-----------------------------------|-----|---|--|--|
| Subtotal (A) | | | | 0 % |

INVENTORES/AUTORES CONSELLERIA DE SANITAT UNIVERSAL I SALUT PÚBLICA

| Nombre y apellidos ² : | DNI | Centro y Servicio Teléfono Correo electrónico | Vinculación con la Conselleria ⁵ | Porcentaje participación ⁴ |
|-----------------------------------|------------|---|--|--|
| MI Acien Sánchez | [REDACTED] | Svo Ginecología. Hospital Universitario de San Juan | Jefe Sección. Plaza fija | 25 % |
| Victoria Navarro Lillo | [REDACTED] | Svo Ginecología. Hospital Universitario de Elda | Facultativo. Plaza interina | 30 % |
| Subtotal (B) | | | | 55 % |

INVENTORES/AUTORES DE OTRAS ENTIDADES

¹ Responsable de la interlocución con la Fundación, y persona con quien se intercambiarán las comunicaciones relacionadas con el procedimiento de protección y explotación.

² Sólo podrán constar como inventores las personas que hayan contribuido con aportación intelectual a la obtención de la invención.

³ Contratado/a Fisabio; Contratado/a Fisabio en formación (doctorando/a)

⁴ Porcentaje de participación de cada inventor/autor en la obtención de la invención/obra. De no especificarse se entenderá que es a partes iguales para todos ellos.

⁵ Personal de Conselleria; Personal de Conselleria en formación (MIR); Plaza vinculada

*No será necesario completar la totalidad de este formulario cuando se disponga de información suficiente bien a través de una solicitud de ayudas de I+D+i o bien a través de formulario equivalente procedente de otra Entidad.

| | | | |
|----------------------|--------------|---|--|
| FORMULARIO INVENCION | |  GENERALITAT VALENCIANA  Fundació Fisabio | |
| Código: FS_FOR048 | Revisión: 07 | Pág. 2 de 8 | |

| Nombre y apellidos ² : | DNI | Servicio/Área Teléfono Correo electrónico | Vinculación con el Organismo | Porcentaje participación ³ |
|-----------------------------------|------------|---|------------------------------|---------------------------------------|
| MI Ación Sánchez | ██████████ | Dpto Salud Pública. UMH | Profesor titular vinculado | 25% |
| Pedro Ación Álvarez | ██████████ | UMH | Profesor emérito | 20% |
| Subtotal (C) | | | | 45 % |
| TOTAL (A+B+C) | | | | 100% |

FIRMA DE TODOS/AS LOS INVENTORES/AS O AUTORES/AS:

Este informe se presenta a FISABIO en cumplimiento del deber de comunicación establecido en la legislación vigente: Art. 18 de la Ley 24/2015, de 24 de julio, de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad.

La(s) persona(s) abajo firmante(s) certifica(mos) que toda la información facilitada es correcta y completa en la medida de nuestro mejor conocimiento.

Fecha: 5 de Febrero 2023

| Nombre y Apellidos | Firma |
|--------------------|------------|
| M. Ación | ██████████ |
| V. Navarro | ██████████ |
| P. Ación | ██████████ |

Los arriba firmantes declaran que:

- Tienen interés en que el resultado sea protegido
 No tienen interés en que el resultado sea protegido

PROTECCIÓN DE DATOS

De conformidad con la legislación de Protección de Datos en vigor, los datos personales proporcionados serán tratados por la Fundación para la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (en adelante "Fisabio") con la finalidad de recoger información básica para evaluar la potencial aplicación de los resultados de I+D+i generados en el ámbito de FISABIO y determinar, en su caso, la forma más adecuada de proteger y difundir dichos conocimientos, siendo la base legitimadora el consentimiento dado por el interesado al firmar el presente documento o manifestar su consentimiento de manera expresa. El hecho de no facilitar los datos supone la imposibilidad de cumplir con la finalidad para la que los datos fueron recogidos. Asimismo, FISABIO podrá tratar sus datos para enviarle información sobre su actividad, amparándose esta en el interés legítimo al considerar que existe una relación previa con Usted. Además, le informamos que podrá retirar su consentimiento en cualquier momento. Para cualquier duda o consulta, puede ponerse en contacto con nuestro DPO mediante el envío de un correo electrónico a dpd@gva.es. Los datos serán conservados mientras no revoque el consentimiento prestado o solicite la supresión de sus datos o la oposición al tratamiento, y sin

| | | | |
|----------------------|--------------|---|---|
| FORMULARIO INVENCION | |  GENERALITAT VALENCIANA |  Fundació Fisabio |
| Código: FS_FOR048 | Revisión: 07 | Pág. 3 de 8 | |

perjuicio de su conservación mientras persistan las obligaciones legales. Los datos no serán comunicados a terceros, salvo por obligación legal. Los datos serán tratados de forma confidencial, sin perjuicio de que el interesado pueda ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación al tratamiento y portabilidad, respecto de sus datos de carácter personal, así como la posibilidad de revocar su consentimiento, los cuales puede ejercitar mediante el envío de un mensaje de correo electrónico a fisabio@gva.es. También podrá ejercitarlos por correo postal a la dirección Avda. de Catalunya nº 21 de Valencia, mediante solicitud escrita acompañada de la copia del DNI. Además, le informamos que podrá presentar una reclamación ante la AEPD en el caso de considerar que el tratamiento no se ajusta a la normativa vigente.



| | | | |
|----------------------|--------------|---|---|
| FORMULARIO INVENCION | |  GENERALITAT VALENCIANA |  Fundació Fisabio |
| Código: FS_FOR048 | Revisión: 07 | Pág. 4 de 8 | |

| INFORMACIÓN SOBRE EL RESULTADO O INVENCION | |
|---|--|
| Título | SOFTWARE DE AYUDA EN LAS MALFORMACIONES GENITALES COMPLEJAS |
| Campo | <input type="checkbox"/> Biotecnología y diagnóstico molecular <input type="checkbox"/> Materiales y dispositivos <input type="checkbox"/> Medicamentos y productos farmacéuticos <input type="checkbox"/> Innovación asistencial u organizativa <input type="checkbox"/> Imagen <input checked="" type="checkbox"/> TICs salud <input type="checkbox"/> Otros: |
| Objeto | Indicar el objeto de la invención (elija una o varias opciones) <input type="checkbox"/> un nuevo producto (considerar "producto" en sentido general) <input type="checkbox"/> un nuevo procedimiento de invención <input type="checkbox"/> mejora de un producto existente <input type="checkbox"/> mejora de un proceso existente <input checked="" type="checkbox"/> un servicio nuevo o mejorado |
| Origen/ Financiación | El resultado o invención se ha generado en el desarrollo de: <input checked="" type="checkbox"/> un proyecto de investigación (<i>citar título, entidad financiadora y código de referencia</i>) Proyecto de tesis doctoral: Investigación en malformaciones genitales femeninas: clasificación embriológica y corrección quirúrgica. <input type="checkbox"/> un proyecto de investigación con participación empresarial (<i>citar título, entidad financiadora, empresa y código de referencia</i>) <input type="checkbox"/> un contrato/convenio de investigación (<i>citar nombre de la empresa/entidad</i>) <input type="checkbox"/> la actividad profesional cotidiana (sin financiación externa) <input type="checkbox"/> otras circunstancias En función de la respuesta, indique la información solicitada: ¿Dispone de recursos previstos que puedan ser destinados a cubrir los gastos de protección de los resultados de investigación? <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO |
| Titularidad | La titularidad de una posible patente, ¿debe ser compartida con otra entidad? <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO En caso afirmativo: ¿con qué entidad(es)? UMH ¿en qué porcentaje debe ser propietaria FISABIO? 40% ¿existe algún documento contractual que así lo acredite? <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO |
| Palabras clave para búsqueda de antecedentes | Español: Inglés: |
| Área de aplicación | <i>Según las diferentes áreas o especialidades sanitarias/no sanitarias:</i> <input type="checkbox"/> Alergia/Inmunología <input type="checkbox"/> Cardiovascular <input type="checkbox"/> Cirugía |

| | | | |
|----------------------|--------------|---|---|
| FORMULARIO INVENCION | |  GENERALITAT VALENCIANA |  Fundació Fisabio |
| Código: FS_FOR048 | Revisión: 07 | Pág. 5 de 8 | |

| | |
|-------------------------------------|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Ginecología, Urología, Cirugía Pediátrica, Radiodiagnóstico |
|-------------------------------------|--|

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION / OBRA CON LAS CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS ESENCIALES (máximo 1-2 páginas)

Incluir el objeto de la invención, en qué consiste, el problema técnico que resuelve (necesidad no cubierta o problema relevante que soluciona); qué ventajas aporta respecto al estado de la técnica actual y cuáles son sus limitaciones.

Adjuntar la documentación adicional, figuras, tablas, etc. que ayuden a explicar el objeto de la invención (en este formulario o en otro archivo adjunto). En el caso de un desarrollo informático cumplimentar el Anexo de licencias utilizadas.

Software en forma de plataforma informática o app que permite la clasificación de las malformaciones del aparato genito-urinario femenino desde las simples uterinas a las anomalías más complejas. El software es capaz de indicar qué aspectos conviene aclarar (pruebas diagnósticas necesarias) cuando no es capaz de establecer la clasificación definitiva del caso y, aportar una orientación sobre la mejor resolución quirúrgica una vez se establece la clasificación definitiva.

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de los casos de malformación genital reportados en la literatura en los últimos 20 años encontrando que en el 75% de los casos, los autores no han propuesto una clasificación del caso por ninguno de los sistemas de clasificación vigentes o incluso los han comunicado como inclasificables. La aplicación de la clasificación embriológico-clínica ha permitido la clasificación del 90% de los casos y, apunta la falta del dato anatómico clave que permite diferenciar entre dos grupos de clasificación, en el 10% restante. El software incluye la información de la base de datos obtenida durante la revisión sistemática de la literatura a modo de machine learning. Además, y dado que la clasificación embriológico-clínica se basa en la alteración de la embriología para comprender la malformación de forma global, aporta información sobre cuál ha sido su origen embriológico y puede ofrecer o ayudar a planificar una actitud terapéutica más adecuada e individualizada para la resolución quirúrgica del caso una vez se establece el diagnóstico definitivo.

Las malformaciones del aparato genital femenino son frecuentes, apareciendo en el 3% de todas las mujeres, en el 4% de las mujeres estériles y en el 15% de aquellas que presentan abortos de repetición. Sin embargo, no siempre son detectadas, causando importante sintomatología y, por tanto, afectación de la calidad de vida de la paciente.

Para su clasificación la tendencia en la literatura científica ha sido seguir las clasificaciones basadas en el desarrollo mülleriano; sistemas como el de la American Fertility Society (AFS) (Fertil Steril 1988;49:944-955), recientemente actualizado en la clasificación de la American Society of Reproductive Medicine (ASRM) (Fertil Steril VOL. 116 NO. 5 / NOVEMBER 2021), o la clasificación de anomalías genitales femeninas de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) / Sociedad Europea de Endoscopia Ginecológica (ESGE) (Human Reprod 2013;28:2032-2044).

Sin embargo, estas clasificaciones son sólo müllerianas/uterinas, y no nos aportan información sobre el origen de la malformación. Por el contrario, la clasificación embriológico-clínica de las malformaciones genitales femeninas propuesta por Ación P en 1992, modificada en 2004 (Ación P et al, Hum Reprod 2004;10:2377-84) y actualizada en 2011 (Ación P and Ación M, Hum Reprod Update 2011;17:693-705), se basa en la correlación entre el origen embriológico y la anomalía observada en todo el tracto genital femenino, incluyendo el sistema urinario, con el fin de poder completar el diagnóstico y proponer la actuación terapéutica más adecuada y simple.

El software toma la información de una revisión sistemática de la literatura que hemos realizado

| | | | |
|----------------------|--------------|---|---|
| FORMULARIO INVENCION | |  GENERALITAT VALENCIANA |  Fundació Fisabio |
| Código: FS_FOR048 | Revisión: 07 | Pág. 6 de 8 | |

(Machine Learning: case reports que los autores no han podido/sabido clasificar), junto al conocimiento desarrollado a lo largo de los años por nuestro grupo de investigación (teoría embriológica, clasificación, tratamiento) con bastantes publicaciones de alto impacto al respecto, y basadas en nuestra experiencia clínica. De este modo, además del machine learning con la base de datos, se crea un método de refuerzo para combinar con el anterior para que el software sepa lo que tiene que clasificar enseñándole con algoritmos para que no se equivoque.

| NOVEDAD | |
|--------------|---|
| Alternativas | <p><i>Enumere otras soluciones alternativas a su resultado/invención que ya existen en el mercado actualmente, así como las empresas del sector donde se referencia:</i></p> <p>No se conocen desarrollos similares en el mundo a excepción de una herramienta educativa desarrollada por la American Society of Reproductive Medicine para el empleo de su nueva clasificación (ASRM MAC 2021 tool), que está basada meramente en la imagenología y que resulta bastante compleja de manejar.</p> |
| Ventajas | <p><i>Indique las principales ventajas técnicas de su resultado/invención respecto a las soluciones citadas anteriormente:</i></p> <p>En la innovación aquí presentada, se emplean los datos que el especialista médico (usuario final) introduzca en un desplegable de opciones para la morfología del útero, ovarios, cérvix, vagina, riñones. Estos datos serían obtenidos de la exploración física y pruebas complementarias pedidas por el especialista (ecografía, urografía, resonancia...) a la paciente. El software aporta entonces una clasificación según la clasificación embriológico-clínica. En caso de que falten datos por introducir (porque faltasen estudios de la paciente) apuntaría lo que faltaría aclarar para poder dar una clasificación definitiva. Teniendo esta, el sistema propone la mejor solución quirúrgica para el caso. Se trata pues de un software de apoyo para ginecólogos, cirujanos, pediatras, urólogos, radiólogos... y todos aquellos especialistas médicos implicados en la atención de pacientes con malformaciones genitales.</p> |

| ESTADO DE DESARROLLO | |
|-----------------------------|---|
| Estado actual de desarrollo | <input type="checkbox"/> Idea <input checked="" type="checkbox"/> Desarrollo en laboratorio (algunas pruebas preclínicas) <input checked="" type="checkbox"/> Disponible para demostración (existe prototipo) 1º version <input type="checkbox"/> Disponible para demostración (primera validación clínica realizada) <input type="checkbox"/> Desarrollo para producción (ensayos clínicos realizados; necesarios algunos desarrollos para su comercialización o implantación) |
| Necesidad de desarrollos | <input type="checkbox"/> Validación experimental <input type="checkbox"/> Prototipo <input checked="" type="checkbox"/> Validación clínica. Desarrollo de código como producto sanitario |

| | | | |
|----------------------|--------------|---|---|
| FORMULARIO INVENCION | |  GENERALITAT VALENCIANA |  Fundació Fisabio |
| Código: FS_FOR048 | Revisión: 07 | Pág. 7 de 8 | |

| DIFUSIÓN DEL RESULTADO O INVENCION |
|--|
| ¿Se ha realizado algún tipo de difusión del resultado u objeto de la invención? <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO |
| En caso afirmativo, indicar medio de difusión, fecha y contenido: |
| <input type="checkbox"/> tesis, tesinas, proyectos fin de carrera o master, y en general trabajos escritos para la obtención de un grado o cualificación académica. <input type="checkbox"/> cursos, seminarios, conferencias <input type="checkbox"/> correspondencia <input type="checkbox"/> solicitudes de proyectos y becas <input type="checkbox"/> posters y/o comunicaciones orales en congresos, foros o ferias <input type="checkbox"/> publicaciones en web <input type="checkbox"/> publicaciones en revistas o libros <input type="checkbox"/> informes parciales de seguimiento <input type="checkbox"/> informes de avance de proyectos colaborativos <input type="checkbox"/> información facilitada a empresas e instituciones |
| En función de la respuesta, indique la información solicitada: |
| Si no se ha publicado todavía, ¿El resultado o artículo ha sido enviado a alguna revista /medio de comunicación? <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO ¿Se tiene intención de publicar / presentar próximamente? <input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Indicar fecha estimada de publicación en ambos casos. 2023 |

| POTENCIAL COMERCIAL |
|---|
| ¿Conoce alguna empresa que, a priori, pudiera estar interesada en este resultado/invención? <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO |
| En caso afirmativo, indique cuál(es): |
| ¿Se ha contactado ya con alguna empresa para su posible transferencia y explotación? <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO |
| En caso afirmativo, ¿con cuál(es)? ¿se ha firmado acuerdo de confidencialidad? Indicar fecha y persona de contacto. Se ha contactado con ITI para un posible desarrollo conjunto a través de las ayudas de valorización AVI |
| ¿A qué sectores industriales se dirige el resultado/invención? Sector sanitario |

¡Gracias por su colaboración!

| | | | |
|----------------------|--------------|---|---|
| FORMULARIO INVENCIÓN | |  GENERALITAT VALENCIANA |  Fundació Fisabio |
| Código: FS_FOR048 | Revisión: 07 | Pág. 8 de 8 | |

ANEXO DESCRIPCIÓN DE LICENCIAS UTILIZADAS

| Librerías y/o programas utilizados en el desarrollo o incluidos en el código | Tipo de licencia (incluir link o adjuntar pdf con la licencia en apartado) | Esta licencia de la librería y/o programa |
|--|--|---|
| | | A. ¿Permite la explotación comercial del software desarrollado? B. ¿Exige distribuir el código fuente? |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

| Explicar brevemente el tipo de dependencia de las librerías entre sí (ensambladas, llamadas externas ...) |
|---|
| |

*A mis padres, Miguel y Fini.
A Nacho y Mar.*



A la Dra. Maribel Acién, directora de tesis, por animarme hace unos años a iniciar este proyecto y adentrarme en el Programa de Doctorado, así como al Dr. Pedro Acién, tutor de tesis, por enseñarme tanto de esta línea de estudio e investigación que tan bien conoce.

A mi familia al completo, porque sin su apoyo no hubiera sido capaz de ser perseverante y llegar hasta el final. Quiero expresar mi gratitud a mis padres y a mi hermana por haber fundado en mí un ambiente de constancia. Y, a Mar, porque aun siendo tan pequeña, ha demostrado tener mucha paciencia "para que la mami acabe la tesis".

A Nacho, porque has marcado el optimismo desde el primer día. Por levantar mi ánimo cada vez que todo se veía negro, y mira que han sido veces... Gracias por ayudarme, no sólo psicológicamente sino también con el trabajo informático que tan de cabeza me llevaba. ¡Qué sería de este documento sin ti! Siempre mantendré tu "darrere de l'u ve el dos".

*Y, por último, y no por ello menos importantes, no me olvido de mis amigas y compañeros de trabajo, que siempre han mostrado su interés y preocupación por la evolución. Vuestro afecto ha sido un pilar fundamental para estar aquí.
Gracias a todos.*

