

# Il dolore mestruale

La dismenorrea è il disturbo ginecologico più frequente tra le adolescenti ed è gravato da un notevole impatto sociale. Un'attenta anamnesi, valutazione dell'intensità del dolore e l'esecuzione di accertamenti strumentali è fondamentale per distinguere le forme primarie dalle forme secondarie.

Silvio Zottoli<sup>1</sup>, Francesca Cenzato<sup>1</sup>, Chiara Crippa<sup>1</sup>, Marialucìa Villanova<sup>1</sup>, Maria Canepa<sup>1</sup>, Alice Duranti<sup>1</sup>, Livia Leoncini Bartoli<sup>1</sup>, Anna Calamita<sup>1</sup>, Carmen Guarracino<sup>2</sup>, Carmelo Pistone<sup>2</sup>, Enrico Tondina<sup>2</sup>, Gian Luigi Marseglia<sup>2</sup>, Ilaria Brambilla<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Pavia

<sup>2</sup> Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - Università degli Studi di Pavia

## ABSTRACT

*Dysmenorrhea is a painful condition related to the menstrual cycle, common among adolescents and young women. The diagnosis is based on a clinical-instrumental evaluation, through which it is crucial to distinguish primary from secondary dysmenorrhea. The treatment varies depending on the severity of the symptoms and the choice of the patient, including drugs, non-pharmacological therapies, and surgical interventions. Recently, the possibility of menstrual leave has been introduced in some countries to address the relevant social impact of dysmenorrhea in working-age women.*

## ABSTRACT

La dismenorrea è una condizione di sofferenza legata al ciclo mestruale, comune tra le adolescenti e le giovani donne. La diagnosi si basa su una valutazione clinico-strumentale, attraverso cui è fondamentale distinguere la dismenorrea primaria dalla secondaria. La terapia varia a seconda della gravità dei sintomi e delle preferenze della paziente, includendo farmaci, terapie non farmacologiche e interventi chirurgici. Inoltre, è stata introdotta la possibilità di congedo mestruale in alcuni paesi per gestire l'impatto sociale della dismenorrea nelle donne in età lavorativa.

## DISEASE BURDEN

Il termine "dismenorrea" si riferisce alla sintomatologia dolorosa legata al flusso mestruale (dal greco δύσ- difficile, μην mese, ρεω scorrere). Il dolore mestruale è il disturbo ginecologico più frequente tra le adolescenti e le giovani donne e si caratterizza per un notevole impatto sociale, rappresentando la causa principale di assenze ricorrenti da scuola e lavoro. Presente dal 19 al 90% delle donne in epoca riproduttiva, in adolescenza la dismenorrea viene riferita dall'80% delle ragazze, con una incidenza di sintomi gravi del 42% (1-4).

La sintomatologia è comunemente rappresentata da dolore acuto crampiforme, diffuso a tutto l'addome o localizzato ai quadranti inferiori e/o in regione lombare e da sintomi gastrointestinali come nausea, vomito, inappetenza e diarrea. Contestualmente possono essere presenti cefalea, vertigini, affaticamento, irritabilità, depressione o disturbi del sonno (5,6). Il dolore si manifesta poche ore prima o in concomitanza dell'inizio della mestruazione e di solito si risolve entro 72 ore (7).

Nelle ragazze adolescenti con dismenorrea è stata, inoltre, dimostrata una maggior incidenza di sindrome premestruale e di disordine disforico premestruale che ne è la forma più grave, attualmente classificato nei disturbi depressivi (8,9). Si stima che dal 12 al 16%

delle adolescenti abbia una sindrome premenstruale moderata o severa e che il disturbo disforico premenstruale abbia una prevalenza del 2-4% (10).

## DISMENORREA PRIMARIA E SECONDARIA

La dismenorrea può essere distinta in primaria o secondaria (Tabella 1): la prima forma (90% dei casi) è rappresentata da un dolore sovrapubico che compare in corrispondenza della mestruazione, di significato non patologico, sincrono con i primi cicli ovulatori (a 6-12 mesi dal menarca) e con andamento progressivo fino ai 17-18 anni; la forma secondaria (10% dei casi) riconosce invece nel proprio determinismo una precisa causa sottostante come endometriosi, malformazioni dei genitali esterni, cisti ovariche, malattia infiammatoria pelvica (PID), infezioni delle vie genitali e/o malattie sessualmente trasmissibili (MST), sindromi aderenziali, miomi uterini e quadri di adenomiosi (rari in adolescenza) (11); suggestiva per dismenorrea secondaria la comparsa di dolore nei primi 6 mesi di vita ginecologica o dopo anni di flussi mestruali non dolorosi e/o in pazienti in cui è nota una condizione di anovulatorietà (12). Il dolore pelvico cronico, o "Sindrome della Monna Lisa" per le sue caratteristiche mutevoli, condivide con la dismenorrea secondaria il dolore costante o intermittente e la ciclicità variabile della durata di almeno 6 mesi (13). È sempre necessario inoltre escludere una sottostante causa infettiva o una gravidanza ectopica (14).

## EZIOPATOGENESI E FATTORI DI RISCHIO

Il dolore origina dalla sintesi di mediatori dell'infiammazione come le prostaglandine, i leucotrieni e l'acido arachidonico che stimolano la contrazione dell'utero e la vasocostrizione al termine del ciclo mestruale ovulatorio. In particolare, la prostaglandina F<sub>2α</sub> è responsabile delle contrazioni miometriali e del dolore crampiforme (15). Inoltre, più alti livelli di prostaglandine e leucotrieni sono riscontrate in adolescenti con dismenorrea rispetto alle ragazze eumenorriche (4). Bassi livelli di ossido nitrico, rialzo di vasopressina e aumento dell'angolo di flessione uterino possono concorrere alla comparsa di dolore mestruale (13,16,17). I fattori di rischio associati alla dismenorrea primaria sono elencati in Tabella 2 (18,19). La sindrome dell'intestino irritabile è una comorbidità di frequente riscontro nelle pazienti con dismenorrea, dato che presuppone un comune coinvolgimento del sistema nervoso centrale (SNC): uno studio con risonanza magnetica nucleare su adolescenti dismenorriche mostra una alterazione dei centri nervosi di modulazione del dolore a livello di corteccia motoria e sostanza grigia periacqueduttale (20). Inoltre, un recente studio di Li et. al. rileva il rapporto causale tra dismenorrea e depressione, mediato dal *binge eating* e dalla qualità del sonno, sottolineando l'importanza della salute mentale delle adolescenti in relazione al *lifestyle* (21). A supporto di questa correlazione, si riporta la maggior incidenza di dismenorrea e assenteismo scolastico in adolescenti sottopeso od obeso (22).

### Caratteristiche di dismenorrea primaria e secondaria

	DISMENORREA PRIMARIA	DISMENORREA SECONDARIA
<b>INSORGENZA</b>	Inizia 6-12 mesi dopo il menarca e ha la massima frequenza a 17-18 anni	Inizia nei primi 6 mesi di vita ginecologica o dopo molti anni di flussi non dolorosi
<b>CARATTERISTICHE</b>	Compare poche ore prima della mestruazione o coincide con essa	Compare poche ore prima della mestruazione o coincide con essa
<b>DURATA</b>	Persiste per 24-48 ore, raramente supera le 72 ore	Persiste per 24-48 ore, raramente supera le 72 ore
<b>SEDI</b>	La sede del dolore è sovrapubica con irradiazione lombare o inguino-crurale	La sede del dolore è variabile in base alla causa sottostante
<b>CAUSA</b>	Idiopatica	- Patologia malformativa dei genitali interni - Endometriosi - Cisti ovariche - Malattia infiammatoria pelvica - Sindromi aderenziali - Miomi uterini, adenomiosi

Tabella 1

## Leading article

Fattori di rischio
Familiarità
Giovane età
Menarca precoce
Flussi mestruali abbondanti
Nulliparità
Presenza di altre sindromi dolorose o croniche
Marcata retroversione uterina
Sedentarietà
Insufficiente apporto nutrizionale di acidi grassi polinsaturi
Alto consumo di caffeina o derivati
Esposizione al fumo attivo o passivo
Difficoltà nell'ambiente familiare
Stress

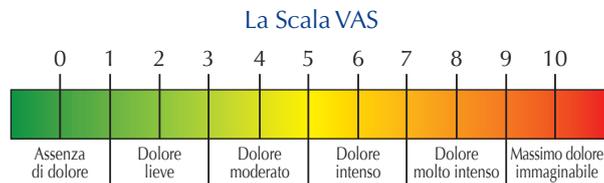
Tabella 2

### DIAGNOSI

L'anamnesi deve indagare la familiarità per dismenorrea ed endometriosi, il *timing* di comparsa dei sintomi rispetto al menarca e il loro eventuale peggioramento nel tempo, l'impatto su frequenza scolastica e qualità della vita, le caratteristiche dei flussi mestruali, lo stile di vita, la presenza di fattori di rischio per MST nell'adolescente sessualmente attiva, il tipo di analgesico. La stadiazione soggettiva dell'intensità del dolore mira a valutare l'efficacia del trattamento e si avvale comunemente dell'utilizzo della scala visuo-analogica (VAS). La scala di Andersch e Milsom, invece, permette una stadiazione della dismenorrea, correlando l'intensità del dolore ai sintomi sistemici, alla limitazione delle attività quotidiane e all'utilizzo di analgesici (Figura 1) (23,24).

L'esame obiettivo ha una limitata potenza diagnostica. Alla palpazione vanno comunque sempre ricercati

### Tipologia di scale del dolore: VAS e Scala di Andersch e Milsom in ordine



Grado	Capacità lavorativa	Sintomi sistemici	Analgesici
<b>GRADO 0:</b> • flussi non dolorosi • quotidianità integra	Integra	Nessuno	Non richiesti
<b>GRADO 1:</b> • flussi dolorosi • <b>dolore lieve</b> • rari limiti quotidianità • rara richiesta analgesici	Raramente limitata	Nessuno	Raramente richiesti
<b>GRADO 2:</b> • quotidianità limitata • <b>dolore moderato</b> • analgesici richiesti e efficaci • rare assenze da scuola	Moderatamente limitata	Pochi	Moderatamente richiesti
<b>GRADO 3:</b> • attività molto limitate • <b>dolore severo</b> • analgesici poco efficaci	Molto limitata	Manifesti	Scarsamente efficaci

Modificato da ref. (23,24)

Figura 1

segni di colon irritabile, peritonismo e/o masse pelviche dolenti/dolorabili. Gli esami di laboratorio, in genere non dirimenti, possono, invece, supportare l'ipotesi diagnostica nel sospetto clinico-anamnestico di PID, qualora mostrino una elevazione degli indici di flogosi, da confermare con indagini colturali su tampone cervico-vaginale (25). Fondamentale il supporto diagnostico fornito dall'ecografia dell'addome inferiore, da eseguirsi preferibilmente in ambiente ginecologico dedicato, per escludere anomalie di dimensioni od orientamento del corpo uterino, masse annessiali dolenti, segni diretti o indiretti di flogosi pelvica, setti vaginali; un'ecografia transaddominale, soprattutto se effettuata nella seconda fase del ciclo in cui è ben apprezzabile la rima endometriale, può inoltre più facilmente identificare quadri di patologia malformativa uterina ed endometriomi, e può rilevare cisti ovariche complesse. A fronte di un'ecografia negativa (10), il *gold standard* diagnostico per sospetta endometriosi, PID e sindromi aderenziali resta la laparoscopia esplorativa: nelle adolescenti non responsive alle comuni terapie, deve quindi essere considerato il ricorso a una chirurgia mininvasiva in quanto la diagnosi precoce di endometriosi migliora notevolmente la prognosi (26).

## TRATTAMENTO

La cura della dismenorrea riduce l'impatto negativo complessivo del dolore acuto in adolescenza e la sensibilizzazione del SNC agli stimoli dolorosi. Per modulare in *primis* i noti fattori di rischio, nella dismenorrea primaria è necessario proporre modifiche dello stile di vita, quali la pratica regolare di attività fisica aerobica, soprattutto tramite *stretching* e rilassamento muscolare, che riduce la durata globale e l'intensità del dolore, con un beneficio persistente fino a tre cicli mestruali successivi (27); l'adozione in fase luteale di specifiche posizioni di yoga (10); il consumo alimentare di grassi di origine vegetale (grano, vegetali e legumi) e di acidi grassi  $\omega$ -3 (pesce) per il potenziale effetto antinfiammatorio e per bilanciare l'eccessiva produzione di  $\omega$ -6; l'impiego sperimentale in fase luteale di palmitoil-etanolamide e trans-politadina; l'abbandono dell'abitudine al fumo e all'abuso di caffeina; l'applicazione di borse dell'acqua calda o cerotti termici in regione addomino-pelvica e lombo-sacrale (10). Sul piano farmacologico, la prima linea consiste nel trattamento con farmaci antinfiam-

matori non steroidei (FANS) (Tabella 3), data la capacità di ridurre la produzione di prostaglandine, tenendo ovviamente in considerazione la possibilità di una controindicazione al loro impiego (storia pregressa di ulcera peptica o sanguinamento del tratto gastro-intestinale, deficit di fattori della coagulazione) (11). Per garantire la massima efficacia analgesica, il trattamento dovrebbe essere iniziato 48 ore prima o al momento della comparsa del flusso, proseguito per 2-3 giorni e ripetuto per almeno tre cicli mestruali consecutivi. L'ibuprofene è il più indicato per questo trattamento poiché è eliminato più rapidamente per via renale rispetto agli altri FANS e presenta minor incidenza di effetti collaterali. Alternativa efficace ai FANS in pazienti di maggiore età sono gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2) (Tabella 3), dotati di minori effetti avversi gastrointestinali e controindicati in quadri di alterata funzionalità renale, cardiaca ed epatica e di contemporaneo utilizzo di diuretici

### Linee di trattamento

Adeguamento dello stile di vita
FANS e COX-2 (posologia indicativa per una paziente con peso di circa 50 kg)
<b>Ibuprofene:</b> - 200-600 mg ogni 6 ore - 800 mg il primo giorno poi 400 mg ogni 8 ore - 200 mg orosolubile ogni 8 ore
<b>Ketoprofene lisina:</b> - 300 mg il primo giorno poi 75 mg ogni 12 ore
<b>Naprossene sodico:</b> - 500 mg il primo giorno poi 200 mg ogni 12 ore
<b>Acido mefenamico:</b> - 500 mg il primo giorno poi 200 mg ogni 12 ore
<b>Colecoxib:</b> 400 mg il primo giorno poi 200 mg ogni 12 ore
<b>Etoricoxib:</b> 120 mg il primo giorno poi 60 mg ogni 12 ore
<b>Trattamento ormonale:</b> - Etinil-estradiolo 20 mcg con levonorgestrel 100 mcg a regime ciclico per 3 mesi - Etinil-estradiolo 20 mcg con gestodene 0.075 mg a regime ciclico per 3 o 6 mesi - Device intrauterino medicato con levonorgestrel per 12 mesi - Cerotto transdermico di etinil-estradiolo e norelgestromina per 36 mesi - Impianto sottocutaneo di etonogestrel per 24 mesi
Terapie alternative

Tabella 3

## Leading article

ci, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (28). In caso di mancata risposta clinica, potrebbe essere prescritta terapia ormonale, che ridimensiona la sintesi di prostaglandine e leucotrieni, limitando la proliferazione endometriale e riducendo l'entità del sanguinamento mestruale (Tabella 3) (10,27,29).

La vitamina D svolge un ruolo modulante sul dolore mestruale, poiché i suoi recettori sono espressi dal tessuto ovarico, endometriale e dall'epitelio di tube di Falloppio, decidua e placenta (30): in particolare, notorie sono la correlazione tra ipovitaminosi D e dismenorrea grave (31) e il miglioramento del dolore mestruale dopo singola dose di vitamina D 300.000 IU 5 giorni prima dell'inizio del flusso per 2 mesi (32). Altri micronutrienti (vit. B1, vit. K, omega-3, vit. E associata a vit. C, magnesio e zinco solfato) rappresentano un valido aiuto, come illustrato da recenti studi (33).

Agopuntura, elettrostimolazione nervosa transcutanea, *Heat Therapy* (34) e fitoterapia (agnocasto, olio di enotera e di borragine), seppur non supportati da prove di sicurezza e di efficacia, possono con beneficio esser impiegati nella dismenorrea. Gli studi con la più ampia casistica e i risultati più promettenti sono stati condotti su *Vitex Agnus castus* (10).

La terapia con inibitori del re-uptake della serotonina non rappresenta la prima scelta nelle adolescenti, ma può essere utilizzata soprattutto in presenza di tratti disforici (10).

### TERAPIA NELLA DISMENORREA SECONDARIA

L'approccio della dismenorrea secondaria consiste nel trattamento della patologia di base (soppressione della funzionalità ovarica, tramite progestinici associati o meno ad estrogeni, e chirurgia in endometriosi e adenomiosi, interventi correttivi nelle malformazioni genitali, miomectomia nei fibromi uterini, antibiotici per infezioni genitali) e nell'impiego di analgesici (10).

### CONCLUSIONI

L'elevata frequenza della problematica in adolescenza impone la necessità di avviare un adeguato iter diagnostico-terapeutico al fine di limitare il più possibile il *burden* legato a questa patologia. Pioniera in Europa, la Spagna, a febbraio 2023 ha introdotto il congedo mestruale per le donne che lavorano (35), provvedimento che si auspica possa esser esteso all'età scolare.

### Bibliografia

1. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update*. 2015 Nov-Dec;21(6):762-78
2. De Sanctis V, Soliman A, Bernasconi S, Bianchin L, Bona G, Bozzola M, Buzi F, De Sanctis C, Tonini G, Rigon F, Perissinotto E. Primary Dysmenorrhea in Adolescents: Prevalence, Impact and Recent Knowledge. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2015 Dec;13(2):512-20
3. Latthe P, Latthe M, Say L, Gülmezoglu M, Khan KS. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: a neglected reproductive health morbidity. *BMC Public Health*. 2006 Jul 6;6:177
4. Dei M, Bruni V. Guida alla Ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza. Firenze; 2016.
5. French L. Dysmenorrhea in adolescents: diagnosis and treatment. *Paediatr Drugs*. 2008;10(1):1-7
6. Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. *BMJ*. 2006 May 13;332(7550):1134-8
7. Akerlund M. Pathophysiology of dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1979;87:27-32
8. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol*. 1996 Jan;87(1):55-8
9. American Psychiatric Association (APA). Depressive Disorders. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association Publishing; 2022.
10. FIMP, SIPPS, SIGIA. Ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza: una guida pratica per il pediatra. 2022
11. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2006 Dec;19(6):363-71
12. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;132(6).
13. Tridenti G, Vezzani C. La dismenorrea in età adolescenziale: Clinica e terapia. *Quaderni ACP*. 2019;26(2).
14. Proctor ML, Murphy PA, Pattison HM, Suckling J, Farquhar CM. Behavioural interventions for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;2007(3):CD002248
15. Rosenwaks Z, Seegar-Jones G. Menstrual pain: its

- origin and pathogenesis. *J Reprod Med.* 1980 Oct;25(4 Suppl):207-12
16. Cagnacci A, Grandi G, Cannoletta M, Xholli A, Piacenti I, Volpe A. Intensity of menstrual pain and estimated angle of uterine flexion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Jan;93(1):58-63
  17. Cameron IT, Campbell S. Nitric oxide in the endometrium. *Hum Reprod Update.* 1998 Sep-Oct;4(5):565-9
  18. Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, Lea R, Robert M; SOGC. Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005 Dec;27(12):1117-46
  19. Tomás-Rodríguez MI, Palazón-Bru A, Martínez-St John DR, Navarro-Cremades F, Toledo-Marhuenda JV, Gil-Guillén VF. Factors Associated with Increased Pain in Primary Dysmenorrhea: Analysis Using a Multivariate Ordered Logistic Regression Model. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Apr;30(2):199-202
  20. Wei SY, Chao HT, Tu CH, Li WC, Low I, Chuang CY, Chen LF, Hsieh JC. Changes in functional connectivity of pain modulatory systems in women with primary dysmenorrhea. *Pain.* 2016 Jan;157(1):92-102
  21. Li Y, Kang B, Zhao X, Cui X, Chen J, Wang L. Association between depression and dysmenorrhea among adolescent girls: multiple mediating effects of binge eating and sleep quality. *BMC Womens Health.* 2023 Mar 28;23(1):140
  22. Donayeva A, Amanzholkyzy A, Nurgaliyeva R, Gubasheva G, Abdelazim IA, Samaha II. The relation between primary dysmenorrhea in adolescents and body mass index. *Prz Menopauzalny.* 2023 Sep;22(3):126-9.
  23. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol.* 1982 Nov 15;144(6):655-60
  24. Benini F, Barbi E, Gangemi M. Il Dolore Nel Bambino. Strumenti pratici di valutazione e terapia. Ministero della salute. 2010;
  25. Ross J, Guaschino S, Cusini M, Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018 Feb;29(2):108-114
  26. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1997 Nov;10(4):199-202
  27. Harel Z, Riggs S, Vaz R, Flanagan P, Dunn K, Harel D. Adolescents' experience with the combined estrogen and progestin transdermal contraceptive method Ortho Evra. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2005 Apr;18(2):85-90
  28. Yu Q, Zhu X, Zhang X, Zhang Y, Li X, Hua Q, Chang Q, Zou Q, Di W, Yao Y, Yu W, Liu J, Mehta A, Yan L. Etoricoxib in the treatment of primary dysmenorrhea in Chinese patients: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2014 Sep;30(9):1863-70
  29. Dmitrovic R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous compared with cyclic oral contraceptives for the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2012 Jun;119(6):1143-50
  30. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkham US, Barnes J, Seyfoddin V, Marjoribanks J. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 22;3(3):CD002124
  31. Matsas A, Sachinidis A, Lamprinou M, Stamoula E, Christopoulos P. Vitamin Effects in Primary Dysmenorrhea. *Life (Basel).* 2023 Jun 1;13(6):1308
  32. Bertone-Johnson ER, Manson JE. Vitamin d for menstrual and pain-related disorders in women: comment on "improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin d". *Arch Intern Med.* 2012 Feb 27;172(4):367-9
  33. McCabe D, Lisy K, Lockwood C, Colbeck M. The impact of essential fatty acid, B vitamins, vitamin C, magnesium and zinc supplementation on stress levels in women: a systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2017 Feb;15(2):402-453
  34. Igwea SE, Tabansi-Ochuogu CS, Abaraogu UO. TENS and heat therapy for pain relief and quality of life improvement in individuals with primary dysmenorrhea: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2016 Aug;24:86-91
  35. BOE-A-2023-5364. Ley Orgánica 1/2023, de 28 de febrero, por la que se modifica la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. Vol. 51, BOE . 2023.