

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Marzo 2021

Año MMXXI



XVIII JORNADAS NACIONALES • I INTERNACIONALES
HM GABINETE VELÁZQUEZ

Actualizaciones en Ginecología y Obstetricia

25 y 26 de febrero 2021





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

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

INDEXADA EN:
IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,
Embase Alerts, Sedbase

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:
Calle Jérez, 21
28231 Las Rozas
Madrid

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

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

Correl electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

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

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

Palacios Gil-Antuñano, S

Mendoza Ladrón de Guevara, N

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

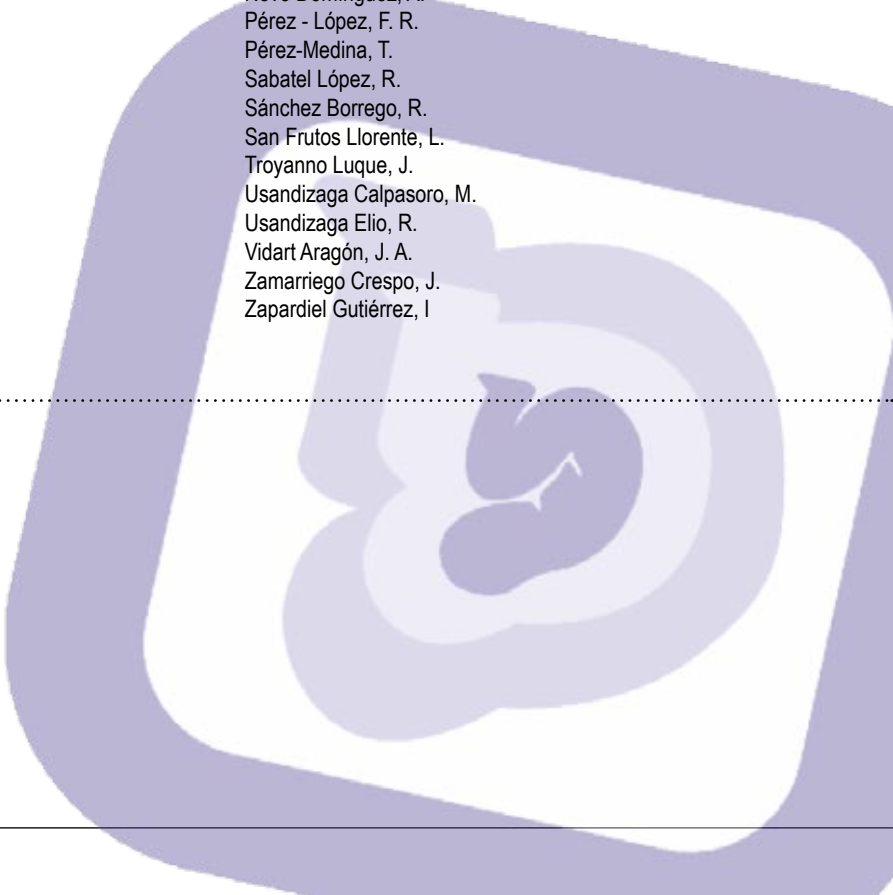
Escribano Tórtola, J.J

Marcos Fernández, M

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Balagueró Lladó, L.
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Calleja Abu-Amshah, J.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Comino Delgado, R.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Cuadros López, J.L.
Díaz Recasens, J.
Ezcurdia Gurpegui, M.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Florido Navío, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la

García Hernández, J. A.
González González, A.
Hernández Aguado, J.J.
Jurado López, A.R
Lailla Vicens, J. M.
Lazon Lacruz, R.
López García, G.
Manzanera Bueno, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Montoya Videsa, L.
Novo Domínguez, A.
Pérez - López, F. R.
Pérez-Medina, T.
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zamarriego Crespo, J.
Zapardiel Gutiérrez, I



Sumate a la REVOLUCIÓN



Slinda® 1x28 comprimidos CN: 727254.0
Slinda® 3x28 comprimidos CN: 727267.1

- **ÚNICA** píldora anticonceptiva con drosiprenona sin estrógenos¹⁻⁵
- **Ningún evento tromboembólico** notificado durante el desarrollo clínico de **Slinda®**: 20.000 ciclos de tratamiento^{2-4,6}
- Alto porcentaje de **SATISFACCIÓN** de la mujer en relación a la tolerabilidad y bienestar del tratamiento²
 - ✓ Con una pauta 24+4³
 - ✓ Con las propiedades antimineralocorticoides y antiandrogénicas de la drosiprenona⁵

Referencias:
1. Regidor PA. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget*. 2018;9(77):34628-38. 2. Archer DF et al. Drosiprenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception*. 2015;92:439-44. 3. Ficha técnica Slinda®, propiedad de Exeltis Healthcare. Disponible en <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>. 4. Palacios S et al. 2019. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drosiprenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;00:1-9. 5. Regidor PA et al. Drosiprenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24+24 cycle with desogestrel 75 µg per day. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Sep;32(9):749-751. 6. Palacios S et al. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drosiprenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300:1805-1812.





MESA 1

Importancia de la hidratación y microbiota en la salud vaginal de la menopausia

Martínez Medina, M; Sánchez Méndez, Sonia

Ginecóloga. Unidad de menopausia. Hospital Universitario General de Catalunya.

La salud vaginal es el estado de la vagina que mantiene las condiciones fisiológicas adecuadas a la evolución de la edad de la mujer, que no produce sintomatología local y permite una vida sexual satisfactoria (OMS).

En la mujer menopáusica debido al descenso de los niveles de estrógeno se producen a nivel vulvo-vaginal y urinario unos cambios que alteran la salud vaginal, adelgazamiento de la mucosa, disminución importante de exudado..., dando como síntomas mas frecuentes, sequedad, dispareunia.

Todos estos cambios provocan una reducción de la microbiota y un aumento del ph vaginal, que en muchos casos dará lugar a infecciones urinarias de repetición.

Este Síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) tiene una prevalencia en España del 50 al 90%.

Aunque el tratamiento con estrógenos locales es una buena opción algunas mujeres no quieren o no pueden seguirlo y prefieren tratamientos con hidratantes vaginales.

No todos los hidratantes vaginales son iguales y cabe destacar aquellos que llevan en su composición ácido hialurónico, ya que es un componente natural de la matriz extracelular y tiene una estructura simple y gran peso molecular. Sus propiedades:

1. Higroscópicas hacen que consiga retener 1000 veces su peso en agua confiriendo una mayor hidratación.
2. Viscoelásticas y reológicas lo hacen un buen lubricante

3. Cicatrizantes, cohesionando tejidos de piel y mucosas.

Si además es vehiculado en una estructura liposomal conseguimos que no se quede solo en la superficie de la mucosa y que se libere de forma progresiva y continua mejorando su eficacia.

En el estudio clínico de Bohbot con ácido hialurónico liposomal y vitamina E, con el objetivo de evaluar la eficacia en mujeres con sequedad vaginal, se incluyeron 49 mujeres de 18 a 65 años que siguieron el tratamiento durante 84 días. Los objetivos secundarios fueron disminución de dispareunia y mejora del índice de salud vaginal. A los 28 días se consiguió una mejora en la sequedad vaginal del 25%, en las mujeres posmenopáusicas, siendo del 81% a los 84 días. En cuanto a la disminución de la dispareunia fue del 49% a los 28 días, llegando al 82% a los 84 días.



	Disminución de sequedad vulvovaginal		Disminución de dolor y dispareunia	
	28 Días	84 Días	28 Días	84 Días
Mujeres premenopáusicas (n=26)	-24%	-91%	-42%	-77%
Mujeres menopáusicas (n=19)	-25%	-81%	-49%	-82%



La mejoría en el índice de salud vaginal fue del 118%.

El ácido Hialurónico liposomado con vitamina E (Mucoglyne), está indicado en sequedad vulvo-vaginal leve o moderada, dispareunia, disconfort y lesiones externas con dificultad de cicatrización.

Las mujeres posmenopáusicas que presentan una sintomatología vaginal más acusada son aquellas que tienen una alteración de la microbiota, disbiosis, en la que predomina la colonización por bacterias intestinales. De los diferentes vaginotipos el I, en el que predomina el *Lactobacillus crispatus*, el mayor productor de ácido láctico, disminuye considerablemente ya a partir de la perimenopausia. El ácido láctico disminuye el pH vaginal creando un ambiente desfavorable para el crecimiento de bacterias patógenas. Aunque el tratamiento con probióticos, no parece mejorar la clínica del SGM si que puede tener un papel en la reducción de las infecciones urinarias de repetición (UTIR).

En el ensayo clínico, Fase 2, de Stapleton, para prevención de UTIR con *Lactobacillus crispatus* intravaginal se consiguió una reducción del 44% frente a placebo 15%.

Intervention	No. (%) of participants developing recurrent UTI	Relative risk (95% CI)
Lactin-V (n = 48)	7 (15)	.5 (.2-1.2)
Placebo (n = 48)	13 (27)	---
Intervention, <i>L. crispatus</i> colonization pattern		
Lactin-V, High level (n = 41)	2 (5)	.07 (.02-.3)
Lactin-V, Low level (n = 7)	5 (71)	---
Placebo, High level (n = 32)	9 (28)	1.1 (.4-3.1)
Placebo, Low level (n = 16)	4 (25)	---

En conclusión el SGM es muy prevalente y afecta la calidad de vida de la mujer menopáusica. En casos leves o moderados de mujeres que prefieren un tratamiento no hormonal, es una buena opción el uso de hidratantes con ácido hialurónico para mejorar la clínica.

El uso de probióticos con *Lactobacillus crispatus* podría ser una alternativa para disminuir las infecciones de orina de repetición en mujeres menopáusicas.

¿Seguimos haciendo la técnica del ganglio centinela en el carcinoma intraductal? Estrategias de marcaje en la axila frente a la neoadyuvancia

Plaza de las Heras, I.; Landaeta Kancev, L.C.; Field Galán, C.; Alonso de Caso, P.; García Cañamaque, L

Medicina Nuclear. HM Hospitales (Madrid).

El carcinoma ductal in situ (CDIS) también denominado carcinoma intraductal, es la presencia de células tumorales en el conducto galactóforo sin invasión estromal periductal. Es un cáncer de mama no invasivo que se caracteriza por ausencia de componente infiltrante cuyas células tumorales se mantienen en los conductos sin propagarse al tejido mamario adyacente. Se considera la forma más precoz del cáncer de mama.

El uso de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se describió por primera vez en 1990 en el melanoma. Posteriormente se aplicó en ginecología para evitar el vaciamiento axilar en los pacientes con carcinoma infiltrante de mama, con indicación quirúrgica de entrada (T1-T3) cuya axila era clínica y ecográficamente negativa (N0), evitando así una linfadenectomía innecesaria con su consecuente morbilidad. Actualmente se ha convertido en un procedimiento de rutina cuya finalidad es realizar una estadificación ganglionar precisa basado en el concepto de que el ganglio centinela (GC) es el primer escalón de drenaje linfático tumoral. Se facilita así su exéresis y se confirma/descarta la afectación metastásica mediante el análisis molecular (OSNA) intraoperatorio o análisis histológico diferido.

La estadificación axilar en el CDIS no está consensuada, ya que se considera un cáncer no invasivo sin afectación a distancia, por lo que existen varias maneras de proceder. Las guías norteamericanas no lo recomiendan de entrada, sino en un segundo tiempo. Las guías españolas lo recomiendan cuando hay alta sospecha de componente infiltrante y, por tanto, mayor probabilidad de metástasis, porque se considera que estos pacientes sí se beneficiarían de la técnica. Algunos

criterios de mayor riesgo son el tamaño tumoral, el alto grado histológico, la consistencia sólida/palpable, la presencia de comedonecrosis, cribiforme, la presencia de microcalcificaciones pleomórficas, etc.

En nuestro centro hay dos indicaciones de BSGC en el carcinoma intraductal: 1. en los tumores cuya indicación quirúrgica de entrada es la mastectomía y 2. cuando se realiza tumorectomía en lesiones G3 cuyo tamaño tumoral es mayor o igual a 2 cm (con o sin comedonecrosis). En los casos con componente infiltrante de la pieza quirúrgica se puede realizar reestadificación axilar en un segundo tiempo. Para compartir la experiencia clínica y protocolizar el método más adecuado es importante realizar reuniones intergrupales.

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) está indicada en el carcinoma infiltrante con lesiones de más de 5 cm (T3) y cuando hay afectación cutánea y/o extensión a pared torácica (T4), con o sin afectación ganglionar. En pacientes con axila clínica y ecográficamente negativa, se puede hacer BSGC antes o después de la QTNA. Si se hace después sólo se realizará una cirugía y se pueden rescatar a los pacientes que han respondido a la QT, que son hasta el 30-50%. En pacientes con axila ecográficamente positiva, se marcan los ganglios con coil y tras la QTNA se realiza ecografía axilar y si existe respuesta ganglionar, el ganglio marcado previamente con coil se marca con semillas ferromagnéticas o semillas marcadas con 125I, para su localización intraoperatoria mediante sonda de detección gammagráfica. Las semillas de 125I se diseñaron originariamente para la braquiterapia en el cáncer de próstata. En España están autorizadas para su uso después de la QTNA, para localización prequirúrgica y detección intraoperatoria de lesiones o tumores no



palpables de difícil localización. Todavía son pocos los centros con experiencia en esta técnica. Existen, además, otros métodos en estudio, como el tatuaje con suspensión de partículas de carbón, con resultados prometedores.

Como conclusiones, la BSGC en el carcinoma intraductal se recomienda cuando hay alta sospecha de componente infiltrante. El marcaje axilar mediante semillas de ^{125}I tras la QTNA es una técnica validada y con resultados muy precisos.

Uso de micropartículas de plata en salud vaginal

Vignardi Guerra C

Ginecología y Obstetricia. Hospital Puerta de Hierro Majadahonda.

La Asociación Española para el Estudio de la Menopausia define la salud vaginal como el estado de la vagina que mantiene las condiciones fisiológicas adecuadas a la evolución de la edad de la mujer, que no produce sintomatología local, y permite una vida sexual satisfactoria. Son muchos los factores que la pueden alterar: infecciones, traumatismos, menopausia entre otros. La pérdida de este estado de bienestar es un problema prevalente entre las mujeres. Afortunadamente disponemos de muchos tratamientos para restaurarla, entre ellos, las micropartículas de plata. Este metal ya se usaba en la antigua Grecia para purificar el agua, pero el auge de este metal en la medicina llegó a mediados del siglo XX, para el tratamiento de las quemaduras. También está presente en muchas prótesis y catéteres para evitar su sobreinfección y la formación de biofilm. La plata en su forma iónica es un potente antiséptico con un amplio espectro antimicrobiano. A bajas dosis

es eficaz frente a múltiples bacterias, hongos y virus sin actividad citotóxica. El TiAB es un complejo formado por microcristales de dióxido de titanio unido covalentemente a la plata iónica, confiriéndole así mayor estabilidad e impidiendo su inactivación por agregación. Existen formulaciones con este compuesto, asociado a ácido hialurónico y aloe vera para restaurar la salud vaginal. El ácido hialurónico es hidratante y favorece la cicatrización modulando los fibroblastos. El aloe vera es calmante, tiene actividad anti-inflamatoria, antimicrobiana y analgésica. Esta formulación es utilizada ya en Italia, y existen estudios que apoyan su eficacia en vulvovaginitis, tras conizaciones o en liquen escleroatrófico.

La plata unida al dióxido de titanio, en asociación con el ácido hialurónico y el aloe vera, aparece como una opción para el tratamiento adyuvante de las vulvovaginitis y la restauración de la salud vaginal en general.

Bacterias		Hongos	Virus
Gardnerella vaginalis	Chlamydia trachomatis	Candida albicans	Herpes simplex 1 (HSV-1)
Escherichia coli	Ureaplasma urealyticum	Candida glabrata	Herpes simplex 2 (HSV-2)
Haemophilus influenzae	Streptococcus pneumoniae	Candida tropicalis	
Acinetobacter baumannii	Enterococcus faecalis	Candida krusei	
Moraxella catarrhalis	Enterococcus faecium		
Pseudomonas aeruginosa	Staphylococcus epidermidis		
Staphylococcus aureus (meticilin-sensible)	Klebsiella pneumoniae		
Staphylococcus aureus (meticilin-resistente)	Streptococcus mitis		
Staphylococcus aureus ATCC 29213			
Actividad antiséptica de la plata frente a los patógenos más frecuentes en heridas, infecciones ginecológicas y de sitio quirúrgico.			



IDRACARE[®]

Gel hidratante vaginal con niosomas de
ácido hialurónico en alta concentración al 2% y **prebiótico**

- ▶ Alta concentración de **ácido hialurónico al 2%** y **Aloe vera**.
- ▶ **Niosomas** para mejorar la disponibilidad de ingredientes.
- ▶ Ingredientes hidratantes y **prebiótico** para reequilibrar la microbiota vaginal.



**NUEVA
PRESENTACIÓN**



▶ MISMA FORMULACIÓN
BUENA RELACIÓN
COSTE BENEFICIO

Uso recomendado cuando se produce una disminución de la secreción vaginal por:

- Cambios hormonales durante el ciclo menstrual, embarazo, puerperio, lactancia, peri y posmenopausia.
- Uso de anticonceptivos orales o vaginales.
- Radioterapia.
- Ejercicio intenso, tabaquismo y estrés.
- Alteraciones de la microbiota vaginal.

Posología

Se recomienda una aplicación 2 veces a la semana.
Facilita las relaciones sexuales.
Compatible con preservativos.

Técnicas oncoplásticas en los carcinoma multicéntrico y multifocal: ¿Es posible preservar la mama?

Acea Nebril, B.

Cirugía General y Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Actualmente existe acuerdo sobre la posibilidad de conservación mamaria en el cáncer multicéntrico tal como quedó reflejado en la reunión de consenso de St. Gallen en 2015(1). Sin embargo existe poca evidencia sobre la equivalencia entre cirugía conservadora y mastectomía en mujeres con tumores multicéntricos en lo referente a las recaídas locales y supervivencia específica. La revisión sistemática de Winters et al (2) analizó el impacto de la cirugía conservadora en el seguimiento de tumores múltiples de mama y demostró que los estudios disponibles carecen de una metodología adecuada para establecer conclusiones (no se evalúan perfiles biológicos, escasa utilización del tratamiento sistémico primario, no se evalúan resultados cosméticos, etc). Es por ello que tendremos que esperar a los resultados finales de los dos ensayos clínicos, ACOSOG Z11102 (3) y MIAMI trial (4), que analizarán de forma específica la seguridad oncológica y calidad de vida de la cirugía conservadora en tumores multicéntricos de mama.

Actualmente la definición de tumor multicéntrico de mama (figura 1) debe referirse a la enunciada por el

MIAMI trial (4): proceso neoplásico que contempla dos o más “lugares de enfermedad” que precisan tumorectomías separadas. Se define “lugar de enfermedad” como aquella localización en donde al menos existe un cáncer invasivo, mientras que el segundo lugar de enfermedad puede estar sólo constituido por un carcinoma ductal in situ. Entre los dos lugares de enfermedad debe existir tejido sano y deberían requerir una extirpación separada.

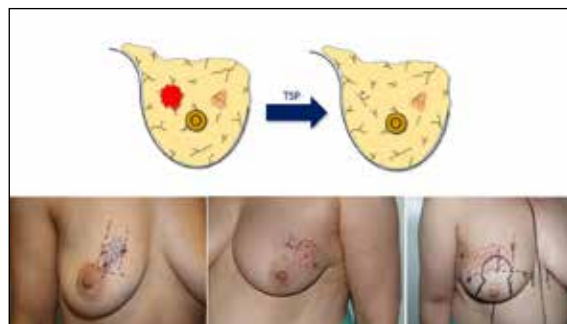


Figura 2

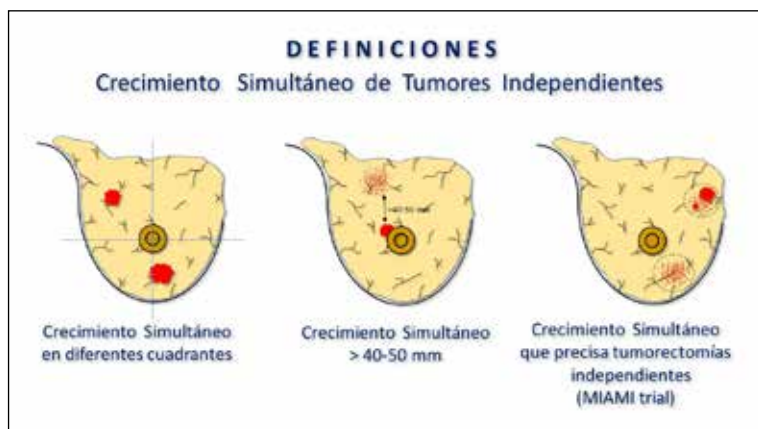


Figura 1

La conservación de la mama en los cánceres multicéntricos depende de la conjugación de cuatro factores. Primero, la distribución anatómica de la enfermedad ya que la conservación mamaria será más factible en los tumores que se presentan como masas frente a aquellos que contienen microcalcificaciones y, por lo tanto, una mayor dispersión microscópica de la enfermedad (figura 2). Segundo, se requiere un volumen mamario adecuado para garantizar una remodelación óptima tras la extirpación neoplásica, especialmente en aquellos casos que requieran una reducción extrema del volumen mamario (>50%). Tercero, el fenotipo del tumor es importante en aquellos procesos



multicéntricos con una alta probabilidad de respuesta patológica completa al tratamiento sistémico primario ya que disminuirá el tamaño de las lesiones a extirpar y facilitará el resultado cosmético (figura 3). Finalmente,

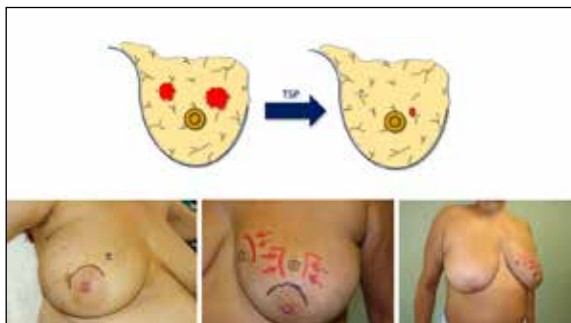


Figura 3

estas pacientes requieren de cirujanos expertos en cirugía oncológica y de remodelación mamaria ya que la mayoría de estos procesos requerirán técnicas oncoplásticas de nivel 2 y, en ocasiones, su aplicación en condiciones extremas.

Nuestra unidad de mama ha publicado recientemente dos estudios sobre la seguridad oncológica, la calidad de vida y los resultados cosméticos en la conservación mamaria de tumores multicéntricos. En el primer estudio (5) la tasa de recaídas locales a 10 años fue del 9,8%, superior a la reflejada por los tumores unifocales (5,2% a 10 años). Por el contrario, la satisfacción de las pacientes con tumores multicéntricos fue significativamente mayor que aquellas intervenidas por un tumor unifocal. En un segundo estudio (6) analizamos las secuelas cosméticas durante el seguimiento de la conservación mamaria y se demostró que cerca del 30% de pacientes con tumores multicéntrico presentaban algún tipo de deterioro cosmético a los 10 años de seguimiento frente al 9% de las pacientes con tumores unifocales.

Conclusiones: El manejo conservador en el cáncer multicéntrico es posible pero exige una selección cuidadosa de las enfermas para ofrecer una tasa de control loco-regional comparable al cáncer unifocal. Los procedimientos oncoplásticos de nivel 2 facilitan la resección y remodelación en pacientes con procesos multicéntricos, especialmente cuando se asocian a microcalcificaciones. La tasa de recaídas locales y las secuelas cosméticas deben ser comentadas durante la toma compartida de decisiones con las pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. A S Coates, E P Winer, A Goldhirsch. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26(8):1533-46.
2. Z E Winters, J Horsnell, K T Elvers. Systematic review of the impact of breast-conserving surgery on cancer outcomes of multiple ipsilateral breast cancers. *BJs Open*. 2018 May 22;2(4):162-174.
3. Kari M Rosenkranz, Karla Ballman, Linda McCall. The Feasibility of Breast-Conserving Surgery for Multiple Ipsilateral Breast Cancer: An Initial Report from ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial. *Ann Surg Oncol* 2018;25(10):2858-286.
4. Zoe Ellen Winters, Lorenzo Bernaud. Evaluating the current evidence to support therapeutic mammoplasty or breast-conserving surgery as an alternative to mastectomy in the treatment of multifocal and multicentric breast cancers. *Gland Surg* 2018;7(6):525-535.
5. Acea Nebril B, García Novoa A, Polidorio N, Cereijo Garea C, Bouzón Alejandro A, Mosquera Osés J. Extreme oncoplasty: The last opportunity for breast conservation-Analysis of its impact on survival and quality of life. *Breast J*. 2019;25(3):535-536
6. Benigno Acea-Nebril, Alejandra García-Novoa, Carmen Cereijo-Garea. Cosmetic sequelae after oncoplastic breast surgery: long-term results of a prospective study. *Breast J* 2021;27(1):35-43.

MESA 2

Nuevas evidencias en el tratamiento de la infección por VPH

Hernández Aguado, JJ

Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Infanta Leonor.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) representa una fuente significativa de morbilidad a nivel mundial. Los VPH de alto riesgo oncogénico ocasionan el 99,7% de los cánceres de cuello uterino. La inmunidad juega un factor clave en la eliminación de la infección por el VPH. La respuesta inmunitaria innata constituye la primera línea de defensa frente a la infección durante los primeros estadios de esta promoviendo una respuesta inflamatoria mediada por citoquinas la cual enlaza la inmunidad innata con la respuesta inmune adaptativa. La evasión del VPH a estos mecanismos de defensa inmunológica resulta crítica para la persistencia de la infección y conduce al desarrollo de las lesiones preneoplásicas y finalmente al cáncer de cérvix. La estimulación de la respuesta del sistema de inmunidad innato a través de tratamientos médicos adyuvantes representa una estrategia terapéutica para neutralizar los mecanismos de evasión del VPH. Entre estos tratamientos se encuentran los β -glucanos, polisacáridos de β -D-glucosa que a través de la modulación de la respuesta inmune puede influir en el aclaramiento de la infección por VPH al estimular el sistema inmunológico del huésped. Se expone el mecanismo de acción y la eficacia de un gel con Carboximetil- β -Glucano y policarbofilo (Colpofix®) cuando es aplicada intravaginalmente respecto a la eficacia en el tratamiento de las lesiones cervicales) ligadas a la infección por VPH.

Los β -glucanos son un grupo heterogéneo muy diverso de polisacáridos conformados por monómeros de

D-glucosa unidos mediante enlaces glicosídicos tipo β . Estos polisacáridos pertenecen a un grupo de compuestos fisiológicamente activos denominados modificadores de la respuesta biológica, debido a su capacidad de estimular el sistema inmune (1) a través del reconocimiento e interacción con receptores de membrana de monocitos, neutrófilos, macrófagos, células natural killer, eosinófilos, células epiteliales alveolares, células endoteliales y fibroblastos, entre otros tipos celulares. También estimulan a los linfocitos B que participan en el sistema inmune adaptativo al inducir la producción de citoquinas TNF α , IL-6 y IL-8 a través de la activación del receptor dectin-1 que además provoca la secreción de citoquinas proinflamatorias y estimula la quimiotaxis de los neutrófilos (2,3,4,5).Fig 1.



Figura 1



Por otra parte las aplicaciones vaginales de polícarbofilo permite la corrección y el mantenimiento del pH vaginal y promueve la restauración de la flora protectora de *Lactobacillus*. (6,7,8,9)

Se exponen los estudios que evidencian la eficacia del tratamiento mediante la aplicación vaginal de un gel compuesto por carboximetil beta-glucano y polícarbofilo (Colpofix®) en el tratamiento de las lesiones relacionadas con la infección por VPH (10,11,12,13). Así, Stentella comunica que en control realizado a los 6 meses del diagnóstico y tras haber recibido 2 ciclos de tratamiento con Colpofix® el 96,8% de las pacientes con citología ASCUS o LSIL sin lesión colposcópica habían normalizado esta, así como el 95,7% de las pacientes con biopsia de CIN1 (Fig.2). De Rosa estudia la eficacia del producto tras 6 meses de tratamiento sobre la salud vaginal, reepitelización cervical y sobre aclaramiento de VPH, normalización

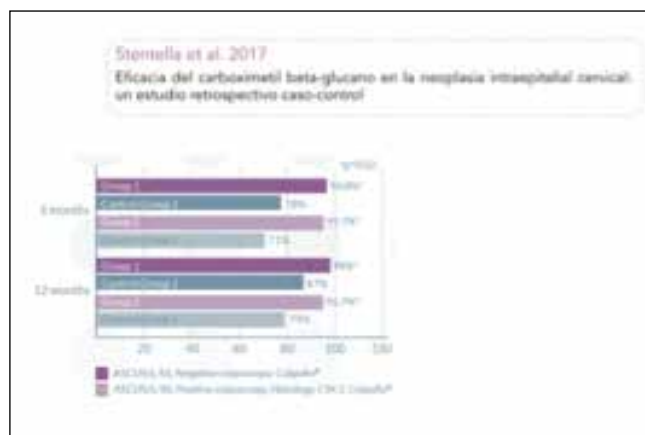


Figura 2



Figura 3



Figura 4

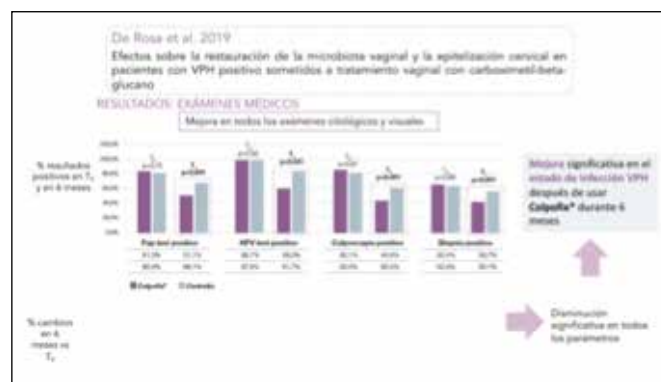


Figura 5

de citología, colposcopia y biopsia objetivando mejoría estadísticamente significativa en todos los parámetros respecto al grupo control (Fig.3,4,5).

Conclusiones: El tratamiento con un gel aplicado mediante spray intravaginal (Colpofix®) promueve la eliminación del VPH, estimula la regresión de las lesiones cervicales, ayuda a la reepitelización del tejido y mejora la microbiota vaginal.

BIBLIOGRAFIA

1. D. Espinoza-Gallardo, L. Contreras-Porcía y N. Ehrenfeld. β -glucans, production and properties in microalgae with emphasis on Nannochloropsis genus (Ochrophyta, Eustigmatales). Revista de Biología Marina y Oceanografía Vol. 52, N°1: 33-49, abril 2017
2. A. Geller, R. Shrestha J. Yan. Yeast-Derived β -Glucan in Cancer: Novel Uses of a Traditional Therapeutic. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 3618;doi:10.3390/ijms20153618

3. Chaichian et al. Functional activities of beta-glucans in the prevention or treatment of cervical cancer. *Journal of Ovarian Research* (2020) 13:24 <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00626-7>
4. G. Chi-Fung, W Keung, D. Man-Yuen. The effects of β -Glucans on human immune and cancer cells. *Journal of Hematology & Oncology* 2009, 2:25
5. H.S. Kim, J.T. Hong, S. Hang. Stimulatory effect of β -Glucans on immune cells. *Immune Netw* 2011.
6. R. Palmeira-de-Oliveira et al. New strategies for local treatment of vaginal infections *Advanced Drug Delivery Reviews* 92 (2015) 105–122
7. J.R. Robinson, W.J. Bologna, Vaginal and reproductive system treatments using a bioadhesive polymer, *J. Control. Release* 28 (1994) 87–94.
8. M. Milani, B. Molteni, I. Silvani, Effect on vaginal pH of a polycarbophil vaginal gel compared with an acidic douche in women with suspected bacterial vaginosis: a randomized, controlled study, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2000 (2000) 781–788.
9. A. Fiorilli, B. Molteni, M. Milani, Successful treatment of bacterial vaginosis with a polycarbophil-carbopol acidic vaginal gel: results from a randomised double-blind, placebo-controlled trial, *Eur. J. Obstet. Gynecol Reprod Biol.* 2005 Jun1;120(2):202-5.
10. Stentella P. et al. Efficacy of carboxymethyl beta-glucan in cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective case-control study. *Minerva Ginecológica* 2017 69(5); 425-30.
11. Pietrantonì E, Signore F, Berardi G, Donadio F, Donadio C. Role of beta- glucan in the treatment of recurrent candidiasis and HPV-correlated lesions and reparative process of epidermis. *Minerva Ginecol.* 2010;62(1):1–5.
12. Scardamaglia P, Carraro C, Mancino P, Stentella P. Effectiveness of the treatment with beta-glucan in the HPV-CIN I lesions. *Minerva Ginecol.* 2010; 62(5):389–93.
13. De Rosa, N., Della Corte, L., Bifulco, L. & Lavitola, G. Effects on vaginal microbiota and restoration and cervical epithelization in positive HPV patients undergoing vaginal treatment with carboxymethyl beta-glucan (Colpofix®). 8th Eur. Congr. EFC (2019).



LIBICARE®

Vive como deseas

Impulsa tu **vitalidad**, activa tu **deseo**.



LIBICARE® Comprimidos:

ENERGÍA, DESEO Y BIENESTAR, NATURALMENTE

- Combinación única de ingredientes de origen natural, **100% libre de hormonas**.
- Aumenta la testosterona libre endógena, mediador clave en la **vitalidad y el deseo sexual femenino**.^{1,2}
- Eficacia demostrada** en estudios científicos y clínicos.¹⁻¹³

LIBICARE® Gel íntimo:

EXPERIENCIA SEXUAL MÁS INTENSA

- Favorece las relaciones sexuales** en un 95% de las mujeres.¹⁴
- Mejora la **percepción sensorial** durante las relaciones sexuales en un 90% de las mujeres.¹⁴
- Acelera el **clímax** en un 67% de las mujeres.¹⁴

POSOLOGÍA:
2 comprimidos al día

EFEECTO DUAL



VITALIDAD Y DESEO

DURANTE LAS RELACIONES SEXUALES:
2 aplicaciones,
en la **zona genital externa**

Procare
Health
Naturally woman

BIBLIOGRAFÍA:

1. Rao A et al. Phytotherapy Research 2015. 2. Akhtari et al. Journal of Pharmaceutical Sciences 2014. 3. Zhao J et al. Journal of Ethnopharmacology 2008. 4. Wu et al. Phytotherapy Research 2008. 5. Engels A et al. MMW Fortschr Med. 2008;149 Suppl4:162-6. 6. Mikkelsen K et al. Curr Med Chem. 2016;23(38):4317-37. 7. Rayman MP. Lancet. 2012;379(9822):1256-68. 8. Perri G et al. Nutrients 2020;12(7):E2068. 9. Moritoki H et al. British journal of pharmacology 1992. 10. Moritoki H et al. British journal of pharmacology 1991. 11. Jovanović A et al. European Journal of Pharmacology 1994. 12. Cohen A & Bartlik B. Journal of sex & marital therapy 1998. 13. Wayneberg J. & Brewer S. Advances in Therapy 2000. 14. Brochure 'Biological amplifier of the sensory pleasure ArgiSens', Solabia Group (France Feb 20th, 2008). 15. Brochure Nio-OligoHA, Naturalis Life Technologies (Italia). 16. Brochure 'Pruebas de Efectividad New Life Complex', BIOGRUNDL (Barcelona).

Liquen escleroso vulvar

Ramírez Mena, M.

*Unidad de Ginecología Oncológica y Patología del Tracto Genital Inferior. Instituto de Salud de la Mujer JBLI.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

El liquen escleroso vulvar (LE) es una dermatosis inflamatoria crónica y progresiva que habitualmente afecta a la región anogenital. Aunque es uno de los motivos de consulta ginecológica más frecuentes en mujeres post-menopáusicas, la verdadera prevalencia del LE es desconocida y probablemente está infraestimada. (1).

Los mecanismos etiopatogénicos determinantes de esta dermatopatía no son bien conocidos, apuntando la mayor parte de los estudios epidemiológicos a un componente multifactorial donde estarían implicados e interrelacionados mecanismos autoinmunes, la inducción de tejido escleroso y la activación del estrés oxidativo (2). Si bien se ha descrito la implicación de factores genéticos, hormonales e incluso infecciosos, el factor inmunológico es determinante. Las pacientes afectas de LE frecuentemente presentan enfermedades autoinmunes como vitiligo, trastornos tiroideos y diabetes mellitus. Hasta en el 75% de las mujeres con LE se ha objetivado una mayor producción de anticuerpos frente a la proteína de la matriz extracelular 1 y en un 30% anticuerpos contra regiones de la membrana basal (3)

Los hallazgos histológicos varían de acuerdo con la evolución de las lesiones, caracterizándose por la aparición de una marcada inflamación en la dermis, infiltrado linfocítico y pérdida de fibras elásticas en la dermis papilar con esclerosis de la misma. Los fenómenos de disqueratosis, paraqueratosis y atipia en las células de la membrana basal epidérmica se asocian a un incremento en el riesgo de progresión de LE a carcinoma escamoso, estimado en un 4-6,7% (4)

Existe una gran variabilidad clínica en cuanto a la sintomatología y signos clínicos, siendo el prurito vulvar el síntoma más frecuente, asociado a escozor, dispareunia y disfunción sexual. En fases más avanzadas, la piel presenta una marcada atrofia, un aspecto frágil y apergaminado y un color blanco y apagado, pudiendo encontrar cambios estructurales vulvares secundarios a la esclerosis y cicatrización. En ocasiones pueden aparecer placas de hiperqueratosis (Imágenes 1 y 2).

El diagnóstico definitivo del LE es anatomopatológico, aunque esto no significa que la biopsia deba realizarse en todos los casos. Las biopsias deben realizarse cuando con



Imagen 1. Liquen escleroso avanzado con distorsión de la anatomía vulvar, hipopigmentación, áreas purpúricas y adelgazamiento cutáneo.

la exploración clínica existan dudas sobre el diagnóstico, se sospeche malignización, o no haya respuesta a los tratamientos habituales (1).

El objetivo del tratamiento es, por un lado controlar los síntomas, fundamentalmente el prurito, y por otro frenar la evolución de las lesiones y corregir o mejorar



Imagen 2. Liquen escleroso severo con placas de queratosis muy llamativas que obligan a descartar la existencia de VIN tipo diferenciado y/o carcinoma epidermoide subyacente.

las secuelas derivadas de la enfermedad. Es fundamental informar a la paciente sobre la cronicidad de la patología que padece, así como del curso fluctuante de los síntomas.

Existen pocos ensayos randomizados y aleatorizados que evalúen las diferentes opciones de tratamiento médico. La mayoría de tratamientos indicados para el LE son por vía tópica en forma de cremas o pomadas, siendo actualmente el tratamiento con corticoides tópicos de alta y mediana potencia el tratamiento de elección. En los casos en los que se abandona el tratamiento, la recurrencia de la sintomatología es frecuente, lo que obliga a establecer pautas de mantenimiento durante largos periodos de tiempo (5).

Los inhibidores de la calcineurina tópicos constituyen el tratamiento de segunda línea del LE y se reservan para aquellos casos refractarios al tratamiento con corticoides tópicos o que presentan mala tolerancia a los mismos. En casos muy evolucionados con distorsión anatómica es preciso recurrir a terapias escisionales.

La experiencia en la utilización de otras terapias actualmente es muy limitada, como la Terapia Fotodinámica, Fototerapia con Ultravioleta A1, Retinoides, transfusión de plasma rico en plaquetas o Láser fraccionado de CO2 (5).

El seguimiento y el tratamiento adecuado es fundamental, puesto que esta entidad no controlada, constituye un factor de riesgo de desarrollo de VIN tipo diferenciado y potencial progresión a cáncer de vulva.

BIBLIOGRAFÍA

1. AEPCC-Guía: Dermatitis inflamatoria de la vulva (liquen escleroso, liquen plano y liquen simple crónico). Coordinador: Andía D. Autores: Cararach M., Castro M., García A., Juliá M., Mascaró J.M., Quílez J.C., Ramírez Mena M., Ramón y Cajal J. M. Revisores-editores: Torné A., del Pino M. Publicaciones AEPCC. 2016.
2. Davis A Tran et al. Lichen Sclerosus: An autoimmune pathogenic and genomic enigma with emerging genetic and immune targets. *Int. J. Biol. Sci.* 2019, Vol. 15(7): 1429-1439.
3. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, et al. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet.* 2003 Jul 12;362(9378):118-23.
4. Bleeker Mc et al. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1224-30.
5. Pergialiotis V. An arm-based network meta-analysis on treatments for vulvar lichen sclerosus and a call for development of core outcome sets. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Jun;222(6):542-550

MESA 3

El estigma en mujeres diagnosticadas de VPH, displasia y cáncer

García Santos, F.J.; Bellón del Amo, M.

Especialistas en Obstetricia y Ginecología. Unidad de Oncología Ginecológica y Patología del Tracto Genital Inferior del Instituto de Salud de la Mujer del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

DESARROLLO DEL TEMA

La infección por virus del papiloma humano (VPH) genera un gran impacto de “carga de enfermedad” a nivel poblacional. En Europa entre 284.000 y 540.000 nuevas lesiones precancerosas anogenitales diagnosticadas son atribuibles al VPH cada año, entre 750.000 y 930.000 nuevos casos/año de condilomas genitales y 44.000 nuevos casos de cánceres atribuibles al virus. En España se estima que anualmente se producen alrededor de 49.200 casos de verrugas genitales, 29.400 de lesiones precancerosas de alto grado y 3.300 casos de cánceres. En 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) tomó la audaz e importante medida de redactar una estrategia integral para eliminar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública. La OMS propone vacunar al 90% de las niñas menores de 15 años antes del 2.030.

Una vez dimensionado el problema y conocidos los objetivos sanitarios de Salud Pública comentados, es importante cuantificar y tratar de minimizar el impacto negativo que el VPH y sus enfermedades relacionadas tienen sobre la calidad de vida de las pacientes y sobre su propio estado de ánimo. Existen innumerables publicaciones que analizan el impacto psicológico que el diagnóstico de estado de portador de VPH ocasiona en la mujer.

Como fue comentado en las Jornadas, fundaciones encaminadas al cuidado y estudio de la calidad de vida poblacionales, como la Fundación James Owen, han estudiado de qué forma influía el diagnóstico de infección por el virus del papiloma humano en la calidad de vida, así en una encuesta realizada a 2000 mujeres se observaba como un número elevado de ellas no se realizaban los exámenes de diagnóstico y seguimiento debido al estigma que hay en torno a la enfermedad y al virus que la causa.

De igual forma instituciones de Salud como el National Cancer Research del Reino Unido han comunicado resultados de estudios que han denotado aspectos desconocidos y no esperados que podrían influir negativamente sobre el screening del cáncer de cuello uterino (CCU) y que deben hacer cambiar estrategias en la información y la comunicación de los estamentos de Salud Pública de los Sistemas Nacionales de Salud de los países.

No es posible dejar de prestar atención a circunstancias personales, psicológicas y sociales de las pacientes que puedan influir negativamente en la eficacia de una técnica de screening poblacional para disminuir, e intentar erradicar un cáncer. La estrategia de la OMS debe sustentarse en pilares sólidos que se deben construir desde los estamentos de Medicina Preventiva y Educación en Salud de los sistemas sanitarios; la prevención primaria con la vacunación y la secundaria con el screening mediante VPH y / o citología si no tienen en cuenta lo que la paciente percibe pueden no ser suficientes e incluso no conseguir los objetivos iniciales.

CONCLUSIONES

Información y Comunicación son los aspectos fundamentales para que prevención primaria y prevención secundaria acaben con la transmisión de un virus que origina al año numerosa morbilidad y mortalidad en las mujeres tanto del mundo desarrollado como en los países en vías de desarrollo.

Es un claro ejemplo de como el estigma puede influir en la evolución epidemiológica de una patología, incluso existiendo protocolos claros de actuación e incluso una prevención establecida mediante una vacuna.

En el déficit de **vitamina D**^{1*}

Colecalciferol Rovi®

30.000 UI



30.000 UI¹



El único
que aporta
30.000 UI
por
comprimido²



Una
única
dosis
mensual
(equivalente a
1.000 UI/día)¹



En
comprimidos¹



**NUEVA
PRESENTACIÓN**

4 COMPRIMIDOS

Medicamento en copromoción con Meiji Pharma Spain S.A.



¹ Indicado para el tratamiento del déficit de vitamina D (25(OH)D en suero < 25 nmol/l) para la prevención del déficit de vitamina D en pacientes con alto riesgo y como coadyuvante para el tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con déficit de vitamina D o en riesgo de insuficiencia de vitamina D.

Pacientes ficticios. UI: Unidades Internacionales.

1. Ficha Técnica de Colecalciferol Rovi 30000 UI comprimidos recubiertos con película. 2. ASMP - CIMA: <https://cima.asmps.es/cima/publico/lista.html> (Fecha de acceso: Septiembre 2020).

Los nuevos protocolos de manejo de la ASCCP. ¿Aportan algo nuevo?

Romero Fernández, R

Jefe de Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. HM Puerta del Sur. Madrid.

Las nuevas guías clínicas americanas sobre la prevención secundaria del cáncer de cérvix uterino (CCU) y sus lesiones precursoras se dieron a conocer en abril del 2020 a partir de la publicación “2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors” en el Journal of Lower Genital Tract Disease.

Estas guías se orientan hacia un nuevo paradigma en el manejo del paciente: la conducta clínica depende de una integración de factores que determinan el riesgo de CIN3+.

El end-point se considera CIN3+ debido a que es una lesión más reproducible, el CIN2 tiene más probabilidad de regresión y los HPV presentes en CIN3 son similares a los del CCU. Asociamos a esto el cambio de terminología de los informes anatomopatológicos requerido por la OMS en la que se debe distinguir entre HSIL/CIN2 Y HSIL/CIN3. (Previa terminología LAST: HSIL/CIN2-3).

Para el cálculo de riesgo de CIN3+ se analizaron bases de datos con cohortes millones de pacientes seguidas más de una década. En el análisis se incluyeron datos como

resultado citológico, positividad/negatividad de HPV, genotipado de HPV y resultados de pruebas previas.

Es importante tener en cuenta la historia natural del HPV (figura 1) pues explica cómo resultados similares de pruebas actuales pueden conducir a un riesgo diferente y, por lo tanto, a una conducta diferente, teniendo en cuenta los resultados de pruebas previas o del conocimiento de estas.

Estos protocolos se aplican sobre pacientes asintomáticas con pruebas de cribado alteradas. Consideran como prueba de cribado ideal la determinación de HPV, única o en cotest con citología, a partir de los 25 años.

La determinación de HPV como prueba de cribado primario está recomendado por todas las sociedades internacionales. Es una prueba con alta sensibilidad y VPP, lo que permite aumentar intervalo entre pruebas. A su vez tiene baja especificidad, no todas las mujeres con HPV positivo tendrán un CIN3+.

La citología tiene muy baja sensibilidad con bajo VPN, requiere intervalos de repetición cortos. En cambio, tiene

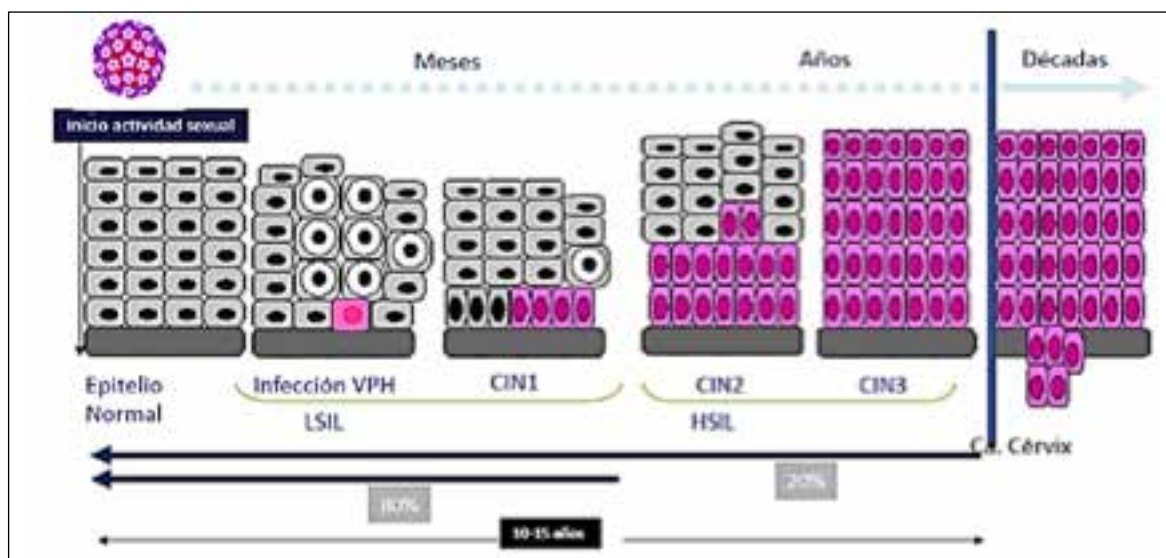


Figura 1. El VPH necesita un largo periodo de tiempo para desarrollar lesiones CIN3+.



alta especificidad y alto VPP, sobre todo en resultados HSIL, por lo que la recomiendan como prueba de triage tras test HPV positivo, independiente del genotipo, si no se había realizado cotest.

Las recomendaciones de vigilancia, colposcopia o tratamiento se basan en el riesgo de CIN3+ de un paciente determinado por una combinación de resultados actuales e historia previa (incluyendo antecedentes desconocidos)

El punto de corte inicial para toma de decisiones se cifra en 4% de riesgo de CIN3+ actual y a los 5 años. La figura 2 muestra conductas recomendadas en función del nivel de riesgo.

Estos algoritmos llevan a un manejo conservador e incluso aplazamiento de colposcopia, en pacientes de bajo riesgo de CIN3+.

Esta conducta disminuye la iatrogenia y la morbilidad en este tipo de pacientes, a costa de aumentarla con creces en pacientes de alto riesgo, dado que consideran “aceptable” el tratamiento excisional inmediato en pacientes con riesgo de CIN3+ del 25-59%, así como “de elección” en riesgo de CIN3+ del 60-100%, sin colposcopia previa ni confirmación anatomopatológica.

Es muy importante valorar en qué medio trabajamos y la gran accesibilidad a las unidades especializadas que existe en nuestro sistema sanitario.

Estas pautas están destinadas para el uso en los EE. UU. aunque son aplicables a pacientes de diferentes estratos raciales, étnicos y socioeconómicos.

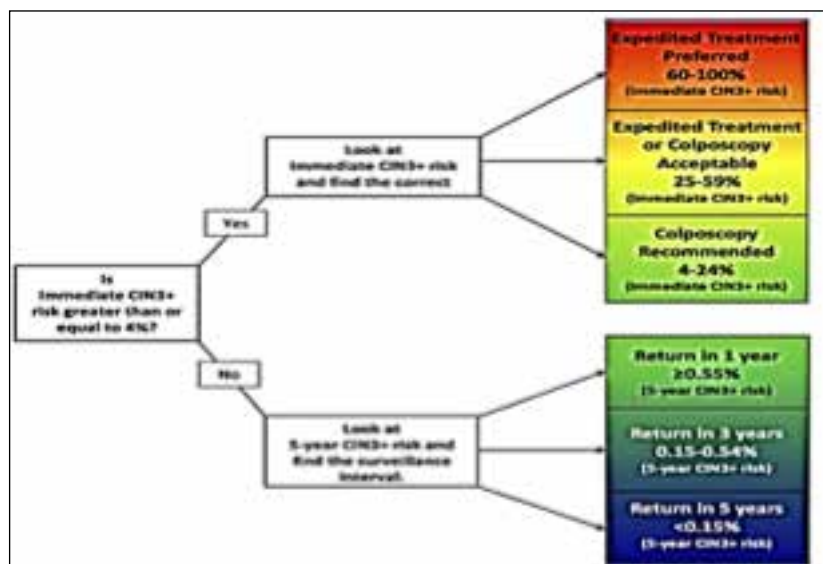


Figura 2

MESA 4

Novedades en Cáncer de cérvix localmente avanzado

Díaz-Feijoo, Berta

Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, 08036, Spain. bdiazfe@clinic.cat

Actualmente en España se diagnostican unos 2.511 nuevos casos al año de cáncer de cérvix, de los cuales, el 50% corresponden a cánceres de cérvix localmente avanzados (CCLA) estadio FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 2009 IIA2-IVA y IB2 (1). En estas pacientes, el tratamiento estándar es la quimioterapia y radioterapia pélvica concomitantes con aumento de hasta un 6% en la supervivencia global (SG) a 5 años (HR 0.81: 60 vs 66%) (2) respecto al tratamiento con radioterapia exclusiva. Dicho tratamiento consigue un excelente control local de la neoplasia, pero es poco eficaz en el control a distancia (3). Se sabe que la afectación ganglionar es uno de los principales factores pronósticos en el cáncer de cérvix (4) concretamente, en pacientes con CCLA, la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es aproximadamente del 57% si los ganglios son negativos y disminuye hasta el 34 y 12% en caso de metástasis ganglionar pélvica y aórtica, respectivamente (5). La afectación ganglionar paraaórtica se observa en un 17-24% de las pacientes con CCLA (6). El reciente cambio en la estadificación FIGO (7), incluye una nueva categoría en el estadio III, que refuerza la importancia de conocer si los ganglios son positivos (estadio IIIC1 ganglios pélvicos y IIIC2 ganglios paraaórticos) y permite que las pruebas de imagen o la confirmación histológica pueda utilizarse para evaluar el estado ganglionar. Estos datos justifican el interés clínico en identificar a las pacientes que presentan metástasis en los ganglios aórticos y que pueden ser tributarias de tratamiento con radioterapia externa de campo extendido o incluso recibir tratamientos adyuvantes con quimioterapia o inmunoterapia después de la quimioradioterapia (8).

Para la detección de la enfermedad a distancia, la Onco-Guía española (9) y la mayoría de las guías clínicas internacionales, como la European Society of

Gynaecological Oncology (10) y National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (10, 11) indican la realización de una tomografía por emisión de positrones-tomografía computerizada (PET-TC) con 18- fluorodeoxiglucosa. Aunque la PET-TC aporta una información metabólica relacionada con la actividad del tumor y es más sensible que la tomografía computerizada (TC) o la resonancia magnética (RM), presenta como principal limitación la imposibilidad de detectar enfermedad ganglionar inferior a 5 mm (12), con tasas de falsos negativos entre 9-22%.

En la práctica asistencial, esta dificultad en precisar si existe enfermedad ganglionar paraaórtica explica que en nuestro país la mayoría de Unidades de Ginecología oncológica continúen realizando una linfadenectomía paraaórtica extraperitoneal en la estadificación de las pacientes con CCLA (9).

La linfadenectomía paraaórtica extraperitoneal mediante cirugía mínimamente invasiva (MIS), laparoscópica o robótica, puede tener implicaciones pronósticas ya que permite la confirmación histológica de los ganglios paraaórticos positivos cuya evaluación con técnicas de imagen sea negativa. Además, la extirpación de los ganglios positivos (citoreducción) y la adecuación del tratamiento radioterápico posterior podría impactar en la supervivencia de estas pacientes (13,14,15). Por el contrario, se cuestiona si la linfadenectomía paraaórtica, aunque sea un procedimiento mínimamente invasivo, puede retrasar el inicio de la quimioradioterapia e impactar la supervivencia de estas pacientes. Los resultados recientes del ensayo prospectivo Uterus-11 mostraron un beneficio significativo en la supervivencia específica para pacientes con estadio IIB de la FIGO y, en un análisis post-hoc, un beneficio de supervivencia específico del cáncer a favor de la estadificación laparoscópica, aunque globalmente no hubo diferencias en la supervivencia global y libre de enfermedad (16).



BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, et al GLOBOCAN 2012 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 09/06/2019.
2. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (CCCMAC). Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: individual patients data meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2010 Jan 20; 1: CD008285.
3. Pötter R, Tanderup K, Kirisits C, et al. EMBRACE Collaborative Group. The EMBRACE II study: The outcome and prospect of two decades of evolution within the GEC-ESTRO GYN working group and the EMBRACE studies. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2018 Jan 11;9:48-60.
4. Leblanc E, Narducci F, Frumovitz M, et al.: Therapeutic value of pretherapeutic extraperitoneal laparoscopic staging of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecologic oncology* 2007.
5. Kidd EA, Siegel BA, Dehdashti F et al. Lymph node staging by positron emission tomography in cervical cancer: relationship to prognosis. *J Clin Oncol* 2010;28(12): 2108-13,
6. Benito V, Carballo S, Silva P, Esparza M, Arencibia O, et al. Should the Presence of Metastatic Para-aortic Lymph Nodes in Locally Advanced Cervical Cancer Lead to More Aggressive Treatment Strategies? *J Minim Invasive Gynecol*, 2017 May - Jun;24(4):609-616.
7. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Jan 17. doi: 10.1002/ijgo.12749
8. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet*. 2019 Jan 12;393(10167):169-182. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32470-X.
9. Oncoguía SEGO: Cáncer de cuello uterino. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2018. Oncoguías ISBN: 978-84-612-7418-2 - vol.13.
10. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliesi F, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 May;28(4):641-655. doi: 10.1097/IGC.0000000000001216. PMID: 29688967
11. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cervical cancer . Version 4.2019-March 29, 2019.
12. Voglimacci M, Gabiache E, Lusque A. et al. Chemoradiotherapy for locally advanced cervix cancer without aortic lymph node involvement: can we consider metabolic parameters of pretherapeutic FDG-PET/CT for treatment tailoring? *Eur J Med Mol Imaging* 2019 Jul; 46(7):1551-1559.
13. Gouy S, Morice P, Narducci F, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol*. 2013 Aug 20;31(24):3026-33. doi: 10.1200/JCO.2012.47.3520
14. Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, et al. Accuracy aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011. Aug;18(8):2302-9. doi: 10.1245/s10434-011-1583-9. Epub 2011 Feb 23.
15. Díaz-Feijoo B, Torné A, Tejerizo Á, Benito V, Hernández A, Ruiz R, Domingo S, Luna-Guibourg R, Lluca A, Coronado P, Gilabert-Estelles J, Bebia V, Gil-Ibáñez B, Gil-Moreno A; SEGO Spain-GOG Group. Prognostic Value and Therapeutic Implication of Laparoscopic Extraperitoneal Paraaortic Staging in Locally Advanced Cervical Cancer: A Spanish Multicenter Study. *Ann Surg Oncol*. 2020 Aug;27(8):2829-2839. doi: 10.1245/s10434-020-08329-5. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152774
16. Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30:1855-61.

Nuevo



OVOSICARE[®] FERTILITY

Fórmula única con ingredientes innovadores,
patentados y con **evidencia clínica demostrada**^{1,2#}



Complemento alimenticio



Presentación en **cápsulas** para
mayor **comodidad y cumplimiento**

Resultados presentados en las Jornadas Nacionales HM Gabinete Velázquez 2020



Comparación del efecto de dos combinaciones de mioinositol y D-chiro-inositol en mujeres con SOP sometidas a ICSI: Un ensayo doble ciego, controlado y aleatorizado^{1,2#}

- Multiplica **x3** la tasa de embarazo
- Multiplica **x4** el nº de nacidos vivos
- Mejora la calidad ovocitaria, especialmente en el citoplasma

**Caronositol[®]*, Quatrefolic[®], Pomanox[®],
Melatonina, minerales y vitaminas D3, E y grupo B**

¿Sí, CONSÍGUELO

#El estudio clínico citado ha sido realizado con Caronositol[®]*

Bibliografía: 1. Mendoza N, Díaz-Ropero MP, Aragón M, et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019; 35(8):695-700. 2. Mendoza N, Galan MI, Molina C, et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial, *Gynecological Endocrinology.* 2020; 36:5, 398-401, DOI: 10.1080/09513590.2019.1681959

Procare[®]
Health
Naturally woman



Laparoscopia en cáncer ginecológico: una llamada a la cautela

Martínez Román S

*Director Clínico de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.
Universidad Autónoma de Barcelona.*

La difusión de la laparoscopia representó un avance disruptivo en la cirugía ginecológica. El abordaje de invasión mínima proporciona los conocidos beneficios de reducción de complicaciones y recuperación postquirúrgica. La amplificación de la imagen, precisión, cuidadosa hemostasia y mínima lesión tisular optimizan los resultados. Las pacientes con cáncer ginecológico obtienen beneficios adicionales de la laparoscopia, al resultar esencial una rápida recuperación para iniciar puntualmente y con seguridad los tratamientos adyuvantes. La laparoscopia ha permitido el desarrollo de técnicas de biopsia ganglionar selectiva guiada por imagen, de preservación nerviosa o el acceso con mínima invasión a territorios ganglionares complejos, como el área paraaórtica. La incorporación de la asistencia robótica aún ha aportado mayores beneficios a este abordaje. Sin embargo, resulta indispensable para su utilización, la garantía de que los resultados oncológicos, en términos de supervivencia global y recaídas son, por lo menos, superponibles a los obtenidos con la cirugía abierta.

En los inicios de la laparoscopia en la oncología ginecológica surgió preocupación por las metástasis de los puertos laparoscópicos. Las maniobras preventivas, incluyendo la manipulación cuidadosa de los tejidos tumorales, su extracción en bolsa, la evacuación del gas y fluidos antes de la extracción de los trocars y el lavado de los puertos con povidona yodada, minimizan estos riesgos y forman parte de la sistemática quirúrgica actual.

No obstante, persiste la preocupación por el impacto de la técnica en la progresión del cáncer. En cuanto al tratamiento de las masas anexiales, seis estudios retrospectivos de cohortes sobre pacientes con tumores borderline o invasores en estadio inicial muestran idénticos resultados de recaída y supervivencia con la utilización de laparoscopia, si bien dos de ellos encuentran una mayor incidencia de rotura capsular intraoperatoria en comparación con la laparotomía.

Todas las guías clínicas insisten en la importancia de la selección de los casos y de los equipos quirúrgicos, así como en la adopción de medidas preventivas de la rotura de la cápsula y diseminación de su contenido.

LAP2 fue un estudio aleatorizado de laparoscopia frente a laparotomía en el tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio. El objetivo principal fue la no inferioridad de la supervivencia libre de recaída. Se demostró la hipótesis de no inferioridad, aunque con un HR de 1.14, muy cercano al límite de la definición establecida por el protocolo. El potencial incremento de riesgo de recaída se consideró escaso y positivamente balanceado con los mejores resultados de seguridad postoperatoria a corto plazo en estas pacientes. Sin embargo, un reciente estudio colaborativo español llama la atención sobre el potencial impacto negativo en la supervivencia de las pacientes operadas con laparoscopia utilizando manipulador uterino.

En el cáncer cervical en estadio inicial, el estudio LACC representó un punto de inflexión. Publicado en NEJM en 2018, se trata de un ensayo clínico en fase 3, comparando la histerectomía radical con abordaje mínimamente invasivo, laparoscópico o robótico, con el correspondiente procedimiento abierto. El estudio fue interrumpido tras un análisis interino que mostró una supervivencia libre de progresión 4.5 veces inferior en el brazo estudio, también con diferencias significativas en la supervivencia global. En el mismo número de la revista, en su estudio de base poblacional, Melamed muestra similares tendencias detrimentales en la supervivencia de las pacientes tratadas con histerectomía radical por laparoscopia. Más recientemente, estudios retrospectivos de cohortes de gran volumen, como el de Cusimano (Canadá) o SUCCOR (Europa) reportan resultados concordantes a favor de la vía abierta.

En resumen, se impone la cautela, la revisión de nuestros procedimientos y, en algunos casos la reconsideración de nuestras indicaciones quirúrgicas.

MESA 5

DIU de Levonorgestrel: extensión de indicaciones

Andeyro García, M; Moreno Vidal, R. Monfort Quintana, A.

Hospital Universitario General de Villalba

Los métodos anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC) son aquellos métodos que proporcionan una anticoncepción larga, efectiva y reversible sin depender de la participación de la mujer, lo que les confiere una alta efectividad en su uso. Una de las estrategias más destacadas para reducir los embarazos no deseados es el incremento del uso de los métodos LARC. Estos están recomendados por las sociedades médicas internacionales para todas las mujeres que requieran una anticoncepción efectiva, siempre que no exista alguna contraindicación específica y han demostrado ser seguros para la mayoría de mujeres, independientemente de su edad o paridad. Además, en el caso de los DIUs de 52mg de levonorgestrel (DIU-LNG) aportan una serie de beneficios añadidos sobre el patrón de sangrado y están indicados como tratamiento de primera línea en el sangrado menstrual abundante.(1)

Tras un ensayo clínico fase III con 1.751 participantes realizado para evaluar la eficacia anticonceptiva y la seguridad durante 6 años de un sistema de liberación intrauterino de 52 mg de levonorgestrel se observó que la tasa de embarazos en tablas de vida fue de 0,87 (IC del 95%, 0,44–1,70). El índice de Pearl acumulado a 6 años fue de 0'18 con una tasa de prevención de embarazo acumulada de 99'13%. Respecto al efecto beneficioso sobre el patrón de sangrado se observó amenorrea en los 90 días previos al final del año 6 en el 40,4% de las mujeres. Además, las tasas de acontecimientos adversos se mantuvieron bajas a lo largo de 6 años o más de uso. Por lo que el estudio concluyó que este DIU-LNG de 52 mg es un anticonceptivo de gran eficacia y seguro a lo largo de 6 años de empleo.(2)

A raíz de este estudio se han extendido a 6 años las indicaciones en la ficha técnica del DIU-LNG de 52mg

(Levosert®) tanto como anticonceptivo como para el tratamiento del sangrado menstrual abundante. Esto hace que el beneficio de uso de este dispositivo sea aun mayor, puesto que la extensión de sus indicaciones a 6 años tiene un impacto favorable directo a nivel económico abaratando el precio por año de uso. Además, por el hecho de alargar la eficacia del dispositivo tanto en su uso como anticonceptivo como en su uso para tratamiento del sangrado menstrual abundante hace que mejoren objetivamente todos los parámetros asociados a la inserción del dispositivo y que aumente su facilidad de uso por parte de las mujeres.

Debemos continuar intentado superar las barreras que hoy en día encontramos para el uso de estos dispositivos y facilitar la información contratada y veraz acerca de estos métodos para un correcto asesoramiento anticonceptivo y así favorecer el aumento de uso de los métodos LARC.

Conclusión: El DIU-LNG de 52 mg tanto como anticonceptivo como para el tratamiento del sangrado menstrual abundante muestra una eficacia elevada a 6 años y una baja tasa de acontecimientos adversos durante 6 años o más de uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolo Dispositivos intrauterinos liberadores de levonorgestrel [Online]. 2019b. Sociedad Española de Contracepción.
2. Eficacia anticonceptiva y seguridad continuada a seis años de un sistema de liberación intrauterino de 52 mg de levonorgestrel. Carolyn L. Westhoff a, Lisa M. Keder b, Angelina Gangestad c, Stephanie B. Teal d, Andrea I. Olariu e, Mitchell D. Creinin f; <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.10.010>.

Intrarosa® ▼

6,5mg Óvulos PRASTERONA

INNOVACIÓN
ATROFIA VAGINAL

*Primer tratamiento
local que genera
intracelularmente
andrógenos y
estrógenos*⁽¹⁻⁶⁾



**Mejora la
síntomatología**⁽⁷⁻⁹⁾

**No causa elevación
de estrógenos**

por encima de los niveles normales
postmenopáusicos⁽¹⁰⁾

Mejora la función sexual
en mujeres postmenopáusicas
con atrofia vulvovaginal⁽¹¹⁾



LACER, S.A.
SARDENYA, 350
E-08025 BARCELONA
www.lacer.es

Lacer

¿Qué ha ocurrido en la menopausia en la pandemia?

Baquadano Mainar, L.

*Servicio de Ginecología Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
Unidad de la mujer Hospital Quiron Salud, Zaragoza.*

El estado hormonal puede influir en la evolución de la infección por COVID-19. En mujeres postmenopáusicas se ha visto mayor gravedad de la clínica infecciosa y necesidad de utilizar tratamientos más agresivos que en hombres y mujeres premenopáusicas independientemente de la edad. En este sentido, el tratamiento hormonal de la menopausia (THM) podría ejercer un papel protector de las complicaciones de la infección por coronavirus (1).

Sin embargo, no hay que olvidar que uno de los principales riesgos del THM es el trombótico (2), de la misma manera que las trombosis en diversos territorios son complicaciones frecuentes de la infección por coronavirus (3). Por ello, diversas sociedades médicas españolas, publicaron un posicionamiento al respecto a fin de no sumar los riesgos en este sentido (4). En general, en mujeres con infección por COVID confirmada se prefiere utilizar si hay indicación de THM la vía transdérmica o tibolona por ser ambas opciones más seguras. Si la paciente está ingresada con clínica grave, la actitud más adecuada será retirar la THM y añadir HBPM. En mujeres usuarias de anticoncepción hormonal combinada e infección, la anticoncepción con sólo gestágeno será la de elección y si la clínica es grave, se retirará y añadirá pauta de HBPM.

No está justificado el abandono preventivo del THM de forma generalizada o que se deje de prescribir a las pacientes que tienen clínica que altera su calidad de vida. Durante el confinamiento, la mayoría de las mujeres con THM han cumplido bien el tratamiento. En un estudio en el que se valoraron los conocimientos de las mujeres españolas en menopausia, se hizo un seguimiento de aquéllas que utilizaban THM y se valoró su adherencia. En el estado de alarma, la mayoría de las pacientes consultadas (84.7%) mostraron buen cumplimiento al mismo porque lo consideraron relevante de cara a mejorar su bienestar físico y mental (5).

Sin embargo, la adherencia a los tratamientos indicados en el mismo periodo de tiempo para el Síndrome Genitourinario de la Menopausia ha sido alarmantemente baja. En un estudio multicéntrico pendiente de publicar en la revista Tokoginecología práctica, el cumplimiento fue malo en el 72.6% de las pacientes independientemente de la vía de administración o la posología indicadas. Las causas más frecuentes fueron los olvidos (67.7%) y los cambios en la actividad sexual (49%). Los factores relacionados con el mal cumplimiento fueron haber mantenido menor actividad sexual durante el estado de alarma y haber sido diagnóstica de infección por coronavirus.

Durante el periodo del confinamiento y estado de alarma varios estudios realizados en España han mostrado que la calidad de vida de las mujeres en la menopausia disminuyó. El más relevante incluyó más de dos mil mujeres y mostró que la calidad de vida se relacionaba con la resiliencia en este periodo. Utilizando la escala Cervantes de calidad de vida relacionada con la salud, el dominio referido a menopausia-salud fue llamativamente afectado y el de pareja por el contrario puntuó más alto de lo habitual. El mantenimiento de la actividad física en el domicilio, la actividad sexual y vivir acompañada se relacionaron con mejor calidad de vida y por el contrario, el uso de antidepresivos con peor (6).

Otro estudio con un tamaño muestral similar, concluyó que durante el estado de alarma, las mujeres presentaron mayor severidad en los síntomas de ansiedad, depresión y estrés agudo que los hombres (7). Los mismos autores advirtieron del preocupante incremento de llamadas a los Servicios de Urgencias de Atención a la mujer pidiendo ayuda por violencia de género en los primeros meses tras declararse el estado de alarma en nuestro país (8).



BIBLIOGRAFIA

1. Wang XW, Hu H, Xu ZY, Zhang GK, Yu QH, Yang HL, Zheng JH. Association of menopausal status with COVID-19 outcomes: a propensity score matching analysis. *Biol Sex Differ*. 2021 Jan 29;12(1):16
2. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810.
3. Ning Tang, , Huan Bai, , Xing Chen, Jiale Gong , Dengju Li , Ziyong Sun. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and hemostasis* 27 March 2020
4. Ramírez I, De la Viuda E, Baquedano L, Coronado P, Llaneza P, Mendoza N, Otero B, Sánchez S, Cancelo MJ, Páramo JA, Cano A. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas*. 2020 Jul;137:57-62.
5. Baquedano L, Espiau A, Fasero M, Ortega S, Ramirez I, Mendoza N; COMEM Study Spanish investigators. Beliefs, knowledge and the impact of COVID19 on menopause therapies in Spanish women: COMEM-treatment study. *BMC Womens Health*. 2020 Dec 28;20(1):277.
6. Coronado PJ, Fasero M, Otero B, Sanchez S, Viuda E, Ramirez-Polo I, Llaneza P, Mendoza N, Baquedano L. Health-related quality of life and resilience in peri- and postmenopausal women during Covid-19 confinement. *Maturitas*. 2021 Feb;144:4-10
7. García-Fernández L, Romero-Ferreiro V, Padilla S, David López-Roldán P, Monzó-García M, Rodriguez-Jimenez R. Gender differences in emotional response to the COVID-19 outbreak in Spain. *Brain Behav*. 2021 Jan;11(1):e01934
8. Rodriguez-Jimenez R, Fares-Otero NE, García-Fernández L. Gender-based violence during COVID-19 outbreak in Spain. *Psychol Med*. 2020 Dec 7:1-2



PAPILOCARE®
Gel vaginal

Ahora, plántale cara al VPH



Primer tratamiento con **datos clínicos validados**¹ indicado para prevenir y tratar las lesiones cervicales^º causadas por el Virus del Papiloma Humano.

**RESULTADOS
FINALES
SOBRE VPH DE
ALTO RIESGO**

REPARACIÓN DE LESIONES
CERVICALES CAUSADAS POR VPH

88%**

de la población con VPH de
Alto Riesgo a los 6 meses vs 56%
en el grupo control

ACLARAMIENTO DE VPH:

63%

de la población con VPH de
Alto Riesgo a los 6 meses vs 40%
en el grupo control

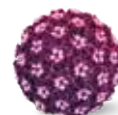
**p=0,0034

VPH-AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68

◊ Lesiones de bajo grado: ASCUS/LSIL

Referencia: 1. Seydoux G, Cortés J, Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López JA, and Vanrell C. Efficacy of a Multi-Ingredient Vaginal Gel in Normalizing HPV-Dependent Cervical Lesions and HR-HPV Clearance. J Low Genit. Tract Dis. 2020 April; 24(15):516. doi:10.1097/LGT.0000000000000538

Procare
Health
Naturally woman
www.papilocare.com



PAP-106 01/2021



Uso de los inositales en la práctica ginecológica: Casos Clínicos Interactivos

Cancelo Hidalgo, MJ.

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá

INTRODUCCIÓN

El inositol es un compuesto orgánico considerado miembro del grupo de las vitaminas B (vit. B8). Está presente en las células en forma libre en su interior y como componente de la membrana. Se ha implicado en diversas funciones como el crecimiento celular, y la señalización intracelular.

Tiene nueve estereoisómeros siendo los más abundantes el mioinositol (MI) y el D-chiro-inositol (DCI). Ambos son mediadores de la acción de la insulina dentro de la célula e inducen el transporte de glucosa y su eliminación. Además, se ha comprobado que MI influye en la maduración del ovocito y mejora su calidad.

DCI comparte algunos de estos efectos, pueden reducir los niveles de LH y testosterona así como el índice LH/FSH, contrarrestando las consecuencias del hiperandrogenismo, con el resultado final de mejora del acné e hirsutismo y son mediadores de distintas acciones de la insulina.

Con este espectro de acciones, se entiende la investigación de la combinación de ambos isómeros en el SOP, situación clínica con múltiples complicaciones a corto y largo plazo. Con el paso del tiempo, hemos entendido que el centro de este problema no es el ovario, sino la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, que contribuyen al hiperandrogenismo ya que la insulina estimula directamente las células de la teca del ovario para producir andrógenos e inhibe la producción hepática de proteína fijadora de hormonas sexuales, por lo que existe una mayor fracción libre circulante de andrógenos. Además, la resistencia a la insulina predispone a la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

Se ha analizado el efecto individual de ambos isómeros y de su combinación en parámetros hormonales y metabólicos del SOP ya que, aunque tienen efectos distintos, estos son sinérgicos en cuanto al metabolismo de la glucosa y la regulación del metabolismo de la insulina.

En mujeres con SOP, se ha identificado un menor contenido del MI en el líquido folicular.

Sin embargo, no está claramente establecida la proporción óptima de MI y DCI que debería utilizarse en la suplementación, aunque se señala 40/1 como la saludable. Esta es la proporción en plasma, pero tejidos como cerebro u ovario tienen ratios muy diferentes (p.e. líquido folicular 100/1)

Se trata de componentes endógenos naturales por lo que la suplementación ha mostrado una alta seguridad con apenas efectos secundarios

Por tanto, desde un punto de vista clínico, debemos considerar a la mujer con SOP desde la vertiente metabólica y reproductiva. Compuestos como los inositales abordan ambos aspectos con un alto perfil de seguridad. Sin olvidar la prevención de defectos de tubo neural y adecuación del estilo de vida.

CONCLUSIONES

Los inositales representan una herramienta segura en mujeres con SOP mejorando los aspectos metabólicos y reproductivos de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Regidor PA, Schindler AE, Lesoine B, Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin*

- Investig. 2018;34(2):j/hmbci.2018.34.issue-2/hmbci-2017-0067/hmbci-2017-0067.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0067. PMID: 29498933.
2. Sortino MA, Salomone S, Carruba MO, Drago F. Polycystic Ovary Syndrome: Insights into the Therapeutic Approach with Inositols. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 8;8:341. doi: 10.3389/fphar.2017.00341. PMID: 28642705; PMCID: PMC5463048.
 3. Nordio M, Basciani S, Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5512-5521. doi: 10.26355/eurev_201906_18223. PMID: 31298405.
 4. Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon J.-P. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. *Reproductive Sciences.* 2014;21(7):854–858. doi: 10.1177/1933719113518985.

NUEVO

SEIDIBION® PRIME

1000 UI vitamina D-500 mg DHA-Probióticos (VGA-1) & Quatrefolic®

Durante el embarazo y la lactancia
La fórmula más completa

Actualizada con las últimas evidencias Cochrane (revs. 208 y 2019)



60 cápsulas (30 blandas + 30 duras)

Especialmente indicado a partir de la semana 12, o desde el inicio del embarazo en caso de déficit de vitamina D

SEID  LAB

Abordaje farmacológico de la obesidad en la salud de la mujer: Papel de la LIRAGLUTIDA 3mg.

Ferrando Serrano, M

Director IVI Bilbao. Ginecólogo especialista en Reproducción asistida

Definida por la Organización Mundial de la Salud como la acumulación excesiva de grasa que supone un riesgo para la salud, la obesidad se diagnostica a través del Índice De Masa Corporal (IMC), definido como el cociente entre el peso en kilogramos y la altura en metros elevada al cuadrado. Un IMC superior a 25 se considera sobrepeso mientras que, si es superior a 30, sería una persona con obesidad.

La obesidad se ha convertido en una de las enfermedades más prevalentes del siglo XXI. En nuestro país contamos con dos publicaciones de referencia, como son los estudios ENPE y ENRICA que concluyen que aproximadamente 6 de cada 10 personas en nuestro país tienen sobrepeso u obesidad, suponiendo por lo tanto un problema sanitario de primera magnitud. Además, la obesidad tiene un impacto sobre la salud a nivel tanto metabólico como mental o mecánico. Centrándonos en la afectación de la obesidad en la salud de la mujer, hay evidencia publicada sobre el exceso de peso como un factor a tener en cuenta en la fertilidad, la menopausia, el ovario poliquístico, la incontinencia urinaria, así como algunos tipos de cáncer. Se trata por tanto de una patología que afecta a la salud de la mujer a lo largo de varios estadios de su vida, y que necesita de la atención del médico ginecólogo.

Pérdidas de al menos un 5% del peso corporal basal ya tienen un efecto beneficioso sobre el control glucémico, arterial, lipídico y de la apnea del sueño de la mujer, redundando todo esto en algo tan importante como su calidad de vida física y psicológica.

Existen diferentes herramientas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad. La base de cualquiera de ellas es el establecimiento de unos buenos hábitos alimentarios y de actividad física que se adapten a las necesidades y capacidades del paciente. No obstante, muchos pacientes tienen un historial de intentos infructuosos de pérdida de peso debido a la existencia de mecanismos

compensatorios por parte de nuestro organismo, como por ejemplo el incremento de la secreción de grelina o la disminución del gasto metabólico basal.

Otras herramientas son las técnicas quirúrgicas o las de cerceaje gástrico. Entre medias de la dieta y el ejercicio y las técnicas quirúrgicas se encuentran los fármacos para la obesidad, con unos porcentajes medios de reducción de peso entre el 8 y el 10%. En nuestro país hay tres moléculas con indicación de las autoridades regulatorias para tratar esta enfermedad: Orlistat, Naltrexona/Bupropion y Liraglutida 3 mg, en la que nos detendremos con más detalle.

Liraglutida a la dosis de 3 mg es un análogo estructural del péptido endógeno de secreción intestinal GLP-1, que presenta unas modificaciones que incrementan su duración en el organismo y permiten su administración subcutánea diaria.

Su mecanismo de acción es principalmente sobre el centro de control del hambre en el hipotálamo, pero también presenta efectos cardiometabólicos positivos.

El programa de desarrollo clínico de Liraglutida 3 mg es el SCALE, que muestra unos interesantes datos de eficacia y seguridad que han hecho que las principales sociedades médicas de endocrinología y atención primaria hayan establecido a esta molécula como la primera herramienta farmacológica para el tratamiento de la obesidad en España.

A modo de conclusión, la obesidad es una enfermedad crónica de alta prevalencia. En la mujer tiene impacto en diferentes etapas de su vida, pérdidas de peso de 5% ya tienen efecto positivo sobre la salud. Entre las opciones farmacológicas para tratarla, Liraglutida 3 mg está reconocida como la primera por las sociedades científicas como SEEDO y SEEN.



Seguridad de la píldora con estradiol en la pandemia de COVID-19

Lete, I

Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Araba, Vitoria, España

La pandemia por COVID-19 es una enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 y está afectando a toda la población mundial. Los datos desagregados por sexo de pacientes afectados por COVID-19 facilitados por China, el primer país que se vio afectado por la pandemia, ponen de manifiesto que la tasa de mortalidad entre los hombres que padecen la enfermedad es de 2,8% mientras que en las mujeres es de 1,7%. Además del sexo y género, la edad también juega un papel determinante en la severidad de la enfermedad, de forma que las personas que presentan cuadros más severos y fallecen son de mayor edad que aquellas con cuadros moderados o leves, que no fallecen [1].

¿Por qué las mujeres presentan síntomas menos severos de COVID-19 que los hombres?

Se han identificado diferentes factores que pueden explicar las diferencias en la severidad de la infección entre hombres y mujeres. Uno de ellos está relacionado con el papel protector potencial que puede jugar el cromosoma X. El cromosoma X confiere a las mujeres, frente a los hombres, una ventaja significativa en la respuesta inmunitaria, con una mayor producción de anticuerpos y una mayor activación de la inmunidad celular [2].

Otro de los mecanismos que se ha asociado con la menor severidad de la enfermedad entre las mujeres es el del papel de los estrógenos. Los estrógenos activan la respuesta inmunitaria y regulan la producción de citoquinas y el complejo renina-angiotensina [3]. El papel de los estrógenos explicaría que las mujeres más mayores, con unos niveles estrogénicos más reducidos, enfermen más y de manera más severa que las mujeres más jóvenes o, por ejemplo, que el 88% de las mujeres gestantes infectadas por el SARS-CoV-2 sean asintomáticas.

Los estrógenos juegan un papel protector en la función endotelial mediante la activación de la síntesis de óxido

nítrico, que tiene efecto vasodilatador y que podría contrarrestar el efecto vasoconstrictor inducido por la respuesta inflamatoria [4].

Además de los factores biológicos que diferencian a las mujeres y los hombres existen factores de comportamiento y estilo de vida que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad COVID-19.

Anticoncepción hormonal combinada (AHC) en mujeres con COVID-19

No existen evidencias que permitan recomendar o contraindicar el uso de AHC en estas mujeres. Diversas sociedades científicas han elaborado recomendaciones de expertos que, en ocasiones, resultan contradictorias y que dificultan la toma de decisiones clínicas.

Lo que sí sabemos es que las hormonas esteroideas son potentes inmunomoduladores capaces de influir en la respuesta inmunológica e inflamatoria que produce la enfermedad COVID-19. Además, el 17 beta estradiol suprime la producción de citoquinas proinflamatorias (interleukina 6, interleukina 1 beta y factor de necrosis tumoral alfa) al tiempo que estimula la producción de citoquinas antiinflamatorias (interleukina 4 e interleukina 10) por parte de los linfocitos T y estimula la producción de anticuerpos por los linfocitos B [5]. Los estrógenos, además, presentan actividad antiagregante plaquetaria y activación del óxido nítrico.

CONCLUSIONES

Existen ciertas evidencias del papel terapéutico del estradiol en las fases más severas de la enfermedad, pero no se ha explorado la posibilidad de continuar utilizando AHC con dosis bajas de etinilestradiol por vía no oral o con 17 beta estradiol por vía oral. Son necesarios estudios clínicos que analicen la seguridad frente a la ETV de preparados con bajas dosis de etinilestradiol o de preparados con estradiol en pacientes con COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. China CDC Weekly: Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology 2020;2:113-22.
2. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. *Nature Rev Immunol* 2010;10:594-604.
3. Moulton VR. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front Immunol* 2018;9:2279.
4. Hishikawa K, Nakaki T, Marumo T, Suzuki H, Kato R, Saruta T. Up-regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. *FEBS letters* 1995;360:291-3.
5. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. *Endocrinol* 2020;161:bqaa127 <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa127>



Nuevo Lanzamiento para mejorar la fertilidad de la mujer en tu consulta. Uso de un suplemento nutricional basado en mio-inositol/D-chiro-inositol y antioxidantes

Mendoza N, Losa F.

RESUMEN

La infertilidad en nuestras parejas está aumentando en los últimos tiempos, siendo el síndrome del ovario poliquístico (SOP) una de las causas más frecuentes de infertilidad, pudiendo afectar a una de cada diez mujeres en edad reproductiva.

El empleo de un producto en mujeres con SOP sometidas a tratamientos de reproducción asistida, con ingredientes naturales a base de mio-inositol y altas dosis de D-chiro-inositol, junto con antioxidantes, vitaminas y minerales, ha demostrado aumentar la tasa de embarazos y número de nacidos vivos, reducir el síndrome de hiperestimulación ovárica y mejorar la calidad ovárica. Pudiendo tener efectos beneficiosos y ser una buena estrategia para mejorar la fertilidad de la mujer en la consulta.

La subfertilidad es la incapacidad de conseguir una gestación espontánea en un periodo de tiempo superior al de la media de la población, alcanzando un problema de calidad de vida, y que tiene considerables consecuencias para la salud pública como el estrés psicológico, estigmatización social y carga económica. En los países occidentales la infertilidad afecta al 15 % de la población en edad reproductiva, es decir, a una de cada seis parejas.

La disponibilidad, el acceso y la calidad de las intervenciones para abordar la infertilidad siguen siendo un reto en muchos países. El diagnóstico y el tratamiento de la infertilidad, así como la incorporación de técnicas de reproducción asistida, son en gran medida muchas veces inaccesibles en muchas partes del mundo, pero también son inasequibles para muchas parejas de países desarrollados, donde el acceso a estas técnicas depende en gran medida de la capacidad económica individual.

La infertilidad puede ser de causa masculina, femenina o mixta. Entre las mujeres, la infertilidad puede ser causada por una variedad de anomalías de los ovarios, el útero, las trompas de Falopio y el sistema endocrino.

Entre las anomalías endocrinas, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las más prevalentes, presentando un perfil reproductivo adverso, que incluye un alto riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y diabetes mellitus gestacional, además de presentar una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2, pueden añadirse otros factores de riesgo cardiovasculares no clásicos, incluidos los trastornos del estado de ánimo, como depresión y ansiedad. Además, las mujeres con SOP muestran un mayor riesgo de cáncer endometrial en comparación con las mujeres sanas que no padecen SOP, particularmente durante el periodo premenopáusico.

En el tratamiento inicial de estas pacientes puede utilizarse un complemento alimenticio para mejorar la fertilidad, Ovoscicare Fertility®, con ingredientes innovadores, patentados y con evidencia clínica demostrada: DCI y MI (Caronositol®), ácido fólico (Quatrefolic®), extracto de granada (Pomanox P30®), melatonina, vitamina D3, vitamina E y vitaminas del grupo B, zinc y otros minerales.

Tanto el (Caronositol®), formulación patentada con una alta concentración MIO/D-chiroINOSITOL, como la forma activa del ácido fólico que no precisa metabolización para ejercer su activación, (Quatrefolic®) y los otros ingredientes antioxidantes y la concentración de vitaminas, puede tener efectos beneficiosos y ser una buena estrategia para mejorar la fertilidad de la mujer al favorecer tanto la fecundación como la implantación embrionaria.

CONCLUSIONES

La infertilidad es una condición relativamente común, que tiene un impacto médico, psicológico y económico importante. En los tratamientos farmacológicos para abordar la entidad médica asociada a la infertilidad, como el SOP, o con técnicas de reproducción asistida,

previamente debemos recomendar las mejoras en el estilo de vida, para optimizar la fertilidad natural o aumentar la efectividad de los tratamientos de infertilidad, recomendando complementos alimenticios que incluyan compuestos con efectos beneficiosos clínicamente demostrados sobre la fertilidad como Ovoscicare Fertility®, siendo una herramienta eficaz, segura y accesible para mejorar la salud de nuestras pacientes e incrementar sus probabilidades de llevar un embarazo a término.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arab A, Hadi A, Moosavian SP, Askari G, Nasirian M. The association between serum vitamin D, fertility and semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019; 71:101-9.
2. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011; 3:25-35.
3. Cozzolino M, Busnelli A, Pellegrini L, Riviello E, Vitagliano A. How vitamin D level influences in vitro fertilization outcomes: results of a systematic review and meta-analysis. *Fert Esteril*. 2020; 114(5):1014-25.
4. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnough M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr*. 2017; 11(1):S429-32.
5. Heimark D, McAllister J, Larnier J. Decreased myo- inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J*. 2014; 61(2):111-7.
6. Kalra B, Kalra S, Sharma JB. The inositols and polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):720-4.
7. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 3:CD007506.
8. Mendoza N, Diaz-Ropero MP, Aragon M, Maldonado V, Llana P, Lorente J, et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *J Gynecol Endocrinol*. 2019; 35(8):695-700.
9. Mendoza N, Galan MI, Molina C, Mendoza-Tesarik R, Conde C, Mazheika M, et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol. Endocrinol*. 2020; 36 (5):398-401.
10. Mendoza N, Losa F. Estrategia para mejorar la fertilidad de la mujer en la consulta de ginecología: uso de un suplemento nutricional basado en mio-inositol/D-chiro-inositol y antioxidantes Toko - Gin Pract 2020; 79 (7): 390 - 395 Año MMXX ,Nº 774
11. Mendoza N, Pérez L, Simoncini T, Genazzani A. Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online*. 2017; 35(5):529-35.
12. Mendoza N. Common genetic aspects between polycystic ovary syndrome and diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2011; 7(6):377-91.
13. Mora Agüero SA, Zeledón Aguilera AS, Vargas Rubio T. Estrés oxidativo y antioxidantes: efectos en el embarazo. *Rev Méd Sinergia*. 2019; 4(5):89-
14. Obermayer-Pietsch B, Trummer C, Schwetz V, Schweighofer N, Pieber T. Genetics of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(4):401-6.
15. Organización Mundial de la Salud [sede Web]. WHO; 2020 [acceso 27 de noviembre de 2020]. Infertility. Key facts. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.
16. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2015; 7:745-63.
17. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009; 21(3):219-22.
18. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1):CD007411.
19. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; 8:CD007807.
20. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 12(12):CD012378.
21. Sun H, Gong TT, Jiang YT, Zhang S, Zhao YH, Wu QJ. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging*. 2019; 11(23):10952-91.
22. Yang Y, Cheung HH, Zhang C, Wu J, Chan WY. Melatonin as Potential Targets for Delaying Ovarian Aging. *Curr Drug Targets*. 2019; 20(1):16-28.



PALOMACARE®

Tratamiento reparador de la mucosa
vulvovaginal e higiene íntima



LÍNEA TRATAMIENTO

LÍNEA HIGIENE

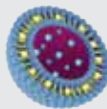
Combina ingredientes naturales para una acción completa

NIOSOMA



Ac.hialurónico

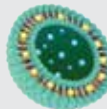
Hidratante



β-glucano/magnolol

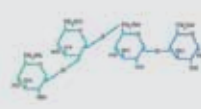
Antiinflamatoria
Antioxidante

FITOSOMA



Centella asiática

Reparadora
Regeneradora
Cicatrizante



Bioecolia®

Prebiótica



Aloe vera

Antiséptica

Respuestas PARA LA
mujer de hoy

Procare
Health
Naturally woman

Movimiento 0 embarazos no planificados

Marcos Fernandez, Manuel

Doctor en Medicina con la especialidad de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Madrid Montepíncipe

Se estima que, a pesar de la disponibilidad de métodos anticonceptivos financiados por el SNS, en nuestro país se producen anualmente más de 200.000 embarazos no planificados.¹

Por estas razones, entre muchas otras, se hacen necesarios movimientos transversales como el Movimiento 0 Embarazos No Planificados. En este movimiento se pretende abordar esta problemática desde tres vertientes, que se traducen en tres objetivos:

- El objetivo 0 barreras, implementar estrategias que propicien un mayor uso de los AC más efectivos y garanticen una equidad y facilidad en su accesibilidad.
- El objetivo 100% Formación, cuya propuesta se basa en mejorar la formación de los profesionales sanitarios, haciendo hincapié sobre los métodos infrautilizados a pesar de su alta efectividad, como es el implante.
- Y el objetivo 100% información, se basa en cómo poder mejorar la información ofrecida de los MAC a la población susceptible de usar contracepción y en la necesidad de adaptarla a cada mujer.

España es un país de preservativo y píldora, a pesar de que se hayan desarrollado métodos anticonceptivos como los LARC que han demostrado ser más cómodos y eficaces, además de mostrar una mayor adherencia. Esto probablemente sea debido a que los LARC se enfrentan a varias barreras, entre ellas las económicas, las de información, los falsos mitos y la supuesta complejidad.

Para derribar estas barreras, debemos trabajar para:

- Garantizar una atención anticonceptiva de calidad, accesible y equitativa a la población en edad fértil...
- Garantizar un buen acceso y la financiación de los LARC

- Definir las rutas de acceso, procedimientos y competencias asistenciales
- Promover la utilización de Guías y Protocolos en el territorio nacional
- Establecer un Plan de Formación Continuada en materia de anticoncepción y consejo contraceptivo

Algunos de los mitos más extendidos a este respecto, por ejemplo, con respecto al implante, son:

- Su inserción y extracción son difíciles
- Presenta un patrón de sangrado que lo hace intolerable para muchas mujeres
- Compromete la fertilidad futura
- Aumenta el peso
- Produce acné

Los datos indican que estos mitos han demostrado ser falsos, ya que el implante no afecta a la fertilidad futura, no incrementa el peso más que otros métodos anticonceptivos y no produce acné. Con respecto a la dificultad de su inserción y extracción se puede afirmar que estudios como el NORA indicaron que No son difíciles. En cuanto al sangrado, un 70% de la usuaria presentará un patrón de sangrado “favorable”: normal, amenorrea o sangrado infrecuente.

Que seamos capaces de alcanzar los objetivos del movimiento pasa porque seamos capaces de fomentar el uso de LARC como el implante entre usuarias que cumplan el perfil de ser más susceptibles a embarazos no planificado. Este perfil es:

- Mujer de 18 a 24 años.
- postIVE o solicitud de una píldora del día después
- Postparto
- Colectivos socialmente desfavorecidos.

¹ Lete I, et al. Direct costs of unintended pregnancy in Spain. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015 Apr 5:1-11



CONCLUSIONES

- Los LARC, y sobre todo El implante anticonceptivo, a pesar de su alta efectividad, tiene un uso marginal en nuestro país por falta de información entre las usuarias potenciales.
- Se precisa mejorar la información a la población susceptible de usar contracepción sobre la diferencia entre la eficacia y la efectividad de los distintos métodos anticonceptivos y sobre los distintos

niveles de efectividad de cada método, siendo los LARC (implantes y DIUs) los más efectivos.

- Es necesario aumentar el uso de métodos anticonceptivos efectivos, que no dependan del cumplimiento de las usuarias.
- Los métodos LARC deberían ser la primera opción de método anticonceptivo para las mujeres que intentan evitar un embarazo no planificado.

¿Puede ser útil la cimicífuga en la consulta de menopausia? Caso clínico

Navarro Moll, MC*; Plácido Llana Coto, P**.

* Farmacología. Universidad de Granada

** Ginecología y Obstetricia. Hospital Central de Asturias.

Se plantea, a través del diálogo entre los dos ponentes, partiendo de la exposición de un caso clínico, y teniendo en cuenta la diversidad de preparados fitoterápicos de que se dispone, elaborados a partir de diversas plantas medicinales (soja, trébol rojo, lúpulo, salvia, cimicífuga, etc.) cuál de ellos es el más adecuado en función de las características de la paciente.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 49 años, con sintomatología vasomotora moderada, cuya madre ha sido diagnosticada recientemente de cáncer de mama, motivo por el cual, además de encontrarse ansiosa y con un cierto estado depresivo, no desea ser tratada con terapia hormonal (THM). Señala que ya ha estado tomando un preparado de soja normalizado en isoflavonas, sin que haya experimentado mejoría apreciable. La pregunta que se plantea es: ¿Se dispone de algún otro preparado fitoterápico que pueda ser de interés frente a la sintomatología que describe la paciente? En el diálogo que se establece entre ambos ponentes, se opta por seleccionar los preparados elaborados a partir de cimicífuga, dada la existencia de abundantes ensayos preclínicos y clínicos, cuyo objeto ha sido el estudio de aspectos tan fundamentales como los mecanismos implicados en su actuación frente a la reacción vasomotora, su perfil de seguridad, posibles interacciones y contraindicaciones, su eficacia en el tratamiento de los bochornos y algunas otras acciones que puedan ser de interés terapéutico.

Los datos publicados indican que su mecanismo de acción no transcurre a través de la interacción con receptores estrogénicos, por lo cual la cimicífuga no puede ser incluida dentro del grupo de los fitoestrógenos; ello plantea la cuestión de cuáles son las vías implicadas en su actuación frente a los sofocos. En este sentido,

los resultados de que se dispone apuntan hacia que sus efectos son debidos a su acción sobre distintos neurotransmisores implicados en la reacción vasomotora (serotonina, adrenalina, dopamina, agonista frente a receptores opiáceos).

Los estudios de seguridad demuestran que nos encontramos frente a unos preparados seguros, ya que la toxicidad hepática que se le atribuyó hace algunos años, ha sido desestimada en estudios realizados con posterioridad. No estimula el crecimiento en líneas celulares estrógeno dependientes, ni presenta efectos sobre útero, mama y endometrio. Por su carácter hipotensor, se recomienda no administrar concomitantemente con fármacos antihipertensivos.

Su efecto positivo en el tratamiento de sofocos leves/moderados, ha sido demostrado en distintos ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego, bien frente a placebo, bien frente a fármacos control (parches de estradiol, tibolona). Además, en relación con el caso clínico planteado en el que la paciente manifestaba encontrarse ansiosa y deprimida, se sabe que los preparados de cimicífuga, tienen una actuación positiva sobre la calidad del sueño y el estado emocional. A ello hay que sumar la actuación de la cimicífuga sobre el músculo detrusor y el esfínter vesical.

En este diálogo entre los dos ponentes, se ha apreciado igualmente la conveniencia de proponer una formulación en la cual, además de cimicífuga, figuraría la melatonina, con el fin de reforzar la conciliación del sueño, y de vitamina B6, cuyo consumo parece estar inversamente relacionado con la gravedad de los sofocos, además de reducir el cansancio y la fatiga, de acuerdo con las declaraciones de salud aprobadas por la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria).



Conclusiones

- La cimicífuga ejerce sus efectos positivos en la reacción vasomotora a través de mecanismos que implican a distintos neurotransmisores relacionados con la aparición de la misma
- Los preparados elaborados con extractos de las partes subterráneas de *C. racemosa* presentan una relación beneficio-riesgo atractiva, tal y como se desprende de los ensayos clínicos realizados.



Fisiológicamente
respetuoso^{1,2}

ZOELY_ES_PRINTAD_002952

Respetar el
metabolismo².
Respetar el
cuerpo de la
mujer.

zoely[®]
acetato de nomegestrol/
estradiol, 2,5 mg/1,5 mg

EQUILIBRIO
NATURAL²

RÉGIMEN 24/4
MONOFÁSICO¹

24 HORAS DE
PROTECCIÓN
FRENTE A
OLVIDOS¹

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

1. Ficha técnica Zoely[®]. 2. Chabbert-Buffet N et al. Gynecol Endocrinol 2013; 29 (10): 891-6.





CoVID19 y mujer. ¿Son los estrógenos protectores? ¿Y en el embarazo?

José Luis Neyro

Máster Internacional de Climaterio y Menopausia. Universidad a Distancia de Madrid (UDIMA) y Universidad Veracruzana (México). Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Cruces. Universidad del País Vasco. Barakaldo. España

INTRODUCCIÓN

A lo largo de todo el año 2020 se ha extendido por todo el mundo una nueva enfermedad que la OMS denominó CoVID19, acrónimo surgido de “CoronaVirus Disease 2019”, cuando declaró el estado de pandemia en marzo del pasado año¹. La pandemia ha puesto en entredicho la capacidad de los sistemas sanitarios incluso de los países más desarrollados para atender adecuadamente a todos los afectados. La aparición de SARSCoV2 ha obligado a la reestructuración de los servicios intrahospitalarios así como a la reordenación de las consultas médicas programadas. Esta posibilidad de jerarquización de las citas programadas por su necesidad asistencial puede propiciar en el futuro una deseable desmedicalización de la atención sanitaria e incluso de la vida².

En lo que respecta al cuidado de la salud de la mujer, la asistencia a la urgencia y al parto se han modificado al albur de los distintos cambios durante los periodos de tiempo de los pasados meses^{3,4}. La fisiopatología del daño ocasionado en diferentes tejidos por la infección por SARS-CoV2 y la patocronia de la enfermedad han condicionado largamente algunos de los aspectos más relevantes de determinados tratamientos en salud de la mujer.

El objetivo principal de esta nota es revisar cómo interactúa CoVID19 en la salud femenina, dilucidar si los estrógenos tienen un papel protector en lo que respecta a la infección y su evolución, así como resumir los aspectos fundamentales de la infección durante el embarazo. De igual manera, anotaremos levemente la posibilidad de la transmisión vertical durante la gestación.

PAPEL DE LOS ESTRÓGENOS FRENTE A COVID19.

Es conocido el papel protector de los estrógenos en general sobre la salud de la mujer y sobre la arteriosclerosis y el riesgo cardiovascular a partir de la transición menopáusica⁵. Ese papel “protector” se ha constatado ahora durante la evolución clínica de mujeres con CoVID19⁶. Analizando la mortalidad por

CoVID19 en la misma población diferenciada por sexos, los hombres presentan un desenlace fatal mucho más prevalente que las mujeres con una tasa de mortalidad en algunos estratos aproximadamente 50% más alta. Como hipótesis de trabajo planea la acción de los estrógenos sobre el receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), lugar fundamental de actuación de la proteína S de la cápside viral de SARS-CoV2 para su entrada en los neumocitos⁷. En el caso del análisis de mujeres en postmenopausia y mayores de 50 años, si empleaban estradiol como terapia hormonal, presentaban una supervivencia significativamente mayor que las no usuarias.

Esta mortalidad significativamente menor por CoVID19 para las mujeres comparativamente con los hombres ha sido demostrada también en hasta veintitrés diferentes países y regiones europeos⁸: en Inglaterra, Irlanda del Norte, España, Portugal, Finlandia, Noruega, Dinamarca, Rumania, Italia o Grecia...etc.

COVID19 Y GESTACIÓN

Una reciente publicación que recoge los resultados de 15.426 gestantes españolas testadas afirma que las madres asintomáticas con SARS-CoV2 tienen mayor probabilidad de rotura prematura de membranas a término, sin un aumento de las complicaciones perinatales, en comparación con las madres negativas⁹. Por lo tanto, en ausencia de síntomas al ingreso por parto, aún con resultado positivo para SARS-CoV2 el personal sanitario debe tranquilizar sobre los resultados perinatales.

Datos de un metanálisis muy amplio que revisó 77 estudios diferentes concluía que las embarazadas en general tienen menos probabilidad de manifestar síntomas de fiebre y mialgias relacionados con CoVID19 que las mujeres no embarazadas en edad reproductiva, pero es potencialmente más probable que necesiten tratamiento de cuidados intensivos. Las comorbilidades preexistentes, la edad materna avanzada y el índice de masa corporal elevado parecen ser factores de riesgo

de gravedad. La tasa de pretérmino es más elevada en embarazadas CoVID19 que en embarazadas sin la enfermedad¹⁰.

SOBRE LA TRANSMISIÓN VERTICAL DE SARS-COV2

A la velocidad de aparición de nuevos datos sobre el controvertido particular, deberemos decir que hasta 07.2020, de forma similar a lo sucedido en las pasadas pandemias de betacoronavirus, no se había logrado evidenciar claramente la transmisión vertical de SARS-CoV2 y eran necesarios más estudios y seguimiento de series amplias, para poder confirmar o descartar la posibilidad de esta forma peculiar de contagio¹¹.

Una reciente revisión apenas publicada en el final de 12.2020, agrupó un total de 16 artículos con 498 embarazadas infectadas por CoVID19 con edades entre 15 y 45 años. La edad gestacional al inicio de los síntomas osciló entre 25 y 41 semanas. La tasa de transmisión vertical (probable y confirmada) de la serie fue del 4.883% (23/471). De 17 recién nacidos afectados (de los que había información disponible), 8 requirieron ingreso en la UCIN, 4 desarrollaron neumonía y 4 requirieron ventilación mecánica¹².

Aunque ya ha sido identificado SARS-CoV2 (o fragmentos del mismo) en placenta humana, la no identificación de RNA viral en líquido amniótico ni en sangre de cordón umbilical, permitía seguir manteniendo la ausencia de evidencia definitiva de transmisión vertical¹³.

Hasta ahora conocíamos que se transfieren activamente anticuerpos específicos contra gripe y tos ferina a través de la placenta (razón para la inmunización de ambas viriasis durante el embarazo). Sin embargo, la transferencia de anticuerpos específicos del SARS-CoV2 fue significativamente menor y los títulos del cordón umbilical y la actividad funcional fueron más bajos que en plasma materno. Este efecto solo se observó en la infección del tercer trimestre. La transferencia de anticuerpos específicos contra SARS-CoV2 es eficaz después de la infección del segundo trimestre. Las mujeres embarazadas con SARS-CoV2 durante el tercer trimestre tienen niveles elevados de IgG¹⁴.

Sobre la vacunación a gestantes es preciso decir que la inclusión de embarazadas en los planes de investigación de las vacunas CoVID19 es imperativa para brindar oportunidades informadas, justas y equitativas para todas las embarazadas y sus bebés, y maximizar el impacto de las vacunas en todo el mundo¹⁵. Recordemos que hay más de 213 millones de embarazos cada año, de los cuales se estima que 190 millones (89%) ocurren en entornos de bajos recursos, donde los riesgos de resultados obstétricos

y perinatales deficientes son mayores. Nos queda mucho por hacer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Disponible en <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>. Último acceso 14.02.2021
2. Neyro JL, Cristóbal I, Vázquez D et al. Reflexiones acerca de la asistencia sanitaria tras la pandemia por CoVID19. REVCOG 2020; 24(3):63-70DOI: 10.37980/im.journal.revco.20201713
3. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Guidance for rationalising early pregnancy services in the evolving coronavirus (CoVID-19) pandemic. Information for healthcare professionals. Version 1.2: Published Friday 15 May 2020.
4. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when CoVID-19 disease is suspected. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5. Accesible en <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Último acceso 14.02.2021
5. Vázquez D, Neyro JL. Menopausia y fisiopatología del riesgo cardiovascular. REVCOG 2019; 23-1): 17-22. ISSN:0428-0911.
6. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in CoVID-19. J Infect. 2020 Jun;80(6):607-613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283152; PMCID: PMC7194613.
7. Seeland U, Coluzzi F, Simmaco M, et al. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. BMC Med. 2020 Nov 25; 18(1):369. doi: 10.1186/s12916-020-01851-z. PMID: 33234138; PMCID: PMC7685778.
8. Pérez-López FR, Tajada M, Savirón-Cornudella R, Sánchez-Prieto M, Chedraui P, Terán E. Coronavirus disease 2019 and gender-related mortality in European countries: A meta-analysis. Maturitas. 2020 Nov; 141:59-62. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.017. Epub 2020 Jun 23. PMID: 33036704; PMCID: PMC7309755.
9. Cruz-Lemini M.; Ferriols E.; de la Cruz M.L et al., Obstetric Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Asymptomatic Pregnant Women. Viruses 2021, 13, 112. <https://doi.org/10.3390/v13010112>.
10. Allotey John, Stallings Elena, Bonet Mercedes, Yap Magnus, Chatterjee Shaunak, Kew Tania et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal



- and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis BMJ 2020; 370 :m3320.
11. Cristóbal Quevedo I, Cristóbal García I, Neyro JL. SARS-CoV-2; ¿es posible la transmisión vertical? Gin Obstet Méx. (en prensa)
 12. Saima Naz , Tayyaba Rahat & Farah Naz Memon (2020): Vertical Transmission of SARS-CoV-2 from COVID-19 Infected Pregnant Women: A Review on Intrauterine Transmission, Fetal and Pediatric Pathology, DOI: 10.1080/15513815.2020.1865491.
 13. Neyro JL, Palacios S. Transmisión vertical del SARS-CoV-2; duda permanente en CoVID19. Gac Med Bilbao. 2020; 117(2):197-198.
 14. Atyeo C, Pullen KM, Bordt EA, et al, Compromised SARS-CoV-2-specific placental antibody transfer. Cell. 2021 Feb 4;184(3):628-642.e10. doi: 10.1016/j.cell.2020.12.027. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33476549; PMCID: PMC7755577.
 15. Bardají A, Sevene E, Cutland C, et al., The need for a global COVID-19 maternal immunisation research plan. Lancet. 2021 Jan 25:S0140-6736(21)00146-X. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00146-X. Epub ahead of print. PMID: 33508228.

Update con PRASTERONA

Palacios, Santiago; Dra Tatiana Galvis, Tatiana (2)

1 Director del Instituto Palacios de Salud y medicina de la mujer. Madrid España

2 Servicio de Ginecología Instituto Palacios

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) se asocia principalmente con síntomas y signos de pérdida de estrógenos y andrógenos. El SGM incluye atrofia vulvovaginal (AVV) y signos y síntomas del tracto urinario y del suelo pélvico. Estos síntomas afectan la calidad de vida (CV) de las mujeres menopáusicas. La atrofia urogenital se caracteriza por una reducción significativa en la producción de estrógenos y andrógenos ováricos y cambios estructurales en el tracto urogenital. La característica común significativa de estas condiciones fisiopatológicas es que los cambios en los niveles de estrógenos y andrógenos circulantes conducen a una función de barrera vulvo vaginal debilitada y una lubricación reducida [1].

La interacción entre el receptor de estrógenos (RE) y el receptor de andrógenos (RA) afecta la función endocrina neurovascular y neuromuscular en diferentes condiciones [2]. La falta de estimulación de estrógenos y andrógenos da como resultado unos labios menores y vestibulo pálidos y secos y una reducción del volumen de exudado vaginal y otras glándulas. Por una parte si los niveles de estrógenos son bajos, el epitelio vaginal se adelgaza y se reducen los pliegues vaginales. Además la falta de estrógenos conduce a la fusión de las fibras de colágeno y la rotura de las fibras de elastina, lo que resulta en una pérdida de elasticidad del tejido [3]. Los andrógenos entre otras cosas, tienen un efecto regulador sobre las redes de fibras nerviosas, porque la testosterona está relacionada con la relajación nerviosa de estos músculos lisos no vasculares.

Para el tratamiento actual de la AVV / SGM, existen numerosas opciones, siendo el estándar de oro los estrógenos locales, pero el obstáculo que tienen es el temor a posibles efectos secundarios, incluido el aumento del riesgo de cáncer de mama y endometrio, los accidente cerebrovascular y la trombosis venosa profunda. Los andrógenos también son fármacos comunes para el tratamiento de la AVV. Así, los

andrógenos producidos en las células diana vaginales promueven la producción de células epiteliales vaginales y mejoran el índice de madurez. Los andrógenos se pueden transformar parcialmente en estrógenos. Sin embargo, el uso prolongado de andrógenos también puede causar algunos efectos adversos, como función hepática anormal, hiperlipidemia, aumento de peso, cabello y virilización [4].

Después de la menopausia, el precursor inactivo dehidroepiandrosterona (DHEA), procede principalmente de la glándula suprarrenal y se convierte en la única fuente de esteroides sexuales. La terapia de reemplazo con DHEA puede mejorar los síntomas asociados y actúa con precisión en la vagina y proporciona los estrógenos y andrógenos necesarios.

El Dr Labrie ha encontrado en numerosos estudios que, en comparación con el grupo de placebo, el grupo de tratamiento con DHEA vaginal (PRASTERONA) si recibe una dosis diaria de DHEA al 0,50% (6,5 µ mg) ,mejora estadísticamente todos los parámetros estudiados, incluyendo, el porcentaje de células parabasales que disminuye, las células superficiales, que aumentan, el pH vaginal que disminuye y la sequedad vaginal y el dolor durante la actividad sexual que mejoran [5]. Al mismo tiempo, de acuerdo con el cuestionario del Índice de función sexual femenina (FSFI), se encuentra que todos los aspectos del deseo sexual, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor mejoran [6].

Los datos actuales han confirmado que la administración local de DHEA (prasterona) puede dar rápidamente efectos beneficiosos sobre la atrofia vaginal a través de su transformación intracelular en estrógenos y andrógenos, sin exposición sistémica a esteroides sexuales, evitando así el aumento de cualquier tipo de riesgo.

En este artículo presentamos brevemente las últimas investigaciones sobre el mecanismo de acción y las razones de la eficacia demostrada.



MECANISMO DE ACCION DE LA PRASTERONA EN VULVA Y VAGINA

1. INTRACRINOLOGIA DE LA PRASTERONA EN VULVA Y VAGINA

La DHEA circulante se puede convertir localmente en andrógenos y estrógenos en los tejidos del sistema genitourinario, actuando tanto en los receptores androgénicos (RA) como en los receptores estrogénicos (RE). Tradicionalmente, se cree que el efecto de la dehidroepiandrosterona está mediado por su conversión en testosterona y estradiol, y que la testosterona y el estradiol activan los receptores de andrógenos y estrógenos, provocando así sus respectivos efectos hormonales [7]. No se ha encontrado ningún receptor nuclear específico para DHEA. Sin embargo, la investigación emergente muestra que este efecto de la DHEA también implica una variedad de otros receptores, así como sus metabolitos. Aunque no se ha probado un receptor de DHEA específico en tejidos o células humanas, investigaciones futuras pueden revelar otros mecanismos de DHEA que van más allá de la visión tradicional de este esteroide como hormona, como pueden ser actuar sobre los nociceptores. Se ha encontrado un receptor de la superficie celular (unido a la membrana) que se une a la DHEA con alta afinidad en el endotelio (pared vascular), el corazón, el hígado y el riñón [58]. Este receptor está acoplado a la síntesis de óxido nítrico endotelial, que activa la síntesis de ON (óxido nítrico). La dehidroepiandrosterona también activa una importante vía de señalización de las células endoteliales vasculares (ERK1 / 2), que desempeña un papel importante en la función vascular [8].

2. RECEPTORES ANDROGENICOS EN VULVA Y VAGINA

Se han detectado receptores de andrógenos en todo el sistema genitourinario mediante análisis inmunohistoquímicos, transferencia de Western, unión de ligando y expresión génica, habiéndose observado en labios mayores y menores, en clítoris y vestíbulo, y en las tres capas de la mucosa vaginal (epitelio, lamina propia y muscular)

La cantidad de receptores estrogénicos (RE) y receptores androgénicos (RA) encontrados en la vulva y vaginal, señalan que tan importantes son unos como otros. Sin embargo, mientras que la cantidad de

receptores estrogénicos parece mayor en la vagina, la cantidad de receptores androgénicos es mayor en vestíbulo, labios menores y mayores (9)

3. FLUJO SANGINEO EN VULVA Y VAGINA

Existen ya varios estudios de eficacia y seguridad acerca del uso de la prasterona para la AVV, de manera que para ampliar la evidencia científica acerca del beneficio de su empleo en mujeres con síntomas moderados-severos. Se propone esta investigación, donde además de evaluar la eficacia y seguridad se analizan los cambios vasculares en vagina, clítoris, labios menores y mayores a través de un doppler vascular (Fig 1). Este estudio ha comenzado y se calcula que este finalizado a finales de año

BIBLIOGRAFIA

1. Willhite, L.A. and M.B. O'Connell, Urogenital atrophy: prevention and treatment. *Pharmacotherapy*, 2001. 21(4): p. 464-80.
2. Davey, R.A. and M. Grossmann, Androgen Receptor Structure, Function and Biology: From Bench to Bedside. *Clin Biochem Rev*, 2016. 37(1): p. 3-15.
3. Mac Bride, M.B., D.J. Rhodes, and L.T. Shuster, Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc*, 2010. 85(1): p. 87-94
4. Nicholson, T.M. and W.A. Ricke, Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*, 2011. 82(4-5): p. 184-99.
5. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2017 Nov;24(11):1246-1256
6. Boehmer, U., et al., Applying the Female Sexual Functioning Index to sexual minority women. *J Womens Health (Larchmt)*, 2012. 21(4): p. 401-9.
7. Cai, J.J., et al., Androgen actions on endothelium functions and cardiovascular diseases. *J Geriatr Cardiol*, 2016. 13(2): p. 183-96.
8. Webb, S.J., et al., The biological actions of dehydroepiandrosterone involves multiple receptors. *Drug Metab Rev*, 2006. 38(1-2): p. 89-116.
9. Palacios S. Expression of androgen receptors in the structures of vulvovaginal tissue. *Menopause*. 2020 Nov;27(11):1336-1342

MESA 6

Ecografía del tercer trimestre. ¿Debe incluir estudio morfológico?

Antolín Alvarado, E (1); Puerto Navarro, B (2)

1 Sección de Ecografía y Medicina Fetal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz, Madrid

2 Servicio de Medicina Materno Fetal. Instituto Clínico de Ginecología Obstetricia y Neonatología. Hospital Clínico, Barcelona

A pesar de que el valor de la ecografía rutinaria de tercer trimestre en población no seleccionada es controvertido¹, en nuestro medio está plenamente establecida en el control de la gestación de curso normal con un grado de recomendación C². Si embargo, no ha sido hasta finales del 2020, con la publicación de la Guía de Asistencia Práctica de la Ecografía de tercer trimestre (III T) de la SEGO, que la detección de las anomalías estructurales no se ha incorporado como uno de sus objetivos³.

Detección de anomalías estructurales en tercer trimestre

Los defectos estructurales afectan aproximadamente al 2-3% de los recién nacidos vivos con una tasa de detección (TD) prenatal global mediante ecografía que oscila según los estudios entre el 60-90%, con la siguiente distribución a lo largo de la gestación⁴⁻⁷:

1. Ecografía I T (11-13.6 semanas): TD del 20-45%.
2. Ecografía de segundo trimestre (18-22 semanas): incremento en la TD del 30-50%.
3. Ecografía de tercer trimestre: incremento en la TD del 5-15%.
4. Entre un 5-10% de los casos el diagnóstico no se establece hasta después del nacimiento.

En un reciente estudio prospectivo, basado en 52.400 gestaciones únicas con una incidencia de anomalías estructurales del 1.9 %, a las que se les realizó ecográfica anatómica sistemática en I (90%), II (100%) y III T (35-36.6 semanas) (100%), se registró una TD del 67.7% en I-II T, del 24.8% en III T y del 7.4% en vida postnatal⁸. Probablemente, esta tasa tan elevada de diagnóstico en III T esté condicionada por seguir una sistemática de exploración anatómica similar a la del II T y porque fueron realizadas en Unidades de Medicina Fetal por personal experto.

La mayoría de las anomalías diagnosticadas en tercer trimestre están incluidas en los tres siguientes grupos^{3,9}:

- Anomalías de expresividad tardía: anomalías sutiles o evolutivas que, aunque puedan estar presentes en II o incluso I T, no se hacen evidentes hasta III T.
- Anomalías adquiridas: la lesión dependerá de la edad gestacional en la que se presente la situación de riesgo, que puede ser infecciosa, hipóxico-isquémica, hemorrágica o por tóxicos, drogas o fármacos. En este grupo destacan las anomalías del sistema nervioso central y las cardiovasculares funcionales.
- Falsos negativos de la ecografía de I-II T.

Justificación del estudio morfológico en III. Implicaciones clínicas¹⁰

Entre las principales implicaciones que supone el diagnóstico tardío de una malformación fetal destacan:

- Ofrecer un correcto asesoramiento a los padres¹¹
- Adecuar el manejo prenatal que incluye la posibilidad de estudio genético, realización de pruebas de imagen complementarias y establecer el seguimiento ecográfico y/o la posibilidad de tratamiento intrauterino¹².
- Adecuar el lugar, momento y vía del parto con objeto de facilitar la atención especializada del recién nacido. El impacto de derivar a la gestante a un centro de referencia es especialmente relevante en determinadas cardiopatías¹³
- Facilitar la opción de interrupción legal tardía de la gestación en los casos que los padres la soliciten en aquellos países que la legislación lo contemple¹⁴⁻¹⁵

CONCLUSIÓN

La incorporación del estudio anatómico en la ecografía de III T representa un incremento del 5-15% de la TD



prenatal de las malformaciones fetales, fundamentalmente a expensas de las anomalías de expresividad tardía, las anomalías adquiridas y los falsos negativos de I y II T. Este diagnóstico tardío tiene implicaciones en el manejo clínico de estas gestaciones, que abarca desde un correcto asesoramiento a los padres, adecuación de pruebas complementarias y del lugar, momento y vía del parto, a la posibilidad de una ILE tardía en los casos que los padres así lo soliciten y de acuerdo a la legislación vigente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD001451. DOI: 10.1002/14651858.CD001451.pub4.
2. GAP Control prenatal del embarazo normal (actualizada 2017). https://sego.es/Guias_de_Asiistencia_Practica#ecografia
3. GAP Ecografía de tercer trimestre (2020). https://sego.es/Guias_de_Asiistencia_Practica#ecografia
4. Syngelaki A, Chelemen T, Dagklis T, Allan L, Nicolaides K. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 90–102.
5. Pilalis A, Basagiannis C, Eleftheriades M, Faros E, Troukis E, Armelidou, et al. Evaluation of a two-step ultrasound examination protocol for the detection of major fetal structural defects. *J Maternal Neonatal Med* 2012; 25: 1814–17.
6. Toy EC, Montealegre AI, Fernandez LP, Harms KP, Kaplan AL. Is Fetal Anatomic Assessment of Follow-up Antepartum Sonograms Clinically Useful? *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1175–9.
7. Manegold G, Tercanli S, Struben H, Huang D, Kang A. Is a routine ultrasound in the third trimester justified? Additional fetal anomalies diagnosed after two previous unremarkable ultrasound examinations. *Ultraschall Med* 2011; 32: 381–386.
8. Ficara A, Syngelaki A, Hammami A, Akolekar R, Nicolaides KH. Value of routine ultrasound examination at 35–37 weeks' gestation in diagnosis of fetal abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 75–80.
9. Antolín E, Sotillo L. Identificación ecográfica de malformaciones de aparición tardía. En: Bartha JL, Sainz A, eds. *Ecografía Periparto*. 2015. ISBN 978-84-608-2269-1
10. Le Ray CL, Grangé G. Routine third trimester ultrasound in low risk pregnancy confers no benefit!: AGAINST: Arguments for a routine third trimester ultrasound: what the meta-analysis does not show. *BJOG*. 2016; 123:1122.
11. Bakalis S, Cao K, Johal N, Cuckow P, Pandya P. The value of the routine third trimester ultrasound scan in antenatal care. Problems with guidance and outdated data in a highly technological field. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 245: 51–55.
12. Sharony R, Enge O, LitzPhilipsborn S, SukenikHalevy R, BironShental T, Evans MI. The impact of thirdtrimester genetic counseling. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297:659–665.
13. Sanapo L, Moon-Grady AJ, Donofrio MT. Perinatal and Delivery Management of Infants with Congenital Heart Disease. *Clin Perinatol* 2016; 43: 55–71.
14. Vaknin Z, Lahat Y, Barel O, Ben-Ami I, Reish O, Herman A, Maymon R. Termination of pregnancy due to fetal abnormalities performed after 23 weeks' gestation: analysis of indications in 144 cases from a single medical center. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25: 291–6.
15. Melcer Y, Maymon R, Krajden Haratz K, Goldrat I, Shavit M, BenAmi I, Vaknin Z. Termination of pregnancy due to fetal central nervous system abnormalities performed after 24 weeks' gestation: survey of 57 fetuses from a single medical center. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298: 551–559.



¿Conoce las *ventajas* del Seguro de Automóvil de A.M.A.?



Ventajas en nuestros talleres preferentes

Recogida y entrega gratuita, limpieza exterior, prioridad en la reparación, 50% dto. sobre el precio de la franquicia, vehículo de cortesía según disponibilidad...



Reparación y sustitución de lunas

En nuestra red de talleres colaboradores de lunas a través del 912 74 86 95 o del click to call de nuestra página web.



Servicios gratuitos de ITV y Gestoría

Inspección audiovisual y manual previa, gestión de cita con la ITV y servicio de chófer para pasar la inspección. Servicio gratuito e ilimitado de trámites administrativos relativos a la documentación del conductor principal.

Tasas e impuestos oficiales no incluidos.



Servicio Manitas Auto

Pequeñas operaciones en el vehículo asegurado y en las que no sea necesario acudir al taller, como sustitución de consumibles, configuración de dispositivos electrónicos, instalación de accesorios, etc.

1 servicio de hasta 2 horas gratis al año.



Y ahora le ofrecemos asesoramiento personalizado para planificar la forma de pago de su seguro.

A.M.A. MADRID

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

A.M.A. MADRID (Hilarión)

Hilarión Eslava, 50
Tel. 910 50 57 01
hilarión@amaseguros.com

A.M.A. MADRID (Villanueva)

Villanueva, 24
Tel. 914 31 06 43
villanueva@amaseguros.com

LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

www.amaseguros.com

913 43 47 00

Síguenos en     

y en nuestra APP 



A.M.A.
agrupación mutual
aseguradora



Impacto de la Genómica de Precisión en el Diagnóstico Prenatal

García-Planells, J

Genética. IGENOMIX. Genomic Precision Diagnostc

En las sociedades desarrolladas actuales los defectos congénitos son una de las primeras causas de morbilidad infantil, llegando a afectar al 3% de los recién nacidos y alcanzando casi un 25% de las muertes perinatales. El principal objetivo del diagnóstico prenatal es tratar de identificar con precisión aquellos embarazos con riesgo y poner a disposición de la gestante las herramientas tecnológicas disponibles para poder establecer un diagnóstico preciso y precoz. Esta información resulta esencial, facilitando toma de decisiones, en ocasiones vitales, para una pareja.

Los desarrollos tecnológicos de estos últimos años nos han proporcionado importantes herramientas en este campo. Por una parte, el incremento de la sensibilidad de las técnicas de imagen y las capacidades profesionales aumentan significativamente la detección de marcadores asociados a defectos congénitos y permiten establecer diagnósticos cada vez más precisos. Por otro lado, el increíble desarrollo de las tecnologías genómicas ha revolucionado el análisis de las alteraciones genéticas. Actualmente podemos analizar el ADN fetal circulante en sangre materna sin necesidad de realizar pruebas invasivas, lo que ha supuesto un importante cambio de paradigma en el cribado poblacional de aneuploidias.

Desde el punto de vista diagnóstico, las tecnologías clásicas de análisis genético, como el CGH array o la secuenciación de genes, son cada vez más precisas, rápidas y accesibles. Pero, además, la implementación clínica de las tecnologías de Next Generation Sequencing nos proporciona una mayor capacidad de análisis y de generación de datos, sobre todo para casos con fenotipos complejos que pueden englobar distintas enfermedades y genes. Posibilitando, incluso, el análisis del exoma

completo para casos con fenotipos multisistémicos e inespecíficos o para el análisis de restos abortivos.

El increíble rendimiento de datos genéticos de estas tecnologías genómicas permite incrementar considerablemente las capacidades diagnósticas, especialmente en aquellos casos más complejos. No obstante, en ocasiones, el exceso de datos proporcionados por estas tecnologías genera situaciones complejas de interpretación, incertidumbres diagnósticas y consideraciones éticas que, a su vez, dificultan la gestión de esa información, la comunicación a la gestante y a la pareja y la toma de decisiones en función de esos resultados.

CONCLUSIONES

- La implementación de las tecnologías en el diagnóstico prenatal permite obtener un diagnóstico preciso y precoz
- Las nuevas tecnologías genómicas nos proporcionan grandes capacidades analíticas incrementado el rendimiento diagnóstico y reduciendo tiempos y costes.
- La cantidad de información obtenida requiere una gestión efectiva de la información, atendiendo a las evidencias clínicas, los criterios científicos y teniendo en cuenta las consideraciones éticas de su conjunto.
- Un abordaje multidisciplinar proporciona diagnósticos más precisos, especialmente en los casos más complejos.
- Un asesoramiento genético, a lo largo de todo el proceso de diagnóstico prenatal, permite tomar las mejores decisiones en base a la información

Evaluación ecográfica de la endometriosis profunda

Rodríguez González, R

Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz

El diagnóstico correcto mediante técnicas de imagen es clave a la hora de planificar la mejor estrategia terapéutica, tanto por lo que respecta a tratamientos médicos como para definir la mejor estrategia quirúrgica, que asegure, en lo posible, una cirugía completa y eficaz en una sola intervención.

En la presentación se siguen las directrices marcadas por el grupo de consenso IDEA (The International Deep Endometriosis Analysis group), publicado en 2016, que a su vez ha sido adoptado por la guía de endometriosis, recientemente publicada, de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

En estas guías de consenso se pretende sistematizar los parámetros de estudio de la endometriosis en general y profunda en particular. Se recomiendan cuatro pasos, que se desarrollan a lo largo de la presentación y son los que se refieren a continuación:

- Paso 1. Evaluación rutinaria del útero y los anejos
- Paso 2. Evaluación de marcadores menores
- Paso 3. Signos de deslizamiento
- Paso 4. Evaluación de los compartimentos anterior y posterior

La valoración rutinaria del útero y los anejos se realiza igual que en cualquier otro tipo de ecografía ginecológica. Se debe prestar especial atención a la presencia de signos de adenomiosis o de endometriosis quística, más frecuentes en casos de endometriosis profunda.

Los marcadores menores, como la limitación de la movilidad ovárica y el dolor provocado a la exploración, son signos inespecíficos, que, si están presentes, hacen más probable la presencia de lesiones endometrióticas. También pueden predecir su severidad, aumentada a mayor inmovilidad o dolor provocado. También se pueden considerar como marcadores menores la presencia de líquido en pelvis y el signo uterino del

interrogante. Ninguno de ellos parece tener sensibilidad y/o especificidad muy altas.

Los signos del deslizamiento consisten en evaluar la movilización del útero sobre la vejiga (deslizamiento anterior) o sobre el rectosigma (deslizamiento posterior), utilizando la sonda vaginal y la mano libre a través del abdomen. Es importante reconocer la presencia de adherencias para estadificar correctamente la enfermedad, y porque, dependiendo de donde se encuentren, nos pueden ayudar a hacer un diagnóstico más correcto de lesiones, en particular, de localización profunda. Tienen su utilidad, también, a la hora de planificar el tratamiento quirúrgico, con el fin de estar preparados y evitar intervenciones repetidas.

Por último, se deben estudiar de manera sistemática los compartimentos anterior (vejiga y uréter) y posterior (ligamentos uterosacros, fondo de saco vaginal, tabique rectovaginal y rectosigma) en busca de lesiones de endometriosis profunda. Estas lesiones suelen aparecer como nódulos sólidos (más o menos hipoeecóicos) y espiculados) o engrosamientos lineales (hipoeecóicos), que pueden tener punteado ecogénico o pequeñas cavidades quísticas. Se deben medir en sus tres diámetros y se debe especificar su localización de la manera más exacta posible.

Con una técnica adecuada, y la experiencia suficiente, la ecografía transvaginal es bastante precisa, similar a la resonancia magnética, para el diagnóstico de lesiones de endometriosis pélvica profunda. En manos expertas aporta información suficiente en la mayoría de los casos, quedando la resonancia magnética relegada a casos con duda, con sospecha clínica de lesión no detectada por ecografía o en algún caso complejo para planificar adecuadamente la cirugía. La ecografía, en definitiva, por su sencillez, disponibilidad y precisión diagnóstica, debe ser el primer instrumento de diagnóstico por imagen en la endometriosis profunda de localización pélvica.



La ecografía en la postmenopausia. ¿Qué tiene realmente importancia?

Puente Agueda, JM

Hospital Universitario "12 de Octubre" Madrid. IVI Madrid.

Dentro de la valoración ecográfica de la paciente postmenopáusica, existen dos situaciones muy comunes en la práctica diaria como son la presencia de una lesión anexial y la valoración de la paciente con metrorragia postmenopáusica.

El hallazgo de masas anexiales en la postmenopausia constituye un hecho frecuente. Pueden ser incidentales, descubiertas por una prueba de imagen (TAC, RMN, ecografía) realizada por otro motivo no ginecológico o bien detectarse en una revisión ginecológica.

El manejo de dichas masas dependerá del riesgo en ese momento de que la masa sea una neoplasia, del riesgo de malignización futura, de la sintomatología actual y del riesgo de la que masa se convierta en sintomática (torsión o rotura)

En la postmenopausia las masas anexiales tienden a ser asintomáticas por lo que el planteamiento conservador o quirúrgico se fundamenta más en el riesgo presente o futuro de malignidad.

El estudio prospectivo más grande publicado hasta la fecha (IOTA 5) en el que se realizó un seguimiento a 2 años de masas anexiales de aspecto ecográfico benigno mostró que el manejo conservador de las mismas es una opción apropiada tanto en pacientes premenopáusicas como postmenopáusicas.

En la descripción de las imágenes se recomienda emplear los criterios IOTA, ampliamente validados (Figuras 1 a 5).

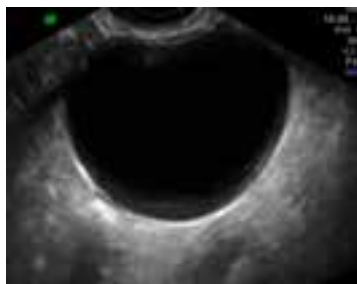


Figura 1. Unilocular

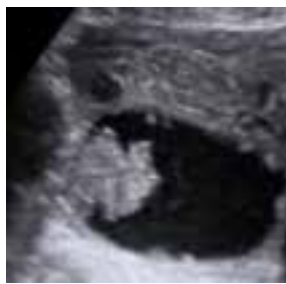


Figura 2. Unilocular sólida

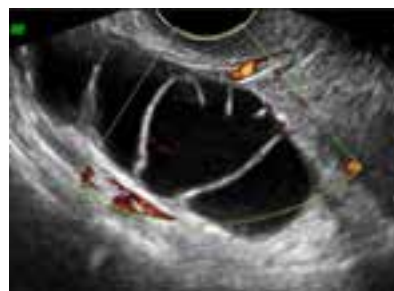


Figura 3. Multilocular

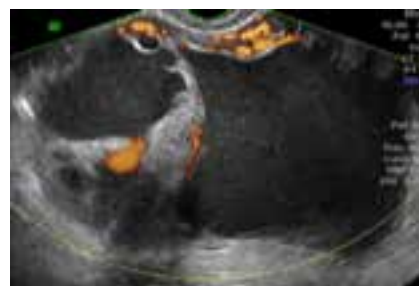


Figura 4. Multilocular sólida

Quistes uniloculares en la postmenopausia. En estos quistes se ha descrito una tasa de neoplasia del 0,5%, es decir 1 de cada 50 casos operados. Esta tasa no corresponde a la incidencia real de cáncer en este tipo de lesiones, ya que la mayoría de las mismas no se someten a cirugía. Se estima una tasa de neoplasia en una imagen unilocular < 5 cm presente en la postmenopausia del 0,1%, 1 de cada 1000 casos, por lo que es recomendable realizar un manejo conservador. En quistes >5 cm no disponemos de suficiente evidencia diagnóstica aún si bien puede enfocarse igualmente de forma conservadora si el quiste es <10 cm.

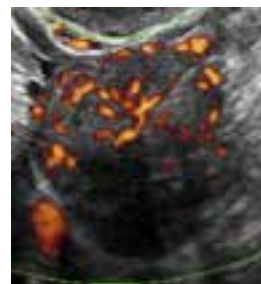


Figura 5. Unilocular sólida

Ante un primer diagnóstico, es recomendable realizar un seguimiento a corto plazo, en 3 meses, que permite “rescatar” el diagnóstico en aquellos casos en los que la lesión pudiera haberse descrito erróneamente como benigna.

METRORRAGIA POSTMENOPÁUSICA

La ecografía transvaginal (ETV) constituye la prueba de imagen inicial ante el diagnóstico de metrorragia postmenopáusica (MP) Grado de recomendación fuerte

La ETV permitirá el diagnóstico o la exclusión de etiologías malignas (Cáncer de endometrio (CE) -cérvix) o benignas (pólipos, miomas).

Debemos emplear un punto de corte un punto de corte de ≥ 3 mm en el espesor endometrial para indicar una valoración histeroscópica y estudio histológico, con sensibilidades descritas de 97,9%. Evidencia alta.

En pacientes asintomáticas se describen incidencias de CE del 6,7% si el espesor es > 11 mm y únicamente del 0,02% si es ≤ 11 mm

Por todo ello, valoraremos estudio histológico en pacientes asintomáticas con endometrio ≥ 11 mm en una paciente sin otros factores de riesgo de CE (Evidencia débil y recomendación fuerte a favor).

CONCLUSIONES

El enfoque actual de las lesiones anexiales de aspecto ecográfico benigno menores a 10 cm descubiertas en la postmenopausia tiende a ser conservador

Debemos indicar estudio histológico ante un espesor endometrial ≥ 3 mm en una metrorragia postmenopáusica o ≥ 11 mm en una paciente sin sangrado ni otros factores de riesgo de cáncer de endometrio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Froyman W, Landolfo C, De Cock B, Wynants L, Sladkevicius P, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, Fruscio R, Epstein E, Dos Santos Bernardo MJ, Franchi D, Kudla MJ, Chiappa V, Alcazar JL, Leone FPG, Buonomo F, Hochberg L, Coccia ME, Guerriero S, Deo N, Jokubkiene L, Kaijser J, Coosemans A, Vergote I, Verbakel JY, Bourne T, Van Calster B, Valentin L, Timmerman D. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):448-458.
2. Wolfman W, Thurston J, Yeung G, Glanc P. Guideline No. 404: Initial Investigation and Management of Benign Ovarian Masses. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020 Aug;42(8):1040-1050.
3. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, Gupta JK, Bakour SH, van den Bosch T, van Doorn HC, Cameron ST, Giusa MG, Dessole S, Dijkhuizen FP, Ter Riet G, Mol BW. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):160-7.
4. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I; International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Oct;16(5):500-505.
5. Oncoguía Cáncer de endometrio. GAP SEGO 2016
6. Alcázar JL, Bonilla L, Marucco J, et al. Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Ultrasound.* 2018;46:565-570



Vacuna VPH en mujer adulta, ¿Avanzamos?

De la Fuente Valero, J

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Infanta Leonor

RESUMEN

El riesgo acumulado de infección por el virus del papiloma humano (VPH) a 5 años, en las mujeres adultas, oscila entre el 21.9% (mujeres entre 30-34 años) y el 12.4% (mujeres a partir de los 45 años). La menor capacidad de respuesta inmune frente al VPH presente en estas mujeres adultas, conlleva que estas infecciones tiendan a ser persistentes (42% a partir de los 45 años). Todo ello confiere, a estas mujeres adultas, un mayor riesgo de desarrollar lesiones premalignas o cáncer a lo largo del tiempo¹. En este sentido, diferentes modelos matemáticos estiman que el 75% de las mujeres diagnosticadas de cáncer cervical adquirieron el VPH causal entre los 30 y los 35 años (otro modelo lo eleva hasta los 52 años)

Uno de los principales motivos que refieren las mujeres adultas para no haberse vacunado frente al virus del papiloma humano (VPH) es el desconocimiento de la existencia de una vacuna frente al mismo o la necesidad de mayor información acerca de la misma. Las mujeres adultas tienen derecho a estar informadas sobre el beneficio que les ofrece la vacunación frente al VPH. En concreto, las mujeres adultas en las que no existe evidencia de infección previa por los tipos de VPH presentes en las vacunas, las que han conseguido aclarar la infección, e incluso, las que están infectadas actualmente por alguno de los tipos vacunales, se pueden beneficiar de dicha vacunación¹.

Los estudios de seguimiento a largo plazo realizados en mujeres adultas (a partir de 26 años de edad) confirman una eficacia preventiva muy elevada y mantenida en el tiempo, con períodos de seguimiento de 10 años (vacuna tetravalente) y de 7 años (vacuna bivalente). En relación a la vacuna nonavalente, un estudio reciente, pendiente de ser publicado, muestra como las mujeres adultas (27 a 45 años) desarrollan, tras ser vacunadas, una respuesta inmune similar a la obtenida tras la vacunación de mujeres de 16 a 26 años. Es esperable que esta observación se

traduzca en niveles de eficacia similares entre ambos grupos de mujeres.

Aun así, y pesar de las evidencias a favor de la vacunación frente al VPH en la mujer adulta, en España, la cobertura vacunal en mujeres entre 15 y 55 años en los últimos doce años, ha tenido un incremento muy lento. En el año 2019, la cobertura vacunal acumulada era tan solo del 3.6%.

CONCLUSIONES

El VPH es cosa de todos y todas; en cualquier momento y en cualquier edad. Nunca es tarde para informar sobre los beneficios de la vacuna frente al VPH. En definitiva, nunca es tarde para vacunarse frente al VPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torne Bladé A, Bayas Rodríguez JM, Castellsagué Piqué X, Castro Sánchez M, García García E, Martínez Escoriza JC, et al. Vacunación frente al cáncer de cérvix en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática, con o sin infección por el virus del papiloma humano o lesión cervical. Encuesta de opinión y recomendaciones. Prog Obstet Ginecol. 2012;55(Supl. 1):10-31.
2. Castle PE, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Rodríguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Wacholder S, Tarone R, Burk RD. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. J Infect Dis. 2005 Jun 1;191(11):1808-16.
3. Burger EA, de Kok IMCM, Groene E, Killen J, Canfell K, Kulasingam S, Kuntz KM, Matthijsse S, Regan C, Simms KT, Smith MA, Sy S, Alarid-Escudero F, Vaidyanathan V, van Ballegooijen M, Kim JJ. Estimating the Natural History of Cervical Carcinogenesis Using Simulation Models: A CISNET Comparative Analysis. J Natl Cancer Inst. 2020 Sep 1;112(9):955-963.

4. De la Fuente Valero J, Sánchez Torres DA, Aguión Gálvez G, Martínez Lamela E, Sanz Espinosa E, Hernández Aguado JJ. Objeciones a la vacunación contra el virus del papiloma humano. XXXII Congreso de la AEPCC. Edición on line. 17- 26 Noviembre 2020. Comunicación tipo póster.
5. Robles C, Bruni L, Acera A, Riera JC, Prats L, Poljak M, Mlakar J, Oštrbenk Valenčak A, Eriksson T, Lehtinen M, Louvanto K, Hortlund M, Dillner J, Faber MT, Munk C, Kjaer SK, Petry KU, Denecke A, Xu L, Arbyn M, Cadman L, Cuzick J, Dalstein V, Clavel C, de Sanjosé S, Bosch FX. Determinants of Human Papillomavirus Vaccine Uptake by Adult Women Attending Cervical Cancer Screening in 9 European Countries. *Am J Prev Med.* 2020 Dec 24;S0749-3797(20)30434-7.
6. Bosch X, Redondo E. Diez años de vacunación frente al virus del papiloma: nuevos retos y oportunidades. *Semergen.* 2017;43(4):263-264.
7. Buchwald U. Long-term effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine among adult women in Colombia. 31st International Papillomavirus Conference; February 28-March 3, 2017; Cape Town, South Africa. Abstract HPV17-0376.
8. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, McNeil S, Stapleton JT, Bouchard C, Martens MG, Money DM, Quek SC, Romanowski B, Vallejos CS, Ter Harmsel B, Prilepskaya V, Fong KL, Kitchener H, Minkina G, Lim YKT, Stoney T, Chakhtoura N, Cruickshank ME, Savicheva A, da Silva DP, Ferguson M, Molijn AC, Quint WGV, Hardt K, Descamps D, Suryakiran PV, Karkada N, Geeraerts B, Dubin G, Struyf F; VIVIANE Study Group. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Oct;16(10):1154-1168.
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03158220?term=gardasil+9+004&cond=v503&draw=2&rank=1>
10. Ramírez M, Torné A, De la Fuente J, Andía D, Hernández JJ, Fiol G. Vacunación frente al VPH en mujeres entre 15-55 años en España. Análisis de la cobertura vacunal en los últimos 12 años. XXXII Congreso de la AEPCC. Edición on line. 17- 26 Noviembre 2020. Comunicación tipo póster

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la obtención de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Comprimidos recubiertos con película blancos activos: cada comprimido recubierto con película contiene 2,5 mg de acetato de nomegestrol y 1,5 mg de estradiol (como hemihidrato). Comprimidos recubiertos con película amarillos de placebo: el comprimido no contiene principios activos. Excipiente(s) con efecto conocido Cada comprimido recubierto con película blanco activo contiene 57,71 mg de lactosa monohidrato. Cada comprimido recubierto con película amarillo de placebo contiene 61,76 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA. Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos recubiertos con película activos: blancos, redondos, con el código “ne” en ambas caras. Comprimidos recubiertos con película de placebo: amarillos, redondos, con el código “p” en ambas caras. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas** Anticoncepción oral. La decisión de prescribir Zoely debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de la mujer en particular, concretamente los de tromboembolia venosa (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Zoely con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.4). **4.2. Posología y forma de administración.** Posología Un comprimido se debe tomar a diario, durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos blancos activos, seguidos de cuatro comprimidos amarillos de placebo. Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación. La metrorragia de privación comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido blanco y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. Ver “Control del ciclo” en la sección 4.4. Poblaciones especiales **Insuficiencia renal** Aunque no se dispone de datos en los pacientes con insuficiencia renal, es poco probable que esta afección afecte a la eliminación del acetato de nomegestrol y del estradiol. **Insuficiencia hepática** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroides podría estar alterado en los pacientes con una hepatopatía grave, el uso de Zoely en estas mujeres no está indicado en la medida en que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver sección 4.3). Forma de administración Vía oral. Cómo tomar Zoely Los comprimidos se deben tomar todos los días, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Los comprimidos deben tomarse con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blíster. Se proporcionan pegatinas marcadas con los siete días de la semana. La usuaria debe elegir la pegatina que empiece por el día en que comience a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster. Cómo empezar a tomar Zoely Sin uso de anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes) Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la metrorragia). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales. Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico) La mujer debería empezar a tomar Zoely preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Zoely preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar. Cambio de un método solo con progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino (intra uterine system, IUS) impregnado con hormona. La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora y debe empezar a tomar Zoely al día siguiente. Un implante o un sistema intrauterino puede extraerse cualquier día, y debe empezar a tomar Zoely el mismo día de su extracción. Si se cambia desde un inyectable, debe empezar a tomar Zoely el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método anticonceptivo de barrera hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos blancos activos durante siete días. Después de un aborto en el primer trimestre La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales. Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se debe aconsejar que utilice, además, un método anticonceptivo de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido blanco activo. No obstante, si ha mantenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primera menstruación. Para las mujeres que están en periodo de lactancia, ver sección 4.6. Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido Las siguientes recomendaciones solo se refieren a comprimidos blancos activos olvidados: Si han transcurrido menos de 24 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual. Si han transcurrido 24 horas o más desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede guiarse por las siguientes dos normas básicas: • Se requiere la toma ininterrumpida de “comprimido blanco activo” durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotálámico-hipofisario-ovárico. • Cuando más “comprimidos blancos activos” se olvidan y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo. Día 1 a 7 La usuaria debe tomar el último comprimido blanco olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe tomar los comprimidos a la hora habitual. Además, se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera, por ejemplo, un preservativo, hasta que se hayan completado los siete días de toma ininterrumpida de los comprimidos blancos. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, se debe considerar la posibilidad de un embarazo Día 8 a 17 La usuaria debe tomar el último comprimido blanco olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe tomar los comprimidos a la hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales hasta que se hayan completado los siete días de toma ininterrumpida de los comprimidos blancos. Día 18 a 24 El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos amarillos de placebo. Sin embargo, al ajustar el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al cumplir cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que, en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos. En caso contrario, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones adicionales también para los siete días siguientes. 1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe tomar los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Los cuatro comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente envase de blíster debe iniciarse de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga una metrorragia de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos. 2. También se puede aconsejar a la mujer que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blíster actual. Después debe tomar los comprimidos de placebo de la última fila durante un máximo de tres días de manera que el número total de comprimidos de placebo más comprimidos blancos activos olvidados no sea superior a cuatro; posteriormente, debe seguir con el siguiente envase blíster. Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta una metrorragia de privación en la fase de comprimidos de placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Se debe tener en cuenta que si la usuaria no está segura del número o del color de los comprimidos olvidados ni de qué recomendación seguir, debe usar un método anticonceptivo de barrera hasta que haya completado los siete días de toma ininterrumpida de los comprimidos blancos activos. Olvido de comprimidos amarillos de placebo La protección anticonceptiva no está reducida. Los comprimidos amarillos de la última (4ª) fila del blíster pueden no tenerse en cuenta. Sin embargo, se deben desechar los comprimidos olvidados para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de los comprimidos de placebo. Consejo en caso de molestias gastrointestinales En caso de trastornos gastrointestinales agudos (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido blanco, se debe considerar el comprimido como perdido y se debe tomar un comprimido nuevo lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, en las 24 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. El siguiente comprimido se debe entonces tomar a la hora habitual. Si han transcurrido 24 horas o más desde la última toma del comprimido, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos, de la sección 4.2, “Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido”. Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) blancos adicionales de otro envase. Cómo cambiar los períodos o cómo retrasar un período Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase blíster de Zoely sin tomar los comprimidos amarillos de placebo del envase actual. La ampliación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos blancos activos del segundo envase se terminen. A continuación, se reanuda la toma regular de Zoely después de haber tomado todos los comprimidos amarillos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la mujer puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia. Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase con comprimidos amarillos de placebo, hasta un máximo de cuatro días. Cuanto más breve sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga metrorragia de privación y pueda presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia durante la toma del siguiente envase (igual que cuando se retrasa un período). **4.3 Contraindicaciones** Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no se deben utilizar en las afecciones siguientes. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen 17β-estradiol, las contraindicaciones para los AHC que contienen etinilestradiol se consideran también aplicables al uso de Zoely. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Zoely, se debe interrumpir inmediatamente la toma del medicamento. • Presencia o riesgo de tromboembolia venosa (TEV). • Tromboembolia venosa: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de la misma (p. ej. trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP]). • Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia venosa, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S. • Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4). • Riesgo elevado de tromboembolia venosa debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4). • Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA). • Tromboembolia arterial: tromboembolia arterial actual, antecedentes de la misma (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho). • Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT). • Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia arterial, tal como hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus). • Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales. • Riesgo elevado de tromboembolia arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como: • Diabetes mellitus con síntomas vasculares. • Hipertensión grave. • Dislipoproteínemia intensa. • Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemiagráve. • Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad. • Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). • Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas). • Presencia o antecedentes de meningioma. • Hemorragia vaginal no diagnosticada. • Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Advertencias Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Zoely. Si alguna de estas afecciones o alguno de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si debe interrumpir el uso de Zoely. Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con AHC que contienen etinilestradiol. Zoely contiene 17β-estradiol. Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen estradiol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Zoely. **Riesgo de tromboembolia venosa (TEV)** • El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Zoely con el de estos medicamentos de menor riesgo.** La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo conocido de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con AHC, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.

• Entre las mujeres que no utilizan AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 decada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación). • Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados a dosis bajas (< 50 µg de etinilestradiol) han encontrado que de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán un TEV en un año. • Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán una TEV en un año. • No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de TEV con AHC que contienen acetato de nomegestrol en combinación con estradiol con el riesgo con AHC que contienen levonorgestrel a dosis baja. • El número de TEV por año con AHC a dosis baja es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período posparto. • El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos. • En las usuarias de AHC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, es sumamente excepcional. **Factores de riesgo para TEV** El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla). Zoely está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg /m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: La inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso de la píldora (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Zoely.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolia venosa en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Otras enfermedades asociadas al TEV.	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica.
Aumento de edad.	En especial por encima de los 35 años.

¹Punto medio del intervalo de 5-7 por cada 10.000 AM, basado en un riesgo relativo para los AHC que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

• No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa. Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolia en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6). **Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)** En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC. - Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: • Hinchazón unilateral de la pierna o pie o a lo largo de una vena de la pierna. • Dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta solo al ponerse de pie o al caminar. • Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna. - Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir: • Aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada. • Tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis. • Dolor torácico agudo. • Aturdimiento intenso o mareo. • Latidos cardíacos acelerados o irregulares. Algunos de estos síntomas (p. ej. “falta de aliento”, “tos”) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. Infecciones de las vías respiratorias). Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad. Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta la pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato. **Riesgo de tromboembolia arterial (TEA)** Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un aumento del riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales. **Factores de riesgo para TEA** El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Zoely está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de edad.	En especial por encima de los 35 años.
Tabaquismo.	Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión arterial.	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²).	El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolia arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años).	Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC.
Migraña.	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser precursor de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteí- emia y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de TEA En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC. - Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: • Entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo. • Dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación. • Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender. • Dificultad repentina de visión en uno o en ambos. • Cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida. • Pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones. - Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT). Los síntomas de un infarto de miocardio (IM) pueden incluir: • Dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón. • Malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago. • Sensación de plenitud, indigestión o ahogo. • Sudoración, náuseas, vómitos o mareo. • Debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento. • Latidos cardíacos acelerados o irregulares. **Tumores** En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer cervicouterino en las usuarias de AOC durante un tiempo prolongado (> 5 años); sin embargo, sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los efectos de confusión del comportamiento sexual y a otros factores, como el virus del papiloma humano (VPH). No se dispone de datos epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las usuarias de Zoely. • Con el uso de AOC a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor.

Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17 β -estradiol. • En una metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1,24). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años después de interrumpir el uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AOC es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos en las mujeres que no los han tomado nunca. La pauta observada de aumento del riesgo se puede deber a un diagnóstico precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores. En casos raros, se ha notificado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AOC. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intrabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AOC, se presentan dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal. Meningioma Se ha notificado la aparición de meningioma (único y múltiple) con el uso prolongado (varios años) de monoterapia con norgestrol a dosis de 3,75 mg o 5 mg diarios y superiores. Si se diagnostica un meningioma en un paciente tratado con Zoely, se debe suspender el tratamiento (ver sección 4.3). **Hepatitis C** Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno, no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban estos estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir. Ver sección 4.5. **Otras patologías** • Mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC. • Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han notificado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico retire la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores normotensos con el tratamiento antihipertensor. • Se ha notificado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis. • En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema. • Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC. Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0,05 mg de etinilestradiol). • Sin embargo, se debe observar meticulosamente a mujeres diabéticas mientras toman un AOC, especialmente durante los primeros meses de uso. • La enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y el empeoramiento de la depresión se han relacionado con el uso de AOC. • En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC. • Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar estemedicamento. Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento. **Exploración/consulta médica** Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Zoely se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Zoely en comparación con otros AHC, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones se deben basar en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual. **Disminución de la eficacia** Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos (ver sección 4.2), trastornos gastrointestinales durante la toma de comprimidos activos (ver sección 4.2) o el uso de medicamentos concomitantes que reducen las concentraciones plasmáticas de acetato de norgestrol y/o estradiol (ver sección 4.5). **Control del ciclo** Con todos los AOC puede producirse una metrorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular solo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Zoely y sufrieron una hemorragia intracíclica después de este periodo de adaptación varió entre el 15 y el 20%. Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, se deben considerar causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o un embarazo. Estas medidas pueden consistir en el legado. La duración de la metrorragia de privación en las mujeres que usan Zoely es, en promedio, tres a cuatro días. Las usuarias de Zoely también pueden notar la ausencia de su metrorragia de privación, aunque no estén embarazadas. En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia de privación varió, durante el 1^{er} al 12^o ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de metrorragia de privación no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia en los ciclos siguientes. El 4,6% de las mujeres no presentaron una metrorragia de privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de metrorragia de privación en los posteriores ciclos de uso fueron altos en este subgrupo, entre el 76 y el 87% de las mujeres. El 28% de las mujeres sufrieron una ausencia de metrorragia de privación por lo menos en uno de los ciclos, 2.^o, 3.^o y 4.^o, asociados a una mayor cantidad de presentaciones de ausencia de metrorragia de privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51 y el 62%. Si no hay metrorragia de privación y Zoely se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Zoely no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de metrorragias de privación consecutivas, el embarazo se debe descartar antes de continuar el uso de Zoely. **Población pediátrica** Se desconoce si la cantidad de estradiol en Zoely es suficiente para mantener una concentración adecuada de estradiol en las adolescentes, especialmente para la acumulación de masa ósea (ver sección 5.2). **Análisis de laboratorio** El uso de anticonceptivos esteroides puede afectar a los resultados de algunos análisis de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina que se fija a corticosteroides y fracciones lipídico/lipoproteína, parámetros del metabolismo de glúcidos, y valores de coagulación y fibrinólisis. En general, los cambios se mantienen dentro de los límites normales del laboratorio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** **Interacciones** Nota: se debe consultar la información sobre el producto de los medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones. **Efectos de otros medicamentos sobre Zoely** Las interacciones entre los anticonceptivos orales y los medicamentos inductores enzimáticos pueden causar metrorragia intermenstrual y/o el fracaso del anticonceptivo. Metabolismo hepático: se pueden producir interacciones con sustancias que inducen las enzimas de CYP450, que dan como resultado una reducción de las concentraciones de hormonas sexuales y una menor eficacia de los anticonceptivos orales combinados, incluido Zoely. Estas sustancias están representadas sobre todo por anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, topiramato, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina, felbamato); antiinfecciosos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, griseofulvina); hierba de San Juan; bosentan y los inhibidores de la proteasa del VIH o del virus de la hepatitis C (VHC9 (por ejemplo, ritonavir, boceprevir, telaprevir) y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (por ejemplo, efavirenz). La inducción enzimática se puede producir después de unos días de tratamiento. En general, la inducción enzimática máxima se observa al cabo de unas pocas semanas. Tras la interrupción del tratamiento, la inducción enzimática se puede prolongar durante unos 28 días. Se debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera durante el uso concomitante del inductor enzimático, y durante 28 días después de su interrupción. En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, se debe considerar el uso de otro método anticonceptivo. Si la administración concomitante se prolonga hasta después de terminar los comprimidos activos del envase-blistér actual, el siguiente envase-blistér se debe iniciar, de forma inmediata, sin el intervalo habitual de comprimidos de placebo. La administración concomitante de inhibidores potentes (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos. No se realizaron estudios de interacción de medicamentos con Zoely; sin embargo, se realizaron sendos estudios con rifampicina y ketoconazol, con una asociación de acetato de norgestrol y estradiol (3,75 mg de acetato de norgestrol + 1,5 mg de estradiol), a dosis más altas, en mujeres posmenopáusicas. El uso concomitante de rifampicina disminuye el AUC_{0-12h} del acetato de norgestrol en un 95% y aumenta el AUC_{0-12h} del estradiol en un 25%. El uso concomitante de ketoconazol (dosis única de 200 mg) no modifica el metabolismo del estradiol; en cambio, se observaron aumentos de la concentración máxima (85%) y del AUC_{0-12h} (115%) del acetato de norgestrol, que no tuvieron relevancia clínica. Se esperan unas conclusiones parecidas en las mujeres en edad fértil. **Efectos de Zoely sobre otros medicamentos** Los anticonceptivos que contienen etinilestradiol pueden reducir las concentraciones de lamotrigina en un 50%, de manera aproximada. Se debe prestar atención, en particular, cuando se introduce un anticonceptivo combinado, incluso con estradiol, en una mujer bien equilibrada que recibe lamotrigina. **Otras interacciones** Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** Zoely no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo mientras se toma Zoely, se debe interrumpir su administración. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los niños nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratógeno cuando estos anticonceptivos se tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo. Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas de Zoely sobre el feto o el recién nacido. En estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación acetato de norgestrol y estradiol (ver datos preclínicos sobre seguridad en la sección 5.3). Se debe tener en cuenta el mayor riesgo de TEV durante el periodo posparto cuando se reinicia la administración de Zoely (ver secciones 4.2 y 4.4). **Lactancia** Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos o de sus metabolitos pueden excretarse en la leche; sin embargo, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del lactante. La lactancia materna se puede afectar por los AOC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en periodo de lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y se debe proponer un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna. **Fertilidad** Zoely está indicado para la prevención del embarazo. Para información sobre la vuelta a la fertilidad, ver sección 5.1. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Zoely sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas** **Resumen del perfil de seguridad** Se usaron seis estudios clínicos multicéntricos de hasta un año de duración para evaluar la seguridad de Zoely. En total, se incluyó a 3.434 mujeres, de 18 a 50 años, y se completaron 33.828 ciclos. **Tabla de reacciones adversas** En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas que se han notificado posiblemente relacionadas con Zoely en los ensayos clínicos o durante el uso posterior a la comercialización. Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: muy frecuentes ($\geq$ 1/10), frecuentes ($\geq$ 1/100 a 1/10), poco frecuentes ($\geq$ 1/1.000 a 1/100) y raras ($\geq$ 1/10.000 a 1/1.000).

Clasificación de órganos y sistemas	Reacción adversa en término de MedDRA ¹			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			aumento del apetito, retención de líquidos	disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		disminución de la libido, depresión/estado de ánimo depresivo, alteración del estado de ánimo		aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso		cefalea, migraña		accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, trastorno de la atención
Trastornos oculares				intolerancia a las lentes de contacto/xeroftalmia
Trastornos vasculares			sofocos	tromboembolia venosa
Trastornos gastrointestinales		náuseas	distensión abdominal	xerostomía
Trastornos hepato biliares				colecistitis, colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	acné		hiperhidrosis, alopecia, prurito, sequedad de la piel, seborrea	cloasma, hipertrichosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			sensación de pesadez	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	metrorragia de privación anormal	metrorragia, menorragia, dolor de mama, dolor pélvico	hipomenorrea, hinchazón de las mamas, galactorrea, espasmo uterino, síndrome premenstrual, nódulos de la mama, dispareunia, sequedad vaginal	olor vaginal, molestia vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			irritabilidad, edema	hambre
Exploraciones complementarias		aumento del peso	aumento de las enzimas hepáticas	

¹Se utiliza el término MedDRA más adecuado para describir una reacción adversa determinada. No se enumeran los sinónimos o afecciones relacionadas, pero también deben tenerse en cuenta.

Además de las reacciones adversas antes citadas, se han notificado reacciones de hipersensibilidad en usuarias de Zoely (frecuencia no conocida). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas** Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC, que se comentan con más detalle en la sección 4.4. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es **4.9 Sobre dosis** Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Zoely y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de solo acetato de nomegestrol en mujeres sin evidenciar problemas de seguridad. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales asociados, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervicouterina. **Eficacia clínica y seguridad** En dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos, de eficacia y seguridad, más de 3.200 mujeres han recibido tratamiento durante un periodo de hasta 13 ciclos consecutivos con Zoely, y más de 1.000 mujeres han recibido 3 mg de drospirenona y 30 µg de etinilestradiol (pauta de 21/7). En el grupo tratado con Zoely, el 15,4% de las mujeres manifestaron acné (en comparación con el 7,9% en el grupo de comparación), el 8,6% de las mujeres manifestaron aumento de peso (en comparación con el 5,7% en el grupo de comparación) y el 10,5% de las mujeres manifestaron metrorragia de privación anormal (predominantemente, ausencia, en comparación con el 0,5% en el grupo de comparación). En el estudio clínico realizado con Zoely en la Unión Europea, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años: Fracaso del método: 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 1,03) Fracaso del método y de la usuaria: 0,38 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,97) En el estudio clínico realizado con Zoely en Estados Unidos, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años: Fracaso del método: 1,22 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,18) Fracaso del método y de la usuaria: 1,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,08) En un estudio clínico aleatorizado y abierto, 32 mujeres recibieron tratamiento durante seis ciclos con Zoely. Después de interrumpir la administración de Zoely, se observó una vuelta a la ovulación en los primeros 28 días después de la toma del último comprimido en el 79% de las mujeres. En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n = 32), después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales. **Población pediátrica** No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Los datos farmacocinéticos disponibles se describen en la sección 5.2. **5.2 Propiedades farmacocinéticas Acetato de nomegestrol Absorción** El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/ml, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol. **Distribución** El acetato de nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina (97 al 98%), pero no se une a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG). El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.645 ± 576 l. **Biotransformación** El acetato de nomegestrol es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, con una posible contribución del CYP2C19 y el CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónido y sulfato. El aclaramiento aparente en el estado estacionario es de 26 l/h. **Eliminación** La semivida de eliminación (t1/2) es de 46 h (límites: 28 y 83 h) en el estado estacionario. No se determinó la semivida de eliminación de los metabolitos. El acetato de nomegestrol se excreta por la orina y las heces. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta por la orina y las heces al cabo de cuatro días. La excreción de acetato de nomegestrol fue casi completa después de diez días y las cantidades excretadas fueron más altas en las heces que en la orina. **Linealidad** Se observó linealidad de la dosis en el intervalo de 0,625 a 5 mg (evaluado en mujeres fértiles y posmenopáusicas). **Condiciones en el estado estacionario** Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol no están influenciadas por la SHBG. El estado estacionario se alcanza después de cinco días. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 12 ng/ml, 1,5 horas después de la administración. Las concentraciones promedio en el plasma, en el estado estacionario, son de 4 ng/ml. **Interacciones entre fármacos** El acetato de nomegestrol no causa, *in vitro*, ninguna inducción o inhibición notoria de ninguna enzima del citocromo P450 y no tiene ninguna interacción clínicamente relevante con el transportador P-gp. **Estradiol Absorción** El estradiol sufre un efecto de primer paso considerable después de la administración por vía oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 1%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad del estradiol. **Distribución** La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos destinatarios de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la SHBG (37%) y a la albúmina (61%), mientras que solo aproximadamente del 1 al 2% no está unido. **Biotransformación** El estradiol exógeno administrado por vía oral es metabolizado extensamente. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol se transforma rápidamente en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente estrona, que posteriormente se conjugan y se someten a la circulación enterohepática. Hay un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona, debido a diversas actividades enzimáticas, incluidas las deshidrogenasas de estradiol, las sulfotransferasas y las arilsulfatasas. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP1A2, CYP1A2 (extrahepático), CYP3A4,

CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9. **Eliminación.** El estradiol se elimina rápidamente de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, hay presencia de una gran acumulación circulante de sulfatos y glucurónidos de estrógeno. Esto resulta en una semivida de eliminación, corregida según los valores iniciales, muy variable del estradiol, que se calcula que es de $3,6 \pm 1,5$ h, después de la administración por vía intravenosa. **Condiciones en el estado estacionario.** Las concentraciones séricas máximas de estradiol son de aproximadamente 90 pg/ml y se alcanzan seis horas después de la administración de una dosis. La concentración sérica promedio es de 50 pg/ml y estas concentraciones de estradiol corresponden a las fases temprana y tardía del ciclo menstrual de una mujer. **Poblaciones especiales Población pediátrica.** Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol (objetivo principal) después de una dosis única de Zoely en adolescentes posmenárrquicas sanas y en pacientes adultas fueron similares. Sin embargo, después de recibir una dosis única, en cuanto al componente de estradiol (objetivo secundario), la exposición fue un 36% más baja en las adolescentes, en comparación con las mujeres adultas. Se desconoce la pertinencia clínica de este resultado. **Efecto de la insuficiencia renal.** No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Zoely. **Efecto de la insuficiencia hepática.** No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad hepática sobre las propiedades farmacocinéticas de Zoely. Sin embargo, es posible que las hormonas esteroideas sean metabolizadas deficientemente en las mujeres con insuficiencia hepática. **Grupos étnicos.** No se realizaron estudios formales para evaluar las características farmacocinéticas en grupos étnicos. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas con estradiol, acetato de nomegestrol o la asociación de ambos han indicado unos efectos estrogénicos y gestágenos esperados. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la asociación han demostrado una fetotoxicidad que es compatible con la exposición al estradiol. No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. El acetato de nomegestrol no es genotóxico. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormonodependientes. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes Núcleo del comprimido (comprimidos recubiertos con película blancos activos y amarillos de placebo)** Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina (E460) Crospovidona (E1201), Talco (E553b), Estearato de magnesio (E572), Sílice coloidal anhidra, **Recubrimiento del comprimido (comprimidos recubiertos con película blancos activos)** Polivinil alcohol (E1203), Dióxido de titanio (E171), Macrogol 3350, Talco (E553b). **Recubrimiento del comprimido (comprimidos recubiertos con película amarillos de placebo)** Polivinil alcohol (E1203), Dióxido de titanio (E171), Macrogol 3350, Talco (E553b), Óxido de hierro amarillo (E172), Óxido de hierro negro (E172) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 3 años **6.4 Precauciones especiales de conservación** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Blister de PVC/aluminio que contiene 28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos recubiertos con película blancos y 4 comprimidos recubiertos con película amarillos). Tamaños de los envases: 28, 84, 168 y 364 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** Los comprimidos de AOC (incluidos los comprimidos de Zoely) que ya no se necesitan no se deben tirar a los desagües ni al sistema de alcantarillado municipal. Los compuestos hormonales activos del comprimido pueden tener efectos perjudiciales si llegan al entorno acuático. Los comprimidos se deben devolver a la farmacia o eliminar de otra manera segura, de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Theramex Ireland Limited, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 YE64, Irlanda **8. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta ordinaria **9. PRECIOS** Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos, CN: 685399.3, PVP IVA: 19,81 €. 84 comprimidos, CN: 685398.6, PVP IVA: 49,95 € **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Julio 2020. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

este producto en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía por endometriosis, sobre todo si se sabe que presentan endometriosis residual, ya que la prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con endometriosis. La prasterona se metaboliza en compuestos estrógenos. Los siguientes riesgos se han asociado a la Terapia hormonal sustitutiva (THS) sistémica y se aplican en menor medida a los estrógenos administrados por vía vaginal, con los que se logra una exposición sistémica que se mantiene dentro del intervalo posmenopáusico normal. No obstante, se los debe considerar en caso de uso prolongado o repetido de este producto. **Cáncer de mama:** En conjunto, los datos indican un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS sistémica combinada con estrógenos-progestágenos y posiblemente también con solo estrógenos, que depende de la duración de la THS. El aumento del riesgo se hace patente tras unos años de uso, pero retorna al valor basal algunos años (5 como máximo) después de la interrupción del tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de mama activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de mama en la semana 52 en 1.196 mujeres expuestas a la dosis de 6,5 mg, que es inferior a la tasa de incidencia observada en la población normal de la misma edad. **Cáncer de ovario:** El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. Las pruebas epidemiológicas de un gran metaanálisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en las mujeres que reciben THS sistémica con solo estrógenos, que se hace evidente a los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de ovario activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de ovario en 1.196 mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg, lo que supone una tasa de incidencia superior a la observada en la población normal de la misma edad. Hay que señalar que este caso estaba presente antes del inicio del tratamiento y que tenía una mutación de BRCA1. **Citología vaginal anómala:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con citologías vaginales anómalas (atípicas en células escamosas de significado incierto (ASCUS) o peores. Se han notificado casos de citologías vaginales anómalas que correspondían a ASCUS o a lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) en mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg (casos frecuentes). **Tromboembolismo venoso:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. La THS se asocia a un riesgo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS que después (ver reacciones adversas). Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un mayor riesgo de TEV y la THS puede contribuir a ese riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver contraindicaciones). Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), período de embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV. Como con todos los pacientes postoperatorios, se considerarán medidas profilácticas para la prevención de TEV después de una intervención quirúrgica. Si se prevé una inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS entre 4 y 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa. A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se les puede ofrecer la opción de un cribado, tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es «grave» (p. ej., deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada. Las mujeres que ya sigan un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS. El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Debe indicarse a las mujeres que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea). Se ha notificado un caso de embolia pulmonar en el grupo tratado con 6,5 mg y otro en el grupo de placebo durante los ensayos clínicos. **Arteriopatía coronaria (AC)/Hipertensión:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con hipertensión no controlada (presión arterial superior a 140/90 mmHg) y enfermedad cardiovascular. Se han notificado casos poco frecuentes de hipertensión en los ensayos clínicos, con unas tasas de incidencia similares en los dos grupos (6,5 mg de prasterona y placebo). No se han notificado casos de arteriopatía coronaria durante los ensayos clínicos. **Accidente cerebrovascular isquémico:** El tratamiento sistémico solo con estrógenos se asocia a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que reciben THS aumentará con la edad (ver reacciones adversas). Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial. No se han notificado casos de enfermedad tromboembólica arterial durante los ensayos clínicos. **Otros trastornos observados con la THS.** Se debe vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca, ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos. Durante el tratamiento con estrógenos o la terapia hormonal sustitutiva, se debe vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos raros de elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis. Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo unido con proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que elevará los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar también (como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina). El uso de THS no mejora la función cognitiva. Hay algunos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años de edad. Ninguno de estos trastornos se ha observado con Intrarosa durante los ensayos clínicos. Las mujeres con infección vaginal deben recibir tratamiento antibiótico adecuado antes de empezar a tomar Intrarosa. Debido a la fusión de la base de grasa,

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

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

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

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

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

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

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

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

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)
Estrógenos solo (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*2

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

el primer año de la THS (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se presentan a continuación los resultados de los estudios WHI:

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

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

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

Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico*4 durante 5 años de uso

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

Se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con estrógenos-progestágenos. **Enfermedad de la vesícula biliar.** Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular. **Demencia probable después de los 65 años** (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar la sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: www.notificaram.es. **Sobredosis:** En caso de sobredosis, se recomienda una ducha vaginal. **DATOS FARMACÉUTICOS:** **Lista de excipientes:** Grasa dura (*adepts solidus*). **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar por debajo de 30°C. No congelar. **Naturaleza y contenido del envase:** Blister formado por una capa externa de PVC y una capa interna de LDPE. Aplicador de LDPE y colorante al 1% (dióxido de titanio). 28 óvulos acondicionados en una caja con 6 aplicadores. **Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Endoceutics S.A. Rue Belliard 40; 1040 Bruselas. Bélgica. **Representante local:** LACER, S.A.; C/ Sardenya, 350; 08025 Barcelona (España). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Enero 2018. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Noviembre 2019. **PRESENTACIÓN Y PVP IVA:** Intrarosa 6,5 mg óvulos, envase con 28 óvulos y 6 aplicadores 24,98 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.**

- *1. Tomado de las tasas de incidencia basales en países desarrollados.
- *2. Estudio WHI en mujeres sin útero, en el que no se demostró un aumento del riesgo de cáncer de mama.
- *3. Estudio en mujeres sin útero.
- *4. No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

- Labrie F et al. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? Menopause 2017; 24(4): 452-61
- Labrie F et al. Science of Intracrinology in postmenopausal woman. Menopause 2017; 24(6): 702-12
- Ficha técnica Intrarosa 6,5 mg óvulos. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171255001/FT_1171255001.pdf: 1-13
- BOT. Base de Datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Enero 2019
- Labrie F et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. Menopause 2009; 16(5): 907-22
- Mendoza N. Intracrinología: mecanismo de acción. Clinics & Medical Advances 2018; 1-13
- Labrie F, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. Menopause. 2016;23(3):243-56
- Labrie F, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. Maturitas. 2015;81(1):46-56
- Archer DF, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). Menopause. 2015;22(9):950-63
- Labrie F, et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. Menopause. 2009;16(5):897-906
- Labrie F, et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. J Sex Med. 2015 Dec;12(12):2401-12

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Colecalciferol Rovi 800 UI comprimidos recubiertos con película. Colecalciferol Rovi 1000 UI comprimidos recubiertos con película. Colecalciferol Rovi 7000 UI comprimidos recubiertos con película. Colecalciferol Rovi 30000 UI comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Colecalciferol Rovi 800 UI comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 8 mg de colecalciferol concentrado (en forma de polvo) (equivalente a 20 microgramos de colecalciferol) = 800 UI de vitamina D₃. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 59,52 mg de lactosa monohidrato y 1,4 mg de sacarosa. Colecalciferol Rovi 1000 UI comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de colecalciferol concentrado (en forma de polvo) (equivalente a 25 microgramos de colecalciferol) = 1000 UI de vitamina D₃. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 74,4 mg de lactosa monohidrato y 1,75 mg de sacarosa. Colecalciferol Rovi 7000 UI comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 70 mg de colecalciferol concentrado (en forma de polvo) (equivalente a 175 microgramos de colecalciferol) = 7000 UI de vitamina D₃. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 39,9 mg de lactosa monohidrato y 12,25 mg de sacarosa. Colecalciferol Rovi 30000 UI comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de colecalciferol concentrado (en forma de polvo) (equivalente a 750 microgramos de colecalciferol) = 30000 UI de vitamina D₃. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 171 mg de lactosa monohidrato y 52,5 mg de sacarosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos recubiertos con película. Colecalciferol Rovi 800 UI: comprimido recubierto con película, amarillo, redondo, de 6,1 mm de diámetro con una superficie convexa lisa en ambos lados. Colecalciferol Rovi 1000 UI: comprimido recubierto con película, amarillo, redondo, de 7,2 mm de diámetro con una superficie convexa lisa en ambos lados y grabado con una 'D' en una de las caras. Colecalciferol Rovi 7000 UI: comprimido recubierto con película, amarillo, redondo, de 7,2 mm de diámetro con una superficie convexa lisa en ambos lados y grabado con una 'W' en una de las caras. Colecalciferol Rovi 30000 UI: comprimido recubierto con película, amarillo, redondo, de 13,2 mm de diámetro con una superficie convexa lisa en ambos lados. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** • Tratamiento del déficit de vitamina D (25(OH)D en suero < 25 nmol/l). • Prevención del déficit de vitamina D en pacientes con alto riesgo. • Como coadyuvante para el tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con déficit de vitamina D o en riesgo de insuficiencia de vitamina D. Colecalciferol Rovi está indicado en adultos, personas de edad avanzada y adolescentes. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. La dosis debe establecerse de forma individual, según la cantidad de suplemento de vitamina D necesaria. Colecalciferol Rovi 800 y 1000 UI comprimidos recubiertos con película son adecuados como suplemento diario de vitamina D, mientras que las dosis de 7000 y 30000 UI contienen la cantidad equivalente a la dosis semanal y mensual respectivamente, lo cual debe tenerse en consideración y la dosis debe ser establecida por un médico. El tratamiento debe realizarse de acuerdo con las directrices nacionales más recientes. Adultos y pacientes de edad avanzada: • Prevención del déficit de vitamina D (mantenimiento): • Adultos y pacientes de edad avanzada: 800-1000 UI/día o la dosis semanal o mensual equivalente. • Tratamiento del déficit de vitamina D grave (con dosis de carga) en pacientes con niveles en suero de 25(OH)D < 25 nmol/l: • 800-4000 UI/día o la dosis semanal o mensual equivalente (dosis máxima acumulada 120.000 UI/mes) durante un tiempo máximo de 3 meses. Después del primer mes, se puede considerar una dosis más baja dependiendo de los niveles deseables en suero del 25- hidroxicolecalciferol (25(OH)D), de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta del paciente al tratamiento. Osteoporosis: para el tratamiento adyuvante en la osteoporosis la dosis recomendada es 800-1000 UI/día o la dosis semanal o mensual equivalente. Los pacientes deben recibir un suplemento de calcio si la ingesta en la dieta es inadecuada. Insuficiencia hepática: no es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática. Durante el tratamiento con vitamina D, la ingesta de calcio y fósforo tiene una importancia fundamental con respecto al éxito del tratamiento. Antes de empezar el tratamiento con vitamina D, el médico debe evaluar cuidadosamente los hábitos dietéticos del paciente y debe tenerse en cuenta el contenido de vitamina D agregado artificialmente por ciertos tipos de alimentos. Población pediátrica. Colecalciferol Rovi no debe utilizarse en niños menores de 12 años. Posología pediátrica (12-18 años): • 400-800 UI diariamente (equivalente a 1 comprimido de Colecalciferol Rovi 800 UI cada día o cada dos días), dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta del paciente al tratamiento. Solo debe administrarse bajo supervisión médica. Forma de administración. Colecalciferol Rovi puede tomarse independientemente de las comidas. **4.3. Contraindicaciones.** • Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. • Enfermedades y/o trastornos que den lugar a hipercalcemia o hipercalcemia. • Nefrolitiasis cálcica, nefrocalcinosis, hipervitaminosis D. • Insuficiencia renal grave. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** En el caso de aplicar un tratamiento, la dosis debe establecerse de forma individual para los pacientes mediante controles regulares (en el inicio semanalmente y, a continuación, una vez cada 2-4 semanas) de los niveles de calcio en plasma. En pacientes de edad avanzada (>70 años), en el caso de tratamiento con vitamina D con un protocolo de dosis de carga, también es necesario el control regular de los niveles séricos de 25(OH)D. El tratamiento debe suspenderse con niveles séricos ≥ 50 ng/ml. Durante un tratamiento prolongado, los niveles séricos de calcio, la excreción urinaria de calcio y la función renal deben ser monitorizadas mediante mediciones de los niveles de creatinina sérica. La monitorización es especialmente importante en pacientes de edad avanzada con tratamiento simultáneo con glucosidos cardíacos o diuréticos (ver sección 4.5), en el caso de hipofosfatemia y en pacientes con alto riesgo de litiasis. En caso de hipercalcemia (superior a 300 mg (7,5 mmol)/24 horas) o signos de función renal alterada, se deberá reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. La vitamina D se debe usar con precaución en pacientes con alteraciones de la función renal. En este caso, es necesario controlar los niveles de calcio y fósforo y se deberá tomar en consideración el riesgo de calcificación de tejidos blandos. En pacientes con insuficiencia renal grave, la vitamina D en forma de colecalciferol no se metaboliza de manera normal y se deberán utilizar otras formas de vitamina D. Un control similar es necesario en niños cuyas madres reciben tratamiento con vitamina D en cantidades farmacológicas. Algunos niños pueden reaccionar con una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D. No debe tomarse colecalciferol si se presenta pseudo-hipoparatiroidismo (la necesidad de vitamina D puede verse reducida por la sensibilidad a veces normal a la vitamina D, con un riesgo de sobredosis prolongada). En estos casos, hay otros derivados de vitamina D disponibles. Colecalciferol debe administrarse cuidadosamente a pacientes con sarcoidosis, debido al riesgo de incremento de la transformación de la vitamina D en su forma activa. En estos pacientes, los niveles de calcio en sangre y orina deben controlarse de forma regular. En el caso del uso concomitante con otros medicamentos que contengan vitamina D se debe tener en cuenta su contenido en vitamina D. Se debe evitar el uso concomitante de productos multivitamínicos y suplementos dietéticos que contengan vitamina D. Los medicamentos que tienen efecto a través de la inhibición de la resorción ósea, disminuyen las cantidades de calcio derivadas del hueso. Para evitar esto, así como de forma concomitante al tratamiento con medicamentos que favorecen el desarrollo óseo, es necesario tomar vitamina D y asegurar los niveles adecuados de calcio. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (HF), problemas de absorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento. Población pediátrica. Colecalciferol Rovi no debe ser utilizado en niños menores de 12 años. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El uso concomitante de productos que contienen calcio, administrados en dosis altas, pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia. Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción urinaria de calcio. Es necesaria la monitorización regular de los niveles séricos de calcio en el caso de uso concomitante de diuréticos tiazídicos o de productos que contengan calcio administrados a dosis altas, debido al aumento del riesgo de hipercalcemia. Los efectos de los digitalis u otros glucosidos cardíacos pueden verse acentuados con la administración oral de calcio combinado con vitamina D. Una supervisión médica estricta es necesaria y, en caso de necesidad, monitorización de ECG y calcio. Los corticosteroides sistémicos inhiben la absorción de calcio. El tratamiento prolongado de corticosteroides puede contrarrestar el efecto de la vitamina D. El tratamiento simultáneo con resinas de intercambio iónico (por ejemplo, colestiramina) o laxantes (tipo aceite de parafina), puede alterar la absorción de vitamina D. Los anticonvulsivos, hidantoína, barbitúricos o primidona pueden reducir los efectos de la vitamina D, debido a la activación del sistema enzimático microsomal. Los productos que contienen fósforo utilizados en dosis altas y de forma concomitante, pueden aumentar el riesgo de hipofosfatemia. El tratamiento con orlistat puede disminuir la absorción de vitaminas liposolubles, incluyendo la vitamina D. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay o son escasos, los datos sobre el uso de colecalciferol en mujeres embarazadas. Estudios en animales han puesto de manifiesto la toxicidad reproductiva a dosis altas de vitamina D. El déficit de vitamina D es dañino para la madre y el niño. Sin embargo, debe evitarse la sobredosis de vitamina D durante el embarazo, ya que la hipercalcemia prolongada puede provocar en el niño retraso mental y físico, estenosis aórtica supraválvular y retinopatía. Colecalciferol puede utilizarse hasta 2.000 UI/día solo en el caso de déficit de vitamina D. No se permiten dosis semanales o mensuales durante el embarazo por razones de seguridad. Lactancia. La vitamina D y sus metabolitos pasan a la leche materna. No se han observado efectos adversos en niños. Colecalciferol puede utilizarse en dosis recomendadas durante la lactancia en caso de déficit de vitamina D. Esto debe tenerse en cuenta cuando se administra vitamina D de forma adicional a los niños. No se permiten dosis semanales o mensuales durante la lactancia por razones de seguridad. Fertilidad. No existen datos del efecto de colecalciferol sobre la fertilidad. Sin embargo, no se espera que niveles endógenos normales de vitamina D tengan ningún efecto adverso sobre la fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No existen datos acerca del efecto de este producto sobre la capacidad para conducir y la utilización de máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas se clasifican por frecuencia y clase de sistema de órganos. La categoría de frecuencias se define usando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$). Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Muy raras ($< 1/10.000$). Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Trastornos del sistema inmunológico: No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema o edema de la laringe, Trastornos del metabolismo y de la nutrición. Poco frecuentes: hipercalcemia e hipercalcemia. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo. Raras: prurito, erupción cutánea y urticaria. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis.** Una sobredosis puede dar lugar a una hipervitaminosis, hipercalcemia e hipofosfatemia. Síntomas de hipercalcemia: anorexia, sed, náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, debilidad muscular, fatiga, confusión, polidipsia, poliuria, dolores óseos, nefrocalcinosis, cálculos renales, vértigo y, en casos graves, arritmias cardíacas. Una hipercalcemia extrema puede tener como consecuencia el coma y la muerte. Niveles elevados de calcio mantenidos en el tiempo, pueden provocar lesiones renales irreversibles y calcificación de tejidos blandos. Tratamiento de la hipercalcemia: se debe interrumpir el tratamiento con vitamina D (y calcio). Igualmente, se debe interrumpir el tratamiento con diuréticos tiazídicos, litio, vitaminas D y A, así como con glucosidos cardíacos. En el caso de pacientes con pérdida de conocimiento, es necesario también el vaciado gástrico. La rehidratación y el tratamiento aislado o combinado con diuréticos de asa, bifosfonatos, calcitonina y corticosteroides, puede ser usado en función de la gravedad de la sobredosis. Se deben monitorizar los niveles de electrolitos séricos, la función renal y la diuresis. En casos graves, se deberán vigilar el ECG y la CVP. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: vitamina D y análogos, colecalciferol, Código ATC: A11CC05. Mecanismo de acción. La vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio, aumenta la reabsorción de calcio en los riñones y la formación de hueso y disminuye el nivel de hormona paratiroidea (PTH). Los receptores de vitamina D están presentes en otros muchos tejidos además del sistema esquelético, por consiguiente, la vitamina D tiene diversos efectos en diferentes procesos fisiológicos. Como parte de sus efectos biológicos celulares, existen datos disponibles de estudios de regulación del crecimiento autocrino/paracrino y de control de diferenciación en células hematopoyéticas y células inmunes, células de la piel, esqueleto y músculo liso, así como en las células del cerebro, hígado y ciertos órganos endocrinos. Dosis inferiores de 800 UI previamente recomendada, son suficientes para el mantenimiento de suplemento idóneo con vitamina D, pero no son suficientes para el tratamiento de déficit de vitamina D. El suplemento de vitamina D requerido en el tratamiento de osteoporosis debe ser diferenciado del tratamiento de déficit de vitamina D y de las dosis aplicadas como monoterapia de vitamina D. La administración semanal o mensual de la dosis semanal o mensual total, da como resultado el mismo efecto que la administración diaria, debido a los parámetros farmacocinéticos de vitamina D (ver sección 5.2). Sin embargo, la información principal proviene de los ensayos aleatorios controlados con dosis diarias. En un estudio aleatorizado y doble ciego realizado en 228 chicas adolescentes, dosis diarias de 200 y 400 UI de vitamina D aumentaron el contenido mineral del fémur en 14,3 % y 17,2 % respectivamente. La dosis diaria de 400 UI también provocó un incremento significativo del contenido mineral en la espina dorsal. Al mismo tiempo, en los grupos tratados con las dosis de 200 y 400 UI, el nivel sérico de 25(OH)D aumentó en $5,7 \pm 15,7$ nM y $12,4 \pm 13,7$ nM, mientras que en el grupo con placebo, disminuyó en $6,7 \pm 11,3$ nM. La vitamina D, a través de su efecto en el incremento de la absorción del calcio, aumenta muy eficazmente el efecto de disminución de la resorción ósea del calcio. En un estudio con 148 pacientes de edad avanzada, mujeres posmenopáusicas, la administración concomitante de 800 UI de vitamina D (colecalciferol) y 1200 mg de calcio, provocó un aumento del 72% en el nivel de 25(OH)D y una disminución del 17% en el nivel del PTH, en comparación con la administración de solo calcio. Un estudio clínico realizado en pacientes hospitalarios con déficit de vitamina D demostró que con el suplemento diario con 100 mg de calcio y 800 UI de vitamina D durante 6 meses, tenían niveles plasmáticos normalizados del metabolito 25-hidroxido de vitamina D, hiperparatiroidismo secundario mitigado y niveles reducidos de fosfatasa alcalina. En el caso de debilidad muscular o disminución de la masa muscular (por ejemplo, en personas de edad avanzada o pacientes con accidente cerebrovascular), el suplemento de vitamina D con dosis de 800 UI (o superiores) tiene un efecto claramente demostrado sobre la fuerza muscular: se redujo el número de caídas y tuvo un efecto beneficioso sobre la masa muscular. En otro estudio clínico con personas en edad avanzada, los resultados demostraron que la administración concomitante de vitamina D y calcio-citrato disminuyó el riesgo de caída debido a la debilidad muscular. En un estudio de 3 años, doble ciego controlado por placebo, realizado en 445 pacientes mayores de 65 años, los participantes recibieron citrato malato de calcio correspondiente a 700 UI de vitamina D/día y 500 mg de calcio elemental/día resultando en una disminución significativa (46%) del riesgo de caídas (OR 0,54; 95% CI, 0,30-0,97) entre las mujeres tratadas. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Absorción. La vitamina D₃ soluble en grasa se absorbe a través del intestino delgado en presencia de ácidos biliares con la ayuda de micelas y llega a la sangre a través de la circulación linfática. Distribución. Después de la absorción, la vitamina D₃ llega a la sangre como parte de los quilomicrones. La vitamina D₃ se distribuye rápidamente, principalmente al hígado, donde se metaboliza como 25-hidroxivitamina D₃, la principal forma de almacenamiento. Cantidades menores se distribuyen al tejido adiposo y muscular y se almacenan en estos sitios como vitamina D₃, para su posterior liberación a la circulación. La vitamina D₃ circulante está unida a la proteína de unión de vitamina D₃. Biotransformación. La vitamina D₃ es rápidamente metabolizada en el hígado por hidroxilación a 25-hidroxivitamina D₃ y posteriormente metabolizada en el riñón a 1,25-dihidroxivitamina D₃, la cual representa la forma biológicamente activa. Antes de su eliminación, se produce una hidroxilación adicional. Un pequeño porcentaje de vitamina D₃ sufre glucuronidación previa a la eliminación. Eliminación. La vitamina D y sus metabolitos se excretan en las heces y orina. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** No se dispone de más información para la evaluación de la seguridad además de la que se recoge en otras partes de la ficha técnica. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido: celactose 80 (lactosa monohidrato) y celulosa pólvora (E-460 (iii)). Almidón modificado, almidón de maíz, croscarmelosa sódica (E-468), sacarosa, sílice coloidal anhidra (E-551), sílice coloidal hidratada (E-551), estearato de magnesio (E-572), ascorbato de sodio (E-301), triglicéridos de cadena media, DL-alfa-tocopherol (E-307). Recubrimiento del comprimido: Opadry II Amarillo 85F 32659, formado por: alcohol polivinílico (E-1203), óxido de titanio (E-171), macrogol, talco (E-553b), amarillo de quinoleína (E-104), óxido de hierro amarillo (E-172). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 800 UI, 1000 UI, 7000 UI y 30000 UI: 2 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar por debajo de 25°C. Conservar en su envase original, para protegerlo de la luz. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Colecalciferol Rovi 800 UI comprimidos recubiertos con película: 30 comprimidos recubiertos con película en blister opaco de PVC/PVdC-aluminio, acondicionado en caja. Colecalciferol Rovi 1000 UI comprimidos recubiertos con película: 30 comprimidos recubiertos con película en blister opaco de PVC/PVdC-aluminio, acondicionado en caja. Colecalciferol Rovi 7000 UI comprimidos recubiertos con película: 4 comprimidos recubiertos con película en blister opaco de PVC/PVdC-aluminio, acondicionado en caja. Colecalciferol Rovi 30000 UI comprimidos recubiertos con película: 1, 2 o 4 comprimidos recubiertos con película en blister opaco de PVC/PVdC-aluminio, acondicionado en caja. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. **7. TÍTULO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Laboratorios Farmacéuticos Rovi, S.A. Julián Camarillo, 35. 28037 - Madrid, España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Colecalciferol Rovi 800 UI comprimidos recubiertos con película: 83674. Colecalciferol Rovi 1000 UI comprimidos recubiertos con película: 83671. Colecalciferol Rovi 7000 UI comprimidos recubiertos con película: 83673. Colecalciferol Rovi 30000 UI comprimidos recubiertos con película: 83672. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: Diciembre 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Noviembre 2019. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Colecalciferol Rovi 30000 UI comprimidos recubiertos con película. 1 comprimido. PVP (IVA): 4,68 €. Colecalciferol Rovi 30000 UI comprimidos recubiertos con película. 4 comprimidos. PVP (IVA): 18,73 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. Aplicación normal.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Slinda 4 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Comprimidos recubiertos con película activos blancos: Cada comprimido contiene 4 mg de drospirenona. Comprimidos recubiertos con película de placebo verdes: El comprimido no contiene sustancias activas. **Excipiente(s) con efecto conocido:** Cada comprimido recubierto con película blanco activo contiene 17,5 mg de lactosa. Cada comprimido recubierto con película verde de placebo contiene 55,5 mg de lactosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película (comprimido). El comprimido activo es redondo, blanco y con las letras “E” y “D” grabadas en caras opuestas, con un diámetro de 5 mm. El comprimido placebo es redondo, verde y con la letra “E” y el número “4” grabados en caras opuestas, con un diámetro de 5 mm. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Anticoncepción. **4.2 Posología y forma de administración. Posología:** **Cómo tomar Slinda.** Deberá tomarse un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos: un comprimido blanco activo durante los primeros 24 días y un comprimido verde inactivo durante los siguientes 4 días. Los comprimidos deben tomarse todos los días aproximadamente a la misma hora de forma que el intervalo de tiempo entre dos comprimidos sea siempre de 24 horas. Los comprimidos deben tomarse en el orden mostrado en el blíster. Se proporcionarán pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. La mujer debe elegir la pegatina que empieza con el día que comienza a tomar los comprimidos y pegarla en el blíster. El primer comprimido del tratamiento debe tomarse el primer día del sangrado menstrual y después, la toma de comprimidos debe ser continua. Una vez finalizado el envase, se empezará inmediatamente después el siguiente envase sin hacer descanso en la toma de comprimidos. **Cómo comenzar a tomar Slinda.** *Si no se ha usado ningún anticonceptivo hormonal (en el mes anterior).* Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (el primer día del sangrado menstrual). De esta manera, no son necesarias medidas anticonceptivas adicionales. *Tras un aborto en el primer trimestre.* Tras un aborto en el primer trimestre se recomienda empezar Slinda inmediatamente después del aborto. En este caso no es necesario usar un método anticonceptivo adicional. *Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre.* Se recomienda empezar el tratamiento anticonceptivo con Slinda entre los días 21 y 28 después del parto o un aborto en el segundo trimestre. Si el tratamiento anticonceptivo con Slinda se inicia más tarde de estas fechas, pero antes de tener la menstruación, se debe descartar el embarazo y utilizar un método anticonceptivo adicional durante la primera semana. Para mujeres en período de lactancia, ver sección 4.6. *Para sustituir una anticoncepción hormonal combinada (anticoncepción oral combinada (AHC), anillo vaginal o parche transdérmico).* La mujer debe empezar Slinda preferentemente el día después del último comprimido activo (el último comprimido que contienen la sustancia activa) de su anterior AHC o del día que se retira el anillo vaginal o el parche transdérmico. En estos casos, no es necesario el uso de un anticonceptivo adicional. La mujer también puede empezar Slinda como tarde al día siguiente del período de descanso habitual, ya sea sin la toma de comprimidos, sin la aplicación del parche o sin la utilización del anillo o del intervalo de comprimidos de placebo de su AHC anterior, sin embargo, se recomienda utilizar un método anticonceptivo adicional durante los 7 primeros días. *Cambios a partir de un método con progestágeno solo (píldora con solo progestágeno (POP), inyección o implante) o a partir de un sistema de liberación intrauterino de progestágeno (SLI).* La mujer puede sustituir la POP en cualquier momento y empezar a tomar Slinda al día siguiente, dentro de las 24 horas posteriores a la interrupción de la POP anterior. La mujer puede sustituir un implante o SLI el mismo día de su extracción. La mujer puede cambiar el uso de un inyectable anticonceptivo y empezar Slinda el día que le correspondiese la siguiente inyección. En todos los casos, no es necesario el uso de un anticonceptivo adicional. **Recomendaciones en caso de olvido de la toma de algún comprimido.** Los comprimidos se deben tomar cada 24 horas. Si la usuaria se retrasa en la toma de cualquier comprimido, la protección anticonceptiva puede verse reducida por lo que se debe considerar el uso de un método anticonceptivo de barrera adicional, como por ejemplo un preservativo, durante los siguientes 7 días. Debe tomar el comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Si el olvido del comprimido se produce en la primera semana después del inicio de Slinda y mantuvo relaciones sexuales la semana anterior al olvido del comprimido, se debe considerar la posibilidad de embarazo. Si el olvido del comprimido se produce en la tercera semana de toma de comprimidos, el riesgo de reducción de la fiabilidad anticonceptiva es inminente debido a la cercanía de la toma de 4 días de comprimidos sin hormonas. Sin embargo, ajustando el calendario de toma de comprimidos, aún se puede prevenir la reducción de la protección anticonceptiva. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente seguirá tomando los comprimidos restantes a su hora habitual. Se aconseja a la usuaria no tomar los comprimidos de placebo y continuar con el siguiente blíster de comprimidos activos. **Recomendación en caso de trastornos gastrointestinales.** En caso de alteraciones gastrointestinales graves (p.ej.: vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido, se debe tomar un nuevo comprimido (de reemplazo) lo antes posible. El nuevo comprimido debe tomarse, si es posible, en las 12 horas siguientes de la hora habitual a la que se toman los comprimidos. Si han transcurrido más de 12 horas, se deberán seguir las recomendaciones referentes al olvido de la toma de comprimidos, tal como se expone en la sección 4.2. “Recomendaciones en caso de olvido de la toma de algún comprimido”. Si la mujer no desea cambiar su pauta normal de toma de comprimidos, deberá tomar el/los comprimido/s adicional/es necesario/s de otro envase. **Población pediátrica.** La seguridad y eficacia de Slinda se ha establecido en mujeres en edad reproductiva. Se espera que la seguridad y eficacia sea igual en adolescentes en la post pubertad menores de 18 años y en usuarias de 18 años y mayores. No está indicado el uso de este producto antes de la menarquia. **Forma de administración:** Uso oral. **4.3 Contraindicaciones:** Los anticonceptivos con solo progestágeno (POPs) como Slinda no deben usarse en presencia de ninguna de las condiciones expuestas abajo. Si cualquiera de estas condiciones aparece por primera vez durante el uso de Slinda, se debe suspender inmediatamente el tratamiento. Trastorno tromboembólico venoso activo. Presencia o antecedentes de trastornos hepáticos graves mientras los valores de la función hepática no se hayan normalizado. Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo. Existencia o sospecha de neoplasias malignas influenciadas por los esteroides sexuales. Hemorragia vaginal no diagnosticada. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Si alguna de las circunstancias o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, los beneficios de Slinda deben valorarse frente a los posibles riesgos para cada mujer de forma individual y comentarlo con la mujer antes de que decida empezar a tomar Slinda. Si se agrava, agudiza o aparece por primera vez alguna de estas condiciones, la mujer deberá contactar con su médico. El médico deberá decidir si el tratamiento con Slinda debe ser interrumpido. **Hiperpotasemia.** La drospirenona es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En muchos casos, no se esperan subidas de los niveles de potasio. Sin embargo, se recomienda controlar los niveles de potasio en sangre durante el primer ciclo de tratamiento en mujeres con insuficiencia renal y un nivel sérico de potasio en el rango superior de referencia previo al tratamiento, y durante el tratamiento concomitante con medicamentos ahorradores de potasio (ver sección 4.5). **Trastornos vasculares.** La evidencia de asociación entre medicamentos con solo progestágeno y un aumento del riesgo de infarto de miocardio o tromboembolismo cerebral a partir de estudios epidemiológicos es poco concluyente. Sin embargo, el riesgo de que ocurran eventos cardiovasculares o cerebrales se relaciona con el aumento de la edad, la hipertensión y el tabaco. En mujeres con hipertensión, el riesgo de derrame cerebral se ve un aumentado ligeramente con el uso de medicamentos con solo progestágeno. Aunque no sea estadísticamente relevante, algunos estudios indican que puede haber un leve aumento de riesgo de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) asociado al uso de preparaciones con solo progestágeno. Generalmente los factores de riesgos conocidos para el tromboembolismo venoso (TEV) incluyen antecedentes familiares o personales positivos (TEV en un hermano o padre a una edad relativamente temprana), edad, obesidad, inmovilización prolongada, cirugía mayor o trauma mayor. El tratamiento debe interrumpirse inmediatamente en caso de que aparezcan o haya sospecha de síntomas de un evento trombotico arterial o venoso y debe considerarse la interrupción de Slinda en caso de inmovilización prolongada debida a una cirugía o enfermedad. **Metabolismo óseo.** El tratamiento con Slinda conlleva la disminución de los niveles séricos de estradiol al valor correspondiente a la fase folicular temprana. Actualmente se desconoce si la disminución de los niveles séricos de estradiol puede tener un efecto clínicamente relevante en la densidad mineral ósea. La pérdida de densidad mineral ósea es de especial consideración durante la adolescencia y la madurez temprana, período crítico para el crecimiento de los huesos. Se desconoce si la disminución de la densidad mineral ósea en esta población reducirá el nivel máximo de masa ósea y aumentará por tanto el riesgo de fractura en el futuro. **Cáncer de mama.** Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos demostró que hay un pequeño aumento de riesgo relativo (RR=1,24) de diagnosticar cáncer de mama en mujeres que están actualmente tomando anticonceptivos orales (ACO), sobre todo si se trata de preparaciones de estrógenos-progestágenos. El exceso de riesgo desaparece de forma gradual durante los 10 años posteriores al cese del uso de ACO combinados. Debido a que el cáncer de mama es poco habitual en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de cánceres de mama diagnosticados en usuarias que toman ACO combinados es pequeño en relación al riesgo general de cáncer de mama. Estos estudios no muestran evidencias de causalidad. La tendencia del aumento de riesgo observada puede ser debida a un diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias con ACO, al efecto biológico de los ACOs o una combinación de ambos. El cáncer de mama diagnosticado en pacientes con ACO suele estar menos avanzado clínicamente que el cáncer

diagnosticado en aquellas que nunca han usado ACOs. El riesgo de ser diagnosticada de cáncer de mama en pacientes que toman preparaciones con solo progestágeno es probablemente de la misma magnitud que el asociado a las que toman ACO combinados. Sin embargo, para las preparaciones con solo progestágeno, la evidencia disponible se basa en una población de pacientes mucho menor y por tanto es menos concluyente que para las pacientes con ACOs. *Otros tumores.* Raramente se han detectado tumores hepáticos benignos en pacientes con anticonceptivos hormonales combinados, y aun es más rara la detección de tumores hepáticos malignos. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales con riesgo para la vida. Cuando aparecen dolor severo en la parte superior del abdomen, agrandamiento del hígado o señales de hemorragia intraabdominal debe considerarse un tumor hepático en el diagnóstico diferencial. *Embarazo ectópico.* La protección contra los embarazos ectópicos con tratamientos tradicionales exclusivamente con solo progestágenos no es tan buena como con los anticonceptivos orales combinados, lo que se ha relacionado con la frecuencia de ovulación durante el uso de píldoras con solo progestágeno. A pesar de que Slinda inhibe la ovulación, el embarazo ectópico debe considerarse en el diagnóstico diferencial si la mujer presenta amenorrea o dolor abdominal. *Función hepática.* Suspenda Slinda si aparece ictericia. Las hormonas esteroideas se metabolizarán pobremente en pacientes con la función hepática dañada. Se debe interrumpir Slinda ante alteraciones agudas o crónicas en la función hepática hasta que los marcadores hepáticos vuelvan a su estado normal y se descarte la causalidad con Slinda. *Diabetes.* A pesar de que los progestágenos pueden tener efecto en la resistencia periférica a la insulina y a la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia para alterar el régimen terapéutico normal en diabéticas que toman píldoras con solo progestágeno como Slinda. Sin embargo, las pacientes diabéticas deben ser observadas cuidadosamente durante los primeros meses de tratamiento. Debe prestarse especial atención a aquellas pacientes diabéticas con intervención vascular. *Otras condiciones.* Si durante el uso de Slinda se desarrolla hipertensión, o si una subida significativa de la presión sanguínea no responde al tratamiento antihipertensivo, debe considerarse la interrupción de Slinda. Como en el caso de otros anticonceptivos hormonales, puede aparecer cloasma, especialmente en mujeres con historial de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol y a la radiación ultravioleta mientras tomen Slinda. El estado depresivo es un efecto indeseado bien conocido durante el uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo conocido para el suicidio. Se aconsejará a las mujeres que contacten con su médico en casos de cambios de humor o síntomas depresivos, que aparezcan en las primeras etapas del tratamiento. Las siguientes circunstancias han sido notificadas tanto durante el periodo de embarazo como durante el tratamiento con esteroides sexuales, aunque no se ha establecido asociación con el tratamiento con progestágenos: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus sistémico eritematoso; síndrome urémico hemolítico; Corea de Sydenham; herpes gestacional; otosclerosis relacionada con la pérdida de audición; angioedema (hereditario). Cada comprimido activo blanco contiene 17,50 mg de lactosa anhidra y cada comprimido de placebo verde contiene 55,50 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. *Exploración/consulta médica.* Antes de iniciar o retomar el tratamiento con Slinda debe hacerse una historia médica completa (incluyendo los antecedentes familiares) y debe descartarse el embarazo. Debe medirse la presión sanguínea y realizar un examen físico guiándose por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y advertencias (ver sección 4.4). Además, se debe indicar a la mujer que lea detenidamente el prospecto y que siga las indicaciones dadas. La frecuencia y naturaleza de los controles deben basarse en guías establecidas y adaptadas a cada mujer de forma individual. Se ha de informar a la mujer de que los anticonceptivos orales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) ni de otras enfermedades de transmisión sexual. *Cambios en el patrón normal del sangrado menstrual.* Se puede producir la interrupción del patrón de sangrado menstrual durante el uso de anticonceptivos hormonales que inhiben la ovulación, incluido Slinda (ver sección 5.1). Si el sangrado es muy frecuente e irregular, debe considerarse el uso de otro método anticonceptivo. Si los síntomas continúan, deben descartarse causas orgánicas. El manejo de la amenorrea durante el tratamiento depende de si se han tomado o no los comprimidos de acuerdo a las instrucciones y debe incluir un test de embarazo. El tratamiento debe suspenderse si se produce un embarazo. Reducción de la eficacia: La eficacia de la píldora con solo progestágeno puede disminuir por ejemplo en el caso de olvidar la toma de un comprimido (ver sección 4.2), de alteraciones gastrointestinales (ver sección 4.2) o en caso de medicación concomitante (ver sección 4.5). Pruebas de laboratorio: El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como en los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles séricos de proteínas (transportadoras), como p.ej. la globulina transportadora de corticosteroides y las fracciones lipídicas/lipoproteicas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y la fibrinólisis. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *Influencia de otros medicamentos sobre Slinda.* Se pueden producir interacciones entre Slinda y otros medicamentos que inducen las enzimas microsomales. Esto puede dar lugar a un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y a producir sangrado intermenstrual y/o fallo de la anticoncepción. Manejo. La inducción enzimática se puede producir al cabo de unos días de tratamiento. La máxima inducción enzimática se observa generalmente en pocas semanas. Tras suspender el tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede durar aproximadamente 4 semanas. Tratamientos a corto plazo. Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del POP. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si el tratamiento farmacológico dura más allá del final de los comprimidos activos del envase del POP, se deben descartar los comprimidos placebo y empezar el siguiente envase de POP de inmediato. Tratamientos de larga duración. En mujeres en tratamiento de larga duración con principios activos inductores enzimáticos, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción no hormonal. Las siguientes interacciones han sido descritas en la literatura (generalmente con anticonceptivos hormonales combinados, pero ocasionalmente con anticonceptivos con sólo progestágeno). *Sustancias que aumentan el aclaramiento de hormonas anticonceptivas (disminución de la eficacia anticonceptiva debido a la inducción enzimática), p.ej:* Barbitúricos, bosentan, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina, y medicación para el VIH ritonavir, nevirapina y efavirenz, y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*). *Sustancias con efectos variables en el aclaramiento de hormonas anticonceptivas:* Cuando se administran junto con hormonas sexuales, muchas combinaciones entre inhibidores de la peptidasa del VIH (ej. Ritonavir, nelfinavir) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ej. Nevirapina, efavirenz) y/o combinaciones con medicamentos contra el virus de la Hepatitis C (VHC) (ej. Boceprevir, telaprevir), puede aumentar o disminuir la concentración plasmática de progestinas. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos. Por tanto, se debe consultar la información de prescripción del tratamiento concomitante para VIH/VHC para identificar interacciones potenciales y cualquiera de las recomendaciones relacionadas. En caso de cualquier duda, las mujeres en tratamiento con el inhibidor de la proteasa o el inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa, deben utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional. *Sustancias que disminuyen el aclaramiento de hormonas anticonceptivas (inhibidores enzimáticos):* La relevancia clínica de las posibles interacciones con inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida. La administración concomitante de inhibidores fuertes o moderados del CYP3A4 como antifúngicos azoles (ej. fluconazol, itraconazol, ketoconazol, voriconazol), verapamilo, macrólidos (ej. claritromicina, eritromicina), diltiazem y zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de la progestina. En un estudio de dosis múltiples que evaluó la co-administración diaria (10 días) del inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol con dos preparaciones hormonales que contienen drospirenona (drospirenona 3 mg + estradiol 1,5 mg y drospirenona 3 mg + etinilestradiol 0,02 mg), el aumento del AUC (0-24h) de la drospirenona fue de 2,30 y 2,70 veces, respectivamente. *Influencia de Slinda sobre otros medicamentos.* Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina). Basándose en estudios *in vitro* y en estudios de interacción *in vivo* en mujeres voluntarias tratadas con omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, se establece que es poco probable que se produzca una interacción clínica relevante de drospirenona con el metabolismo del citocromo P450 de otros principios activos. *Interacciones farmacodinámicas.* Los datos publicados no han mostrado un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio después del uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la ECA o AINE, en pacientes con insuficiencia renal. No se ha estudiado el uso concomitante de Slinda con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, debe monitorizarse el potasio sérico durante el primer ciclo de tratamiento (ver sección 4.4). **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo: Slinda no está indicado durante el embarazo. Si se produjera un embarazo durante el tratamiento con Slinda, debe suspenderse su administración. Estudios epidemiológicos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos congénitos en niños nacidos de mujeres que tomaron drospirenona antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando la drospirenona fuera tomada de forma inadvertida durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Basándose en estos datos en animales, no se pueden descartar los acontecimientos adversos debidas a la acción hormonal de los principios activos. Lactancia: Se pueden excretar cantidades insignificantes de drospirenona a través de la leche materna. La dosis diaria de drospirenona en el bebé es < 1% de la dosis materna. Por tanto, a las dosis terapéuticas de Slinda, no se esperan

efectos en los lactantes/niños lactantes. En base a los datos disponibles, Slinda puede usarse durante la lactancia. **Fertilidad:** Slinda está indicado para la prevención del embarazo. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios con Slinda para evaluar los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas por usuarias de anticonceptivos hormonales. **4.8 Reacciones adversas.** Los cambios en el patrón de sangrado menstrual fue una reacción adversa comunicada de forma frecuente durante los ensayos clínicos(ver sección 5.1). Las reacciones adversas observadas con más frecuencia en los ensayos clínicos a largo plazo de más de 9 ciclos de tratamiento con drospirenona (2.700 mujeres) fueron acné

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA versión 17.1)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas Trastornos de la sangre y del sistema linfático Trastornos del sistema inmunológico Trastornos del metabolismo y de la nutrición Trastornos psiquiátricos Trastornos del sistema nervioso Trastornos oculares	Alteraciones de la libido Cambios de humor Dolor de cabeza	Infección vaginal Leucorrea uterino Amenia Hipersensibilidad Trastornos del apetito Hipercalcemia Síntomas de ansiedad Depresión Estado depresivo Mareos	Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos vasculares		Rubor Hipertensión Vómitos Diarrea Entorpecimiento	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Dolor abdominal		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia Hiperhidrosis Furunculosis Seboresia Prurito Dermatitis	
Trastornos renales y urinarios			Poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Molestias en el pecho Metrorragia Hemorragia vaginal Dismenorrea Menstruación irregular	Amenorrea Trastornos menstruales Dolor pélvico Quiste ovárico Sequedad vulvovaginal Secreción vaginal	Quiste en el pecho Displasia cervical Galactorrea Prurito vulvovaginal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Edema periférico	

sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Exeltis Healthcare S.L. Avenida de Miralcampo, 7. Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara. España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 84.603. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Octubre 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Septiembre 2019. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Slinda 4 mg comprimidos recubiertos con película – 28 comprimidos: PVP 14,41 €; PVP IVA 14,99 €; Slinda 4 mg comprimidos recubiertos con película – 3x28 comprimidos: PVP 38,43 €; PVP IVA 39,96 € **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica.

(3,8%), metrorragia (2,9%), dolor de cabeza (2,7%) y dolor de pecho (2,2%). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas que han sido notificadas en los ensayos clínicos a corto y largo plazo con Slinda se listan en la siguiente tabla. Todas las reacciones adversas están enumeradas conforme al sistema de clasificación de órganos y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **6 . DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes. Comprimidos recubiertos con película activos blancos: Núcleo del comprimido:** Celulosa microcristalina. Lactosa. Sílice coloidal anhidro (E551). Estearato de magnesio (E470b). **Cubierta del comprimido:** Alcohol polivinílico. Dióxido de titanio (E171). Macrogol. Talco (E553b). **Comprimidos recubiertos con película de placebo verdes: Núcleo del comprimido:** Lactosa monohidrato. Almidón de maíz. Povidona. Sílice coloidal anhidro (E551). Estearato de magnesio (E470b). **Cubierta del comprimido:** Hipromelosa (E464). Triacetina. Polisorbato 80 (E433). Dióxido de titanio (E171). Laca de aluminio índigo carmín (E132). Óxido de hierro amarillo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 24 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters de PVC-PVDC/Aluminio que contienen 28 comprimidos recubiertos con películas (24 comprimidos recubiertos con película activos blancos y 4 comprimidos recubiertos de placebo con película verde). Tamaños de envase: envases calendarizados de 1x28, 3x28, 6x28 y 13x28 comprimidos recubiertos con película. Además de la caja de cartón, se incluye un estuche de cartón para el blíster. Puede que no estén comercializados todos los tamaños de envase. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Este medicamento puede suponer un riesgo para el medioambiente (ver