

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Octubre 2020

Año MMXX

773

ARTÍCULO ORIGINAL

Reflexiones sobre asistencia sanitaria tras la pandemia por CoVID19

Neyro JL, Cristóbal I, Vázquez D, Franco R, Palacios S

Ansiedad y depresión en gestantes hospitalizadas

Baudet León J, Fariña Arocha AC, Montenegro del Moral M, Coloma Escribano M, Rodríguez Zurita A, Alvarez de la Rosa M, Troyano Luque JM

REVISIÓN

Anticoncepción con Drospirerona 4 mg libre de estrógenos: una nueva alternativa, indicada también para adolescentes

Suárez M, Gómez-Sánchez MJ, Palacios S

CASO CLÍNICO

Hidradenoma papilífero

Gutiérrez García LE, Suárez Guillén V, Archilla

Miopatía inflamatoria en la gestación

Jara R, Cánovas E, Beric D, Alcolea N, Cazorla E

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Una hemorragia puerperal que cambió el destino de España y Portugal

Bajo Arenas JM

LIBROS

EL médico de la Reina, Arnau de Vilanova o la tenacidad

Bajo Arenas, JM





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

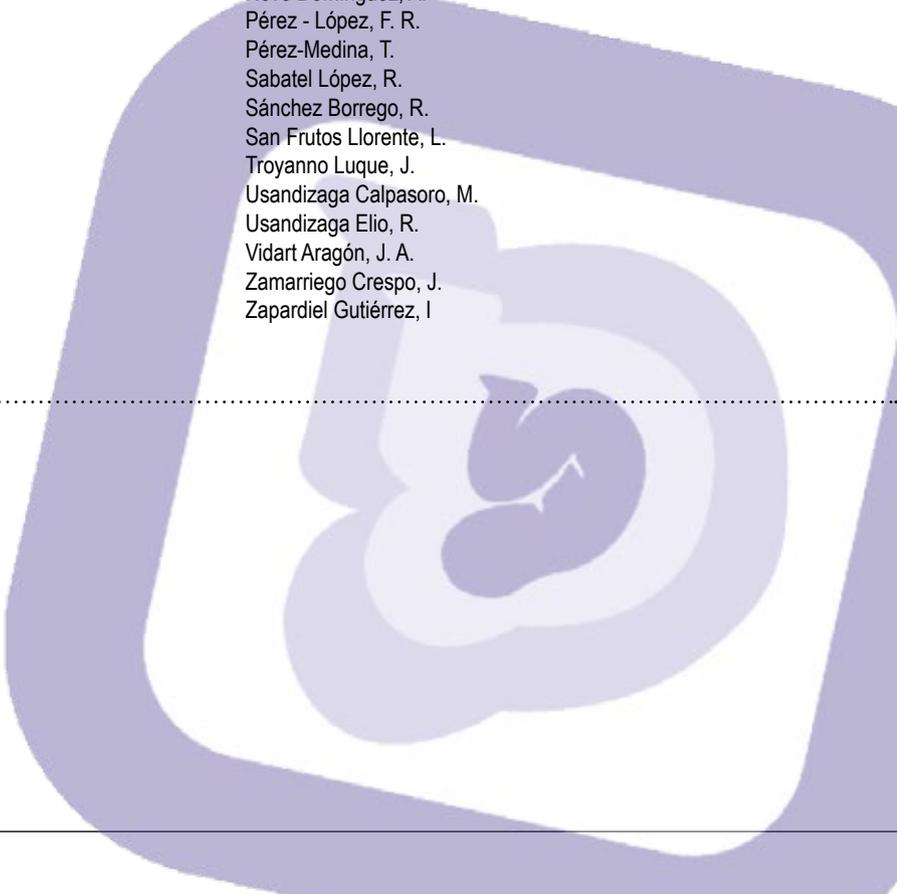
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

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





SUMARIO

AÑO MMXX ♦ OCTUBRE 2020 ♦ NÚMERO 773

ARTÍCULO ORIGINAL

Reflexiones sobre asistencia sanitaria tras la pandemia por CoVID19
Neyro JL, Cristóbal I, Vázquez D, Franco R, Palacios S 338

Ansiedad y depresión en gestantes hospitalizadas
*Baudet León J, Fariña Arocha AC, Montenegro del Moral M, Coloma
Escribano M, Rodríguez Zurita A, Alvarez de la Rosa M, Troyano Luque JM* .. 345

REVISIÓN

Anticoncepción con Drospirerona 4 mg libre de estrógenos: una nueva
alternativa, indicada también para adolescentes
Suárez M, Gómez-Sánchez MJ, Palacios S 354

CASO CLÍNICO

Hidradenoma papilífero
Gutiérrez García LE, Suárez Guillén V, Archilla 361

Miopatía inflamatoria en la gestación
Jara R, Cánovas E, Beric D, Alcolea N, Cazorla E 365

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Una hemorragia puerperal que cambió el destino de España y Portugal
Bajo Arenas JM 370

LIBROS

EL médico de la Reina, Arnau de Vilanova o la tenacidad
Bajo Arenas JM 373



CONTENTS

MMXX YEARS ♦ OCTOBER 2020 ♦ NUMBER 773

ORIGINAL ARTICLES

Reflections on healthcare after the CoVID19 pandemic
Neyro JL, Cristóbal I, Vásquez D, Franco R, Palacios S 338

Anxiety and depression in hospitalized pregnant patients
*Baudet León J, Fariña Arocha AC, Montenegro del Moral M, Coloma
Escribano M, Rodríguez Zurita A, Alvarez de la Rosa M, Troyano Luque JM* .. 345

REVISION

Contraception with Estrogen free Drospirenone 4 mg: A new alternative
also for adolescents
Suárez M, Gómez-Sánchez MJ, Palacios S 354

CASE REPORT

Hidradenoma Papiliferum
Gutiérrez García LE, Suárez Guillén V, Archilla 361

Inflammatory myopathy and pregnancy
Jara R, Cánovas E, Beric D, Alcolea N, Cazorla E 365

TRIBUNA HUMANÍSTICA

A puerperal hemorrhage that changed the destiny of Spain and Portugal
Bajo Arenas JM 370

BOOKS

EL médico de la Reina, Arnau de Vilanova o la tenacidad
Bajo Arenas JM 373

Artículo Original

Reflexiones sobre asistencia sanitaria tras la pandemia por CoVID19

Reflections on healthcare after the CoVID19 pandemic

Neyro JL (1,2), Cristóbal I (3), Vásquez D (4), Franco R (5), Palacios S (6)

1 Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Cruces. Universidad del País Vasco. EHU-UPV. Baracaldo. España

3 Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid. España.

4 Academia Nacional de Medicina de Colombia. Bogotá. Colombia.

5 Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Basurto. Universidad del País Vasco. EHU-UPV. Bilbao. España

6 Instituto Palacios de Salud de la Mujer. Madrid. España.

Al comenzar a escribir estas líneas los autores confiesan que el título no está claro en sus cabezas, sí en sus intenciones; y es que el título enmarca bien lo que debe esperarse de la reflexión que se desearía se produjera tras la lectura entera del artículo. Pensamos si tras anunciar (en un artículo que lo desarrolla argumentadamente¹) la creación de una nueva especialidad médica más ligada a la virtualidad y al método de comunicación con el paciente que al contenido, sería fácil que fuera parecido a lo que “CoVID19 dejó tras su estela de muerte”, pero era demasiado ambicioso y quizás en exceso grandilocuente. Finalmente, pensamos que apenas eran unas reflexiones que rondaban nuestras cabezas y que aludían seguro más a nuestra propia evolución profesional por encima de lo que CoVID19 indujera finalmente.

Por todo ello y por lo vivido por los autores durante esta pandemia es objetivo de este manuscrito proporcionar unas reflexiones acerca de algunos cambios que

observamos como posibles y deseables en la asistencia sanitaria y acaso en la gestión de la misma, una vez que el periodo más agudo de esta pandemia haya dejado paso a la estabilización de la presencia viral entre nosotros que, según todos los indicios, parece ser la evolución en el próximo futuro.

CAMBIOS PROVOCADOS POR CoVID19 EN LA ASISTENCIA SANITARIA

Algo de todo lo anterior se entremezclaba porque, esto sí es real y es probablemente el primer cambio que anotamos, la telemedicina se ha instalado creemos de manera definitiva y no como una solución temporal a una dificultad coyuntural que se relaciona solo con el hecho de la protección individual de los sanitarios y de los propios pacientes en su temor a ser contagiados por aquellos de manera inconsciente. No creemos además que estos cambios vayan a ser aquellos a los que nos tiene ya acostumbrados nuestras (respetadas) autoridades sanitarias que según llegan al poder modifican los nombres de las cosas y acaso los organigramas para seguir haciendo las mismas tareas cada día en una (falsa) apariencia de modernidad, de “implementación” de nuevas medidas que, a la postre, permiten e incluso facilitan que todo siga igual.

Y es que si apreciamos el esquema de trabajo adjunto en la Figura 1, que resume bastante de lo que en diversas áreas de la asistencia sanitaria hemos “implementado” en

CORRESPONDENCIA:

José Luis Neyro

Gran Vía 81 – 4º.

48011 - Bilbao. España.

doctor@neyro.com y doctorneyro@gmail.com

<https://www.neyro.com/>

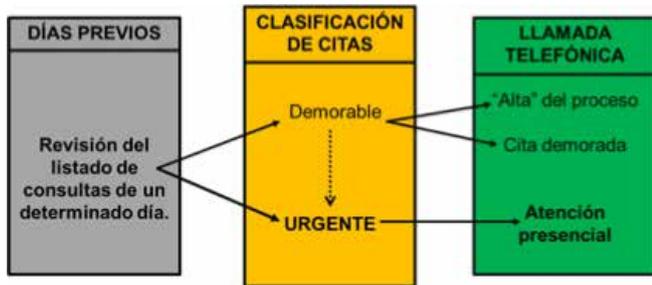


Figura 1.: Metodología de atención a consultas programadas en tiempos de CoVID19. (prioridad absoluta en Ginecología a la atención del cáncer ya diagnosticado y al control de embarazo y su finalización)

las primeras etapas de esta trágica pandemia, podremos enmarcar adecuadamente el meollo de esta reflexión. Con una antelación de algún día (acaso dos o tres), cada profesional sanitario no implicado directamente en los llamados “servicios especiales” (unidades de cuidados o vigilancia intensiva UCI, urgencias, emergencias, plantas de ingreso hospitalario...), repasaba su “agenda de citaciones” para un determinado día clasificando como “demorable” o “urgente” la cita en cuestión. Las segundas no sufrían cambio alguno pues era obligada la consulta presencial; sin embargo, de las primeras una buena parte se “volatilizaba” en un “alta” seguramente no deseada por la persona a la que en su día se le asignó esa cita, mientras el resto se demoraba para ser evaluada en la siguiente oportunidad. ¿Procrastinación? No, esa conducta está limitada a algunas jefaturas (que no ejercen liderazgo por incapacidad) y obviamente no es el caso. Sencillamente pragmatismo basado en la intención ya explicada de seguridad a ultranza para disminuir los contactos y con ello la posibilidad de contagios inadvertidos. Se pretendía destinar la mayoría de los recursos a la asistencia a una pandemia que amenazaba con colapsar cualquier sistema sanitario.

Buena intención si no fuera porque no hablamos específicamente de áreas directamente comprometidas como plantas hospitalarias de ingresos CoVID19, UCI, urgencias o emergencias, sino de las consultas de gran parte de especialidades no directamente involucradas en la asistencia a la pandemia, sea en las consultas externas de los grandes centros o en las referidas a centros sanitarios extra-hospitalarios (fueren de titularidad pública o privada). No se entienda en este punto ni un ápice de crítica a la impagable reorganización interna de los grandes centros que han tenido que reinventarse para la asistencia al aluvión de ingresos por CoVID19 y que, al mando de infectólogos, neumólogos e internistas o intensivistas, han dispuesto de todos los sanitarios del centro como un solo hombre, con un organigrama nuevo

dedicados en cuerpo y alma al manejo de esta singular infección en una batalla ejemplar y formando novedosos equipos multidisciplinares incluso.

No hablamos de eso en estas líneas; nos referimos al resto de la asistencia que también existía al margen de lo agudo, distinto a la infección. Algunos servicios cancelaron, demoraron o “altaron” (?), todo lo que en su especialidad no era realmente urgente o de origen oncológico u obstétrico; se suspendieron cirugías y quirófanos, se demoraron exploraciones invasivas y programas de screening poblacional de todo tipo, se evitaron consultas de “revisión” y muchos controles de enfermedad crónica pasaron como anticipábamos más arriba, a “consulta telefónica”. El resultado fue, ha sido de hecho, que en algunas especialidades médicas se han reducido un 30% pero en otras esa reducción se ha ido al 60 y hasta el 75% de los “pacientes” citados inicialmente.

Todo ello conduce a una segunda reflexión; ¿no habremos estado “medicalizando la vida” previamente y empleando los servicios médicos con un exceso de sobredosificación sanitaria solo por el hecho de que están a nuestro servicio? En algunas especialidades, al albur del desarrollo de algunos programas de prevención se han instalado las “consultas de revisión” sin apenas mediar siquiera un diagnóstico médico inicial que justificara dichas revisiones. En otras, se estira y estira un diagnóstico que ciertamente existió hace años y que en buena lid en modo alguno justifica una asistencia que ya ni siquiera es preciso que siga siendo médica.

En ese orden de cosas, se tiene la impresión a veces de que, por otro lado, estamos (o estuvimos antes de este cambio brutal que para toda la humanidad ha de suponer la pandemia por SARS-CoV2 como agente causal de CoVID19) “psiquiatizando los sentimientos”. Seguramente es muy simplista el análisis y apenas cabe esa intención en la mente de los autores, pero cabe la impresión de que antes la tristeza o la melancolía incluso (aún la eternamente atribuida a la primavera), se manejaba con aumento de las dosis de amistad, acaso saliendo más, buscando un divertimento original, acudiendo a un espectáculo o yendo de compras que de todo había. Ahora (o antes de todo esto) la abuela ya decía que “porque ya no vamos al cura” muchos terminan con una prescripción de ansiolíticos cuando no de antidepresivos con una posología extendida por meses de tratamiento. Añadamos que entre los habituales secundarismos de estas medicaciones suele aparecer la reducción del deseo sexual y ya tenemos incluso otra patología fruto de esa “psiquiatización de sentimientos” que a veces se esconde tras la a veces ambigua conceptualización de la “disfunción sexual”.

Efectivamente puede dudarse de esto que afirmamos,

y acaso no sea distinta la intención de los autores que mover a la polémica y al debate, pero de otra manera podríamos explicar difícilmente que sean estos grupos farmacológicos comentados los que rivalicen con las archifamosas “protectores gástricos” como los más prescritos por todo el amplio sistema sanitario de un envejecido país como España. Cifras oficiales avalan este aserto. Nada menos que tres distintos psicofármacos, entre los diez más vendidos (lorazepam y alprazolam, ansiolíticos y lormetazepam, hipnótico y sedante). La utilización de medicamentos antidepresivos en España, de hecho, se ha triplicado en 10 años, según los datos publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), que analiza el consumo desde el año 2000², cuando el número de dosis por cada mil habitantes y día (DHD) consumidas fue de 26,5, hasta el año 2013 cuando registran 79,5 dosis consumidas. En total, supone un incremento del 200%, aunque varía dependiendo del tipo de estimulante consumido. Así, son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los antidepresivos más empleados, los que han mostrado un incremento acentuado (159,3%) pasando de 20,4 DHD en el año 2000 a 52,9 DHD en el año 2013, y representando el 70,4% del total consumido en 2013.

Si abordamos el asunto desde la perspectiva de la atención a la salud de la mujer, hace ya veinte largo años, cambiamos la vieja (y barata) terapia hormonal de la menopausia (THM) por los tratamientos psicótropos y antidepresivos serotoninérgicos (SA), como muestra un gráfico muy ilustrativo publicado por McIntyre³, que por razones muy diversas no es el momento de analizar en profundidad pero que mencionaremos apenas. Y es que precisamente fue a partir de julio de 2002 cuando se publican los (equivocadamente interpretados) resultados de un macroestudio hecho sobre THM entre mujeres que mayoritariamente nunca la necesitaron (más de las tres cuartas partes de las que participaron) y que al parecer relacionaba su empleo con un incremento no significativo del riesgo de cáncer de mama, cuando se disparan todas las alarmas. La noticia, no solo mal interpretada sino peor explicada, se comunica antes a los medios de comunicación generales que a la comunidad científica y a partir de ese momento, el miedo (una vez más, el peor enemigo) se generaliza, las mujeres abandonan sus terapias hormonales y se dispara simultáneamente la prescripción y el consumo de SA, como muestra el gráfico de la figura 2 en una pendiente que aún continúa, como hemos señalado.

De nada o muy poco ha servido que (entre otros muchos) un estudio independiente publicado en JAMA

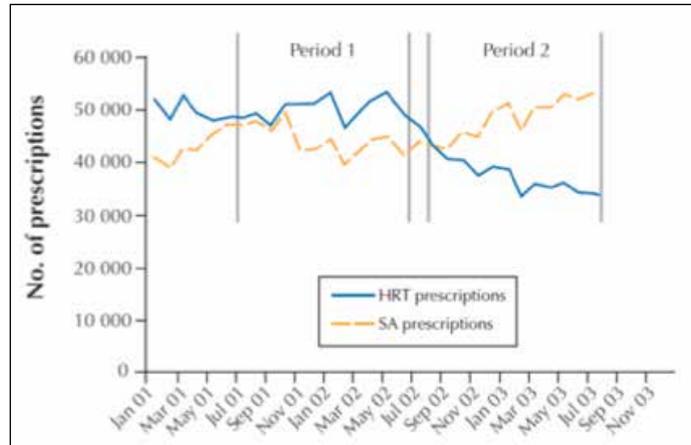


Figura 2.: Cambio de tendencia en las prescripciones médicas en mujeres en su peri-menopausia (entre los 45 y los 65 años) entre la terapia hormonal de la menopausia (en la figura HRT) y los medicamentos agonistas serotoninérgicos (SA en la figura, que incluye: citalopram, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina, venlafaxina, nefazadona y trazadona), antes de julio 2002 y tras la publicación ese mismo mes de los primeros resultados del estudio WHI (Women’s Health Initiative) en Ontario (Fuente: IMS Health Canadá, tomado de la cita bibliográfica 3)

de Psiquiatría, prospectivo y con un diseño irrefutable demostrara en sus conclusiones que “doce meses de THM con estradiol transdérmico y progesterona (natural) micronizada fueron más efectivos que placebo en la prevención clínicamente significativa de síntomas depresivos en mujeres inicialmente eutímicas y durante la transición a la menopausia y entre mujeres con menopausia reciente”⁴. Sin diferencias antes de iniciar las terapias (no tendría sentido de otra manera...), a lo largo del tiempo van siendo cada vez más notables las diferencias sobre todo entre las mujeres que experimentaron altos niveles de stress en las que las diferencias (entre las asignadas a THM o a placebo) fueron más notorias. Y las diferencias van creciendo a partir de la visita número 4 (en el 4º mes), lo cual es congruente con lo que señalamos a nuestras pacientes en consulta, cuando les indicamos que a partir del tercer mes de THM continuada, la mejoría clínica se hace más notoria, como si el organismo de la mujer necesitara algunas semanas para conseguir una adecuada impregnación estrogénica y se manifestara la mejoría mucho más a partir de las seis u ocho semanas de tratamiento para no ceder después. Para muchas mujeres, la menopausia altera y perjudica seriamente su calidad de vida⁵ y si cunde el miedo a la THM, es lógico que se termine por “psiquiatrizar los sentimientos” con la consecutiva ya explicada prescripción de antidepresivos, ansiolíticos y demás; nuestro propio país no se libró en absoluto de esa tendencia⁶.

Y ello nos lleva directamente a una ulterior reflexión alrededor del (esperado) final de esta pandemia. Entre otras muchas decisiones, hemos entregado en mano a nuestras autoridades la posibilidad de que decidan sobre nuestra libertad de movimientos y de reunión, sobre la posibilidad incluso de poder ir a trabajar con el cierre programado de decenas y centenares de empresas como medida precautoria que perseguía el lícito y obligado objetivo de detener los contagios de una epidemia provocada por un agente causal desconocido y (lo que es peor), nunca previsto por esas mismas autoridades responsables de nuestra salud pública.

Hace ya algunos años que distintos pensadores, sociólogos, psicólogos y filósofos vienen advirtiendo sobre la infantilización de la sociedad postindustrial. Es multifactorial, como casi todos los problemas sociológicos o biológicos; pero siendo una característica muy extendida entre las nuevas generaciones la permanencia en una adolescencia perpetuada y carente de responsabilidades, no es menos cierto que una administración desatada en su intención de llegar a todos los lugares, continuamente oferta posibilidades firmes de perpetuación de esa característica. Ora será a través de subvenciones gratuitas a ideas poco defendibles en un mercado abierto, lejos de una meritocracia que acaso no necesitaría sino de una sana competitividad no amañada. Ora será el abandono de la búsqueda de oportunidades porque existen los derechos inherentes a cada ciudadano que terminan a veces por convertir en dependiente a aquel que antes podría haber sido un joven ambicioso en búsqueda de su propio espacio social. Con ello, el discurso político, lejos de estimular la reflexión se simplifica, se hace dogmático al tiempo, convierte razonamientos apenas en slogan, acaso en cortos mensajes que quepan en 140 caracteres (280 sería demasiado para leer seguido), para conectar con un electorado clientelar que todo lo centra en una persistencia anodina y sin iniciativas.

Son muchos los rasgos de que la sociedad evoluciona en ese sentido y que la pandemia podría trastocar ese devenir y esta vez sería en sentido positivo. Dudoso ciertamente, pero posible. Son muchos los rasgos de esa infantilización social y ciudadana que elimina la crítica, que la angosta en un camino de soledad, porque la pertenencia al grupo es más importante que las propias ideas, que las críticas sensatas. Como en la adolescencia sucede, ser de “los nuestros” toma vigor por encima de la maduración personal, no vaya ser que sea en soledad. El cortoplacismo es otra característica y así no se invierten esfuerzos ni acciones en nada que no se vaya a poder rentabilizar en un año, acaso en una legislatura, nunca más allá; ello ayuda también al mantenimiento de esa infantilización en el que

términos como mañana o porvenir son absolutamente carentes de significado intrínseco y real.

Y así, por ejemplo, en nuestro ámbito de asistencia sanitaria, hace ya tiempo que obviamos términos tan sagrados como “pacientes” y los hemos convertido en “usuarios” primero para llevarlos después a la categoría (desconocida en medicina) de “clientes”, cual si de un comercio de lencería o de garrafrones se tratara el negocio de los hospitales o los centros de salud. Pero no, la realidad es tozuda por más que tratemos solo de cambiarla de nombre y los médicos, los sanitarios en general, no damos “salud” en nuestras consultas; acaso asistencia sanitaria, prevención idealmente, educación sanitaria de forma ocasional, pero no salud. Esta es un bien y no un derecho humano objeto de protección jurídica con una norma, con un reglamento, con una circular, por pormenorizados y exactos que sean sus contenidos. La salud es efectivamente un bien que se nos entrega fruto de nuestra propia genética (y esa no se elige) y que podemos conservar o cuidar. Esta es nuestra sagrada obligación vital, a base de conseguir que la epigenética nos sea favorable y contando con un ambiooma que acaso podamos elegir, como al menos una buena parte del total de la población. Es nuestra obligación moral cuidar esa epigenética para que los distintos factores de riesgo no estimulen el desarrollo de aquello para lo que nuestra genética nos predispone inicialmente; esa es la labor personal del cuidado de la salud para cada quien.

Si lo argumentamos en contrario, ¿qué “salud” como derecho puede “exigir” a quien sea que lo detente, una determinada persona que nace sin aorta o afecto de un déficit neurológico que le impedirá un desarrollo intelectual en condiciones de igualdad y autonomía personal?, ¿qué “derecho a la salud” tiene quien de entrada llega a este mundo afecto de una focomielia que le ata de por vida a una movilidad reducida y siempre asistida?, ¿cómo podremos argumentar el “derecho a la salud” a una persona que nace con un cromosoma de menos y ello le condiciona un fenotipo peculiar que le impedirá, por ejemplo, ser madre nunca? No, lo que es un derecho es la “asistencia sanitaria” que entre todos debemos asegurar para esa persona que la necesita per se, o aquel otro que a pesar de sus esfuerzos la ha perdido o se ha deteriorado la que previamente tenía.

REFLEXIONES FINALES

Esta pandemia nos ha demostrado que los sistemas de asistencia sanitaria que entre todos nos hemos dado al cuerpo social entero tienen que ser capaces de asegurar y de manera universal, la asistencia sanitaria de las enfermedades sobrevenidas de una epidemia tan devastadora como la presente. Recordemos que no es

siquiera la primera del siglo, pues antes hemos abordado con diferentes resultados las de SARS-CoV en 2003, la pandemia de gripe A (H1N1) también de origen “oriental” en 2009, la de MERS en 2012, la del Zika en 2014; no podemos olvidar la del Ébola todavía no vencida⁷ o la pandemia del SIDA que se extiende desde los ochenta del pasado siglo y que ya ha cobrado unos 35 millones de fallecidos en todo el mundo y para cuyo virus aún no disponemos de vacuna alguna⁸. Pues bien, con esos antecedentes es ilusorio pensar que esta de SARS-CoV2 será la última que vea nuestra generación.

Por encima de intereses políticos o económicos necesitamos convertir el llamado “gasto sanitario” en inversión productiva en prevención, dotando a nuestra sociedad de órganos cooperativos supranacionales con capacidad ejecutiva para abordar grandes crisis como las que seguro seguirán llegando de donde sea que lleguen; precisamos por encima de intereses partidistas o de falsos localismos y nacionalismos muchas veces estériles, órganos de gestión eficaces, dinámicos, con adecuados servicios de epidemiología y salud pública que permitan abordajes tempranos cuando la prevención no haya sido técnicamente posible.

Seguramente seguirá siendo cierta la regla del 80-20, pues en los periodos entre las pandemias sucesivas que hayan de llegar, el 20% de la población seguirá consumiendo el 80% del presupuesto sanitario y ello estará condicionado por la cronicidad, es cierto. Deberemos modificar la forma de asistencia sanitaria a la cronicidad con la implementación de medidas como el seguimiento virtual de muchas terapias, la telemedicina que permita aligerar las agendas de citación y acompañe a nuestros pacientes crónicos con mayor frecuencia incluso que las consultas presenciales de las últimas décadas¹, con la educación sanitaria de la cronicidad como la gran aliada de una asistencia sanitaria obligadamente limitada por los medios y que tenga la capacidad de reconversión en un momento dado de manera dinámica.

Deberemos cambiar también el medio de relaciones humanas y el distanciamiento social, personal, va a formar parte de nuestras nuevas relaciones sociales cuando ceda el efecto más virulento de esta pandemia. Muchos otros son los cambios que deberemos hacer desde una sociedad que tras haber creado el falsamente protector estado del bienestar, pero solo en unas partes del mundo desarrollado, ve como el proyecto social de desarrollo a ultranza puede entrar en la mayor crisis económica y humanitaria al tiempo, que la población mundial ha visto desde las dos grandes guerras del pasado siglo, por el advenimiento de una nueva pandemia que pone en solfa todo lo previsto inicialmente para la asistencia a la

cronicidad de una población que envejecía plácidamente de forma universal⁹.

Pongámonos a ello sin más tardanza; tenemos los elementos y el método de trabajo factible: la cooperación internacional que en apenas unos meses ha caracterizado y dado a conocer casi todo lo concerniente al agente causal de CoVID19 como para empezar a hacerle frente de manera que permita vislumbrar un horizonte no lejano de mejoría para todos los enfermos¹⁰, mientras no dispongamos de la protección de una vacuna eficaz. Sin exclusiones, sin apriorismos, sin desconfianzas por nuestro origen, sin más argumentos que la pelea por la vida y la salvaguarda de la salud que es un bien preciado que nadie desea perder.

CONCLUSIONES FINALES

La pandemia por CoVID19 ha puesto en entredicho la capacidad de los sistemas sanitarios incluso de los países occidentales más desarrollados para atender adecuadamente a todos los afectos.

La aparición de SARS-CoV2 ha obligado a la reestructuración de los servicios intrahospitalarios y a la reordenación de las consultas ambulatorias programadas.

La posibilidad de la jerarquización de las consultas programadas por su necesidad asistencial puede propiciar en el futuro una deseable desmedicalización de la vida.

Al contrario de lo que ya sucedió en 2002 con la asistencia al climaterio sintomático, los cambios de CoVID19 pueden ayudar a despsiquiatizar los sentimientos de una buena parte de la población.

Son necesarios cambios de gestión en lo tocante a la asistencia sanitaria de las siguientes pandemias que sin duda la humanidad está abocada a padecer en el futuro.

Una vez más, la colaboración científica desvinculada de cualquier interés económico o financiero puede facilitar la pelea contra las siguientes epidemias que ocurrirán en el devenir del resto del siglo.

Se hace necesaria la creación de estructuras estatales con capacidad de decisión vinculante incluso en los estados democráticos más descentralizados.

La actual pandemia por CoVID19 ha puesto en evidencia también la necesidad de la cooperación internacional sincera basada en la mutua confianza.

Se hace precisa incluso la creación de estructuras supranacionales que combatan eficazmente las nuevas crisis sin otro interés que la salud general de la humanidad.

Probablemente, la pandemia por CoVID19 ha puesto en entredicho nuestro modelo relaciones humanas e incluso de desarrollo futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nochomovitz M, Sharma R. Is It Time for a New Medical Specialty? *The Medical Virtualist*. JAMA. 2018;319(5):437–438. doi:10.1001/jama.2017.17094.
2. Disponible en <https://www.lne.es/vida-y-estilo/salud/2016/05/23/medicamentos-consumidos-espana/1931193.html>. Último acceso el 29.04.2020
3. McIntyre RS, Konarski JZ, Grigoriadis S, et al., Hormone replacement therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship. *CMAJ* January 04, 2005 172 (1) 57-59; DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040517>
4. Joffe H, Hickey M. Should Hormone Therapy Be Used to Prevent Depressive Symptoms During the Menopause Transition? *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):125–126. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3945.
5. Neyro JL, Castelo Branco C, Quereda F, et al., General recommendations over perimenopausal transition therapy. *Ginecol Obstet Mex*. 2007; 75(10):573-581.
6. Neyro JL, Cancelo MJ, Quereda F, et al., Relevance of the results of the Women’s Health Initiative on the prescription of hormone therapy in Spain. *Climacteric*. 2005; 8(1):36-48. doi:10.1080/13697130500062662
7. Feldmann H; Jones S; Klenk HD et al. Ebola virus: from discovery to vaccine. *Nat Rev Immunol*. 2003 Aug; 3(8):677-85. DOI: 10.1038/nri1154
8. Chang AY, Skirbekk VF, Tyrovolas S et al., Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Public Health*. 2019 Mar; 4(3):e159-e167. doi: 10.1016/S2468-2667(19)30019-2.
9. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK et al., SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020 Apr 27. pii: S0092-8674(20)30500-6. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035. [Epub ahead of print]

Intrarosa®

6,5mg Óvulos PRASTERONA

INNOVACIÓN
ATROFIA VAGINAL

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



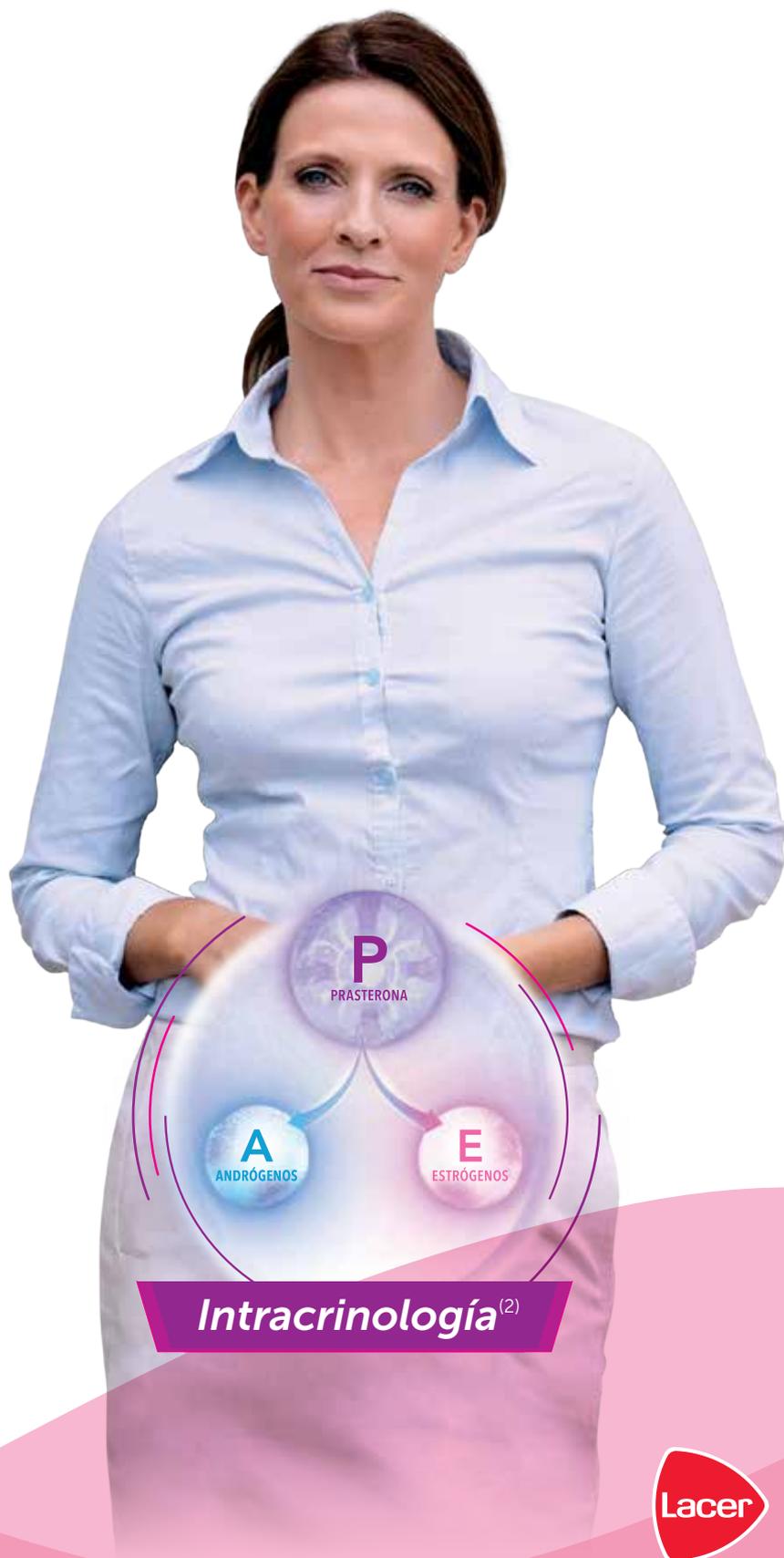
Mejora la sintomatología ⁽⁷⁻⁹⁾

No causa elevación de estrógenos

por encima de los niveles normales postmenopáusicos ⁽¹⁰⁾

Mejora la función sexual

en mujeres postmenopáusicas con atrofia vulvovaginal ⁽¹¹⁾



Intracrinología ⁽²⁾

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

Lacer



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

Artículo Original

Ansiedad y depresión en gestantes hospitalizadas

Anxiety and depression in hospitalized pregnant patients

Baudet León J (1), Fariña Arocha AC (1), Montenegro del Moral M (2), Coloma Escribano M (1), Rodríguez Zurita A (3), Alvarez de la Rosa M (1), Troyano Luque JM

1. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.
2. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital José Molina Orosa. Lanzarote. Las Palmas de Gran Canaria.
3. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

RESUMEN

Objetivo: conocer la tasa de ansiedad y depresión en mujeres embarazadas ingresadas y qué factores se relacionan con mayores tasas.

Material y métodos: prospectivo y multicéntrico llevado a cabo en la planta de obstetricia de los dos principales hospitales de Tenerife, incluyéndose un total de 100 pacientes. Se les pasaron dos cuestionarios: uno demográfico y social y otro "The Edinburgh Postnatal Depression Scale" (EPDS), cuando el resultado es superior a 10 puntos se determina que existe ansiedad o depresión. También se recogieron los resultados perinatales.

Resultados: El 28% de las pacientes obtuvieron una puntuación superior a 10 en el cuestionario EPDS. Se objetivó mayor ansiedad y depresión en mujeres solteras ($p=0.011$) y con menor nivel académico ($p=0.024$). No se establecieron relaciones estadísticamente significativas

con la edad gestacional, el motivo del ingreso o el desenlace de la gestación.

Conclusión: Un 28% de las pacientes de este estudio presentaban ansiedad y depresión. Presentan mayor riesgo las mujeres solteras o con bajos niveles de estudios.

Palabras clave: embarazo, depresión, ansiedad.

ABSTRACT

Purpose: to know the rate of anxiety and depression in pregnant women in hospital and what factors are related to higher rates.

Material and methods: a prospective and multi-centre research was carried out in the obstetric hospitalization area of the two main hospitals of Tenerife, including a total of 100 patients. They were given two questionnaires: one demographic and social, and another "The Edinburgh Postnatal Depression Scale" (EPDS). According to this scale, when the result is over 10 points it is determined that there is anxiety or depression. Perinatal results were also collected.

Results: 28% of the patients obtained a score higher than 10 in the EPDS questionnaire. Greater rates of anxiety and depression were observed in single women ($p = 0.011$) and those with a lower academic level ($p = 0.024$). Statistically significant relationships were not found

CORRESPONDENCIA:

María Montenegro del Moral

Médico adjunto. Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital José Molina Orosa. Lanzarote. Crta.
Arrecife-San Bartolomé, Km 1, 3,
35500 Arrecife, Las Palmas
m.montenegrodelmoral@gmail.com

related to gestational age, reason for hospital admission or the outcome of pregnancy.

Conclusion: 28% of the patients in this study had anxiety and depression. There is a higher risk for single women and those with lower levels of education.

Keywords: pregnancy, anxiety, depression.

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado que puede acompañarse de ansiedad y depresión. Sin embargo, existe un gran vacío en el conocimiento científico en lo que a enfermedades mentales durante la gestación se refiere. La depresión se define como un decaimiento del ánimo, con reducción de energía, disminución de la actividad, menor capacidad de disfrute y concentración, alteración del sueño y disminución del apetito (1). Por su parte, la ansiedad es la presencia permanente nerviosidad, temblor, tensiones musculares, sudoración, atollamiento, palpitaciones, vértigo y malestar epigástrico (1). La tasas de ansiedad y depresión en embarazadas oscila entre 8-21% en embarazos fisiológicos (2, 3) siendo el 19% las gestaciones que precisan ingreso (4). La importancia de estas alarmantes cifras es que superan en más de un 10% (5) a las de depresión y ansiedad en mujeres no embarazadas. No todas las mujeres tienen el mismo riesgo de desarrollar ansiedad y depresión durante la gestación; atendiendo a distintos factores, tanto maternos como fetales. Dentro de los factores maternos se ha encontrado relación en la literatura con el estado civil (mayor riesgo las gestantes solteras), falta de apoyo de la pareja (6-9), existencia de violencia de género (10-14), bajo nivel socioeconómico, bajo nivel de estudios, embarazos no planificados (13, 15) y en inmigrantes que desconocen el idioma del país y que tienen una cultura diferente (12, 16). Por otro lado, muchas pacientes en tratamiento médico para su depresión-ansiedad, abandonan dicho tratamiento durante la gestación, presentando tasas de recaída de hasta el 68% (17), y el hecho de tener una depresión antenatal aumenta el riesgo de presentar una depresión postparto (9, 18).

Además algunos trabajos relacionan la depresión y ansiedad durante el embarazo con el desarrollo de EHE debido a la liberación de cortisol causada por el estrés, y dicho incremento de cortisol también puede empeorar el cuadro depresivo (8, 19, 20).

En lo referente al recién nacido, hay estudios que han relacionado la depresión y la ansiedad con un aumento de las tasas de parto prematuro (39%) y CIR (45%), esto es entre 3 ó 4 veces más que en la población general (21-23). En concreto, las mujeres con depresión prenatal tienen más riesgo de tener un parto pretérmino

espontáneo. no pudiendo establecerse una relación con el parto pretérmino inducido por motivos médicos(24). Estas cifras tan elevadas resultan alarmantes porque el parto pretérmino y el CIR son las principales causas de mortalidad infantil en los primeros 5 años de vida, y de morbilidad neonatal inmediata y de secuelas posteriores (25).

Una limitación de la bibliografía existente es que proviene en su mayoría del extranjero, sobre todo de estudios realizados en EEUU. Las evidentes diferencias de sistemas políticos, hábitos sociales y sistemas sanitarios suponen una importante barrera a la hora de extrapolar estos resultados a nuestra población y hacen necesaria la realización de estudios en nuestro medio.

El presente estudio pretende conocer la tasa depresión y ansiedad en gestantes ingresadas y si ello esta correlacionado con otras patologías orgánicas como el parto pretérmino, retraso en el crecimiento intrauterino (CIR), la amenaza de parto pretérmino (APP), enfermedad hipertensiva del embarazo(EHE), muerte fetal o bajo peso al nacimiento. También comparar la duración de los ingresos, el nivel socioeconómico y de estudio, la nacionalidad y el estado civil de las mujeres con ansiedad y depresión respecto a las que no la padecen en busca de factores de riesgo que predispongan dicha situación.

MATERIAL Y MÉTODO

El estudio realizado es de tipo prospectivo y multicéntrico llevado a cabo en la planta de obstetricia de los dos principales hospitales de Tenerife, el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) y el Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria (CHUNSC) desde el 8/01/19 hasta el 8/07/19, incluyendo un total de 100 pacientes.

Se aplicaron una serie de criterios para la realización del estudio:

- Criterios de inclusión:
 - Mujeres mayores de 18 años gestantes que ingresaran en las plantas de hospitalización obstétrica durante cualquier etapa del embarazo por cualquier patología.
 - Comprensión verbal del estudio en cuestión y firma del consentimiento informado que administramos tanto los autores de la investigación como las doctoras colaboradoras responsables de cada centro.
- Criterios de exclusión:
 - Historial psiquiátrico previo (tanto visualizado en el historial informático como verbalizado por las pacientes).
 - No comprensión del español.
 - Ingreso para inducción del parto.

A las pacientes incluidas en el estudio se les pasaban dos cuestionarios que constituían las principales variables del estudio. Debían ser rellenados por ellas mismas, nunca sus acompañantes. El primer cuestionario era demográfico y social que recogía las siguientes variables: edad, estado civil (dividiendo a la población en casada/pareja de hecho y soltera), domicilio, nacionalidad, el número de ingresos previos en hospitales por cualquier causa, ingresos en embarazos previos, ingresos en este embarazo, consumo de tóxicos, si tenían hijos (número y si eran sanos o no), gestación espontánea o mediante técnicas de reproducción asistida y nivel de estudios. También recogía una serie de datos paternos como: edad, profesión, nivel de estudios, hábitos tóxicos (tabaco y otros) y nacionalidad. El segundo cuestionario era el "The Edinburgh Postnatal Depression Scale" (EPDS), un cuestionario validado para determinar el grado de depresión o ansiedad de las pacientes. Consiste en 10 preguntas con 4 opciones cada una (puntuadas de 0-3). Cuando el resultado es una puntuación superior a 10 puntos (de 30 posibles), se determina que existe ansiedad o depresión. Esta cifra se estableció en consenso haciendo una revisión de numerosos trabajos (2, 26-30) donde se utilizó dicho cuestionario, determinando que existe una fuerte evidencia de la existencia de depresión o ansiedad sin especificar el grado del trastorno o el tipo concreto del que se trata a partir de dicha puntuación con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 78% (2). Se seleccionó este cuestionario por su especificidad para situaciones perinatales y debido a su utilización previa en otros estudios similares, sirviendo por tanto para comparar resultados de la manera más exacta posible. El cuestionario hace referencia al estado anímico de las pacientes los 7 días previos al ingreso y es por ello que se entregaba en las primeras 48-72h (la mayoría fueron administrados en las primeras 48 horas de ingreso) para evitar sesgos y que las pacientes se sintieran con más angustia o depresión por el propio ingreso y no fueran capaces de responder de manera objetiva a las preguntas. Por último, se recogieron los resultados perinatales (Apgar a los cinco minutos y el percentil de peso de los recién nacidos, el cual se consideró por debajo de 10 como bajo peso) y los datos restantes sobre el ingreso (semana de nacimiento, días de ingreso, complicaciones postparto, ingresos durante ese embarazo) con las historias clínicas informatizadas de cada paciente (SAP, Walldorf, Alemania en CHUC y Drago, SCS, en CHUNSC). Se utilizó el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS versión 25, IBM, Chicago). Las variables categóricas se analizaron con el test de Chi cuadrado en tablas cruzadas, las cuantitativas normales con la t de Student. Se empleó la regresión logística para predecir si el valor de una variable dicotómica (depresión sí o no) depende de otra lineal o categórica. Se consideró

significación estadística $p < 0.05$. El estudio fue aprobado por el comité ético.

RESULTADOS

Se reclutaron 100 pacientes cuyas características se detallan en la tabla 1. La edad media de las pacientes fue de 30 años (media= 30.72, $\sigma=7.108$), destacando que 12 (12%) de las pacientes superaban los 40 años. Además, respecto a sus antecedentes obstétricos, 65 (65%) eran primíparas y 35 (35%) eran multíparas. Demográficamente, el 80% de las pacientes eran de origen español frente al 20% restante de diversas nacionalidades.

Tabla 1		
Total (N=100)		
Edad media	30.72	
Estado civil	Casada/pareja de hecho	41
	Soltera	59
	Universitarios	34
Nivel de estudios	Bachillerato/FP	39
	ESO	22
	Ninguno	5
Paridad	Nulíparas	65
	Multíparas	35
Tabaquismo	Sí	14
	No	86
Edad gestacional al ingreso (semanas)	28.29	
Estancia media (días)	6.41	
Tipo de parto	Eutócico	62
	Cesárea	29
	Tocurgia	9

La distribución final de pacientes corresponde a 60 (60%) ingresadas en el HUNSC y a 40 (40%) del HUC (Figura 1). Un total de 28 (28%) del total de pacientes obtuvieron una puntuación superior a 10 en el cuestionario EPDS, es decir, presentaban algún grado de ansiedad o depresión. De ellas, 18 pertenecían al HUNSC y 10 al HUC, siendo esta diferencia no significativa ($p=0,6$).

En la procedencia por áreas geográficas destaca 40% de área urbana y resto rural. Sobre el tipo de gestación, 90% eran únicas, 9% eran gemelares y 1% era triple. El 19% de las gestaciones se consiguieron mediante técnicas de reproducción asistidas (TRA). El 14% de las pacientes afirmaban ser fumadoras, destacando 4 de ellas que presentaban un consumo superior a 10 cig/día. En cuanto a

otros tóxicos, el 100% de las pacientes niegan consumo. En cuanto al estado civil de las pacientes, un 59% eran solteras frente al 41% de pacientes casadas o con pareja de hecho. En la figura 2 se muestra la distribución en función del nivel de estudios de las pacientes; el 25% de las pacientes que no superan la educación secundaria obligatoria (ESO) y el 5% ningún tipo de estudio.

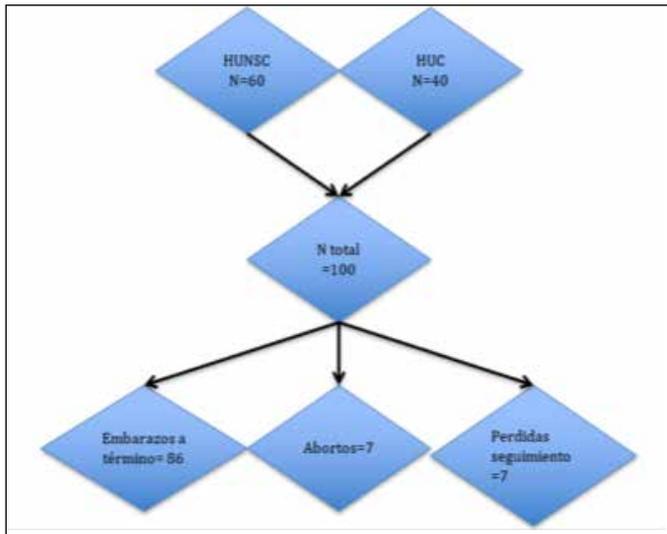


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes

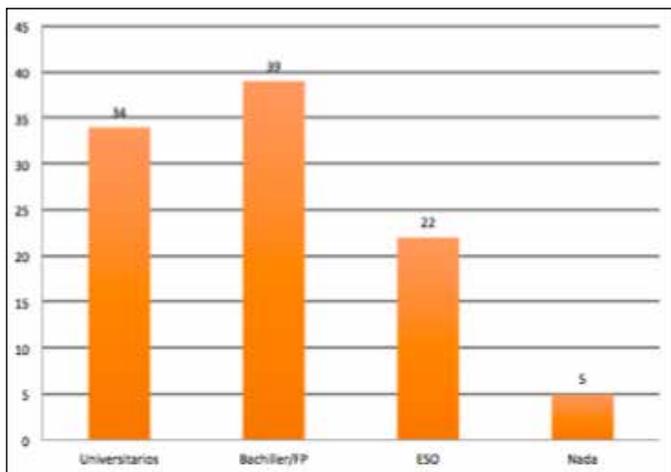


Figura 2

Un total de 6 pacientes de las que tenían pareja presentaban depresión (14%), y 22 pacientes de las que no la tenían presentaban depresión (37,3%). Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,011$). Al comparar las pacientes con estudios universitarios (34%) frente a las demás (66%), se vio una tasa de depresión del 8,8% frente al 37,9%. Esta diferencia es estadísticamente

significativa ($p=0,001$). Por tanto, las gestantes embarazadas solteras y las de menor nivel académico tienen mayores tasas de depresión y/o ansiedad en nuestra muestra. Con respecto al tabaco, un 25% de las pacientes con resultado positivo en el EPDS eran fumadoras, mientras que solo un 9.72% eran fumadoras en el grupo que dio negativo en el test. Se comparó la depresión y ansiedad con esta variable siendo no significativa con una $p=0.053$, pero clínicamente importante. El 86% de las pacientes estaban en su primer ingreso en este embarazo, el 9% era su segundo ingreso y el 5% era el entre el 3º y 5º ingreso. En cuanto a la estancia hospitalaria, el mínimo fue un día y el máximo de 31 días, con una media de estancia hospitalaria de 6.41 días con intervalo de confianza del 95% entre 5,23 y 7,59 días. En la figura 3 se muestra la distribución de las patologías motivo de ingreso:



**APP: amenaza de parto prematuro, RPM: rotura prematura de membranas, HIG: hipertensión inducida por la gestación, CIR: crecimiento intrauterino restringido.

Figura 3

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la existencia de ansiedad-depresión y el tipo de patología que causó el ingreso. Tampoco hubo relación con la duración del ingreso.

El 86% de las gestantes completaron la gestación, el 7% las que sufrieron un aborto y del 7% no se pudo disponer de datos perinatales, porque dieron a luz en otros hospitales no incluidos en el estudio. Completaron su embarazo un total de 86 pacientes y se obtuvieron 96 recién nacidos.

En cuanto al tipo de parto encontramos un 62% de partos eutócicos, un 29% de cesáreas y 9% instrumentales. El 77% no sufrió ninguna complicación al parto, la más frecuente fueron las hemorrágicas con un 3% de incidencia, seguidas por 2% infecciosas y 2% hipertensivas y otras.

El análisis entre la relación de las gestantes que sufrieron un aborto posteriormente al ingreso (7 en total) y los resultados del EPDS fue no significativo. Tampoco hubo relación entre EPDS y edad gestacional al ingreso ($p=0,751$). Las variables empleadas para valorar los resultados perinatales fueron el resultado del test de Apgar a los cinco minutos y el percentil de los recién nacidos, considerando por debajo de 10 como “bajo peso”. Se dispone del resultado del Apgar de 86 recién nacidos y no se obtuvo relación con resultado positivo en el EPDS.

DISCUSIÓN

En este estudio se ha encontrado que la ansiedad y depresión en las pacientes de la muestra representa un 28%, muy superior a la tasa de ansiedad-depresión global de la mujer en edad fértil y de la mujer con embarazo fisiológico (8-21%). Además, es mayor en mujeres solteras y con bajo nivel de estudios. Por otra parte, es muy elevada la tasa de resultado perinatal adverso que correspondía al 9.4% de las pacientes (Apgar menor de 7 a los cinco minutos), que en la población general del HUNSC es del 1,56% (comunicación personal del Responsable de Paritorio), que probablemente se deba a las mismas razones a las que atribuimos la elevada tasa de cesáreas: paciente de alto riesgo y prematuridad.

También, es importante destacar que entre las mujeres que sufrieron un aborto el porcentaje de depresión fue de 42.85% frente al 28% de depresión en el total de la muestra; diferencia estadísticamente significativa ($p=0.03$).

En cuanto a la relación que se ha podido establecer entre la ansiedad y depresión con las mujeres solteras y un bajo nivel de estudios, esta es consistente con la literatura científica preexistente (10-13). La falta de apoyo durante la gestación y enfrentar dificultades puede suponer un aumento del estrés y provoca alteraciones en el estado de ánimo. Además, un menor nivel de estudios condiciona, generalmente, un bajo nivel cultural y dificultades en la comprensión de los procesos que acontecen durante el embarazo y el ingreso.

Nuestro porcentaje de depresión en las pacientes hospitalizadas es una cifra elevada respecto a los datos disponibles en la bibliografía, y especialmente al desglosarlo por patología. En la literatura se describe que APP o CIR se relacionan con depresión, y aunque en nuestro estudio no se alcanzó significación estadística sí se vio que hasta una de cada tres pacientes ingresadas por APP, RPPM, EHE, patología renal y placenta previa dan positivo en el test. Puede existir un sesgo en el hecho de que solo un 44% de los CIR ingresan, de ahí que no se haya podido tener acceso a la mayor parte de mujeres que presenten esta patología durante la gestación puesto que la muestra era únicamente de pacientes ingresadas (31).

Destaca en nuestro estudio una elevada tasa embarazos múltiples, del 10% en nuestra muestra respecto a la media de la población que se estima entorno a un 1-2% (32). No obstante, este tipo de gestaciones también se asocian a mayores complicaciones durante el embarazo con incremento del riesgo relativo de 2-5 veces más de necesidad de ingreso (33).

Por otro lado, hay una tasa de cesáreas del 29%, mientras que en los hospitales en los que se realizó el estudio ronda el 18%. Esto se puede explicar debido a que hay un elevado número de embarazos múltiples, que un 12% de las mujeres eran mayores de 40 años, que las gestaciones en estudio se tratan de embarazos de alto riesgo y que 42 de los partos fueron pretérmino (entre los cuales 28 fueron prematuros).

Byatt, 2014 (2) elaboró un estudio con 62 pacientes de alto riesgo hospitalizadas, de las cuales un 27% presentan un EPDS ≥ 10 . También Brandom, 2008 (4) con una muestra de 129 pacientes de alto riesgo ingresadas obtuvo un 44.2% de resultados ≥ 11 en el EPDS. Por otro lado, De las Cuevas, 2007 (34) realizó un estudio con 1332 pacientes de la isla de Tenerife y describe una menor tasa de problemas psiquiátricos y de tratamiento farmacológico que lo descrito en la literatura para otras poblaciones.

En cuanto a la relación con patología obstétrica, Staneva, 2015 (36) realizó una revisión sistemática de 39 artículos donde objetiva relación entre estrés prenatal y parto prematuro. En la misma línea, Oberlander, 2006 (22) concluyó que madres con síntomas depresivos aumentan x3 el RR de parto prematuro, bajo peso o CIR. Por su parte, Grote, 2010 (21) realizó un metaanálisis en el que incluyó 29 estudios encontrando un incremento del RR de parto prematuro y de PEG, si bien, influye la forma de medir la depresión y el estatus socioeconómico. Respecto a factores socio económicos, Hobfoll 1995 (35) con 252 pacientes obtenidas de población de bajo estatus socioeconómico encuentran una incidencia de depresión del 27.6% y 24.5%, siendo el doble en pacientes solteras que no conviven con sus parejas. Dagklis, 2016 (6) realizó un estudio con 157 pacientes hospitalizadas y obtiene un 25% de depresión al momento del ingreso siendo mayor en fumadoras y embarazos no deseados.

Este estudio ha permitido abarcar de forma prospectiva población de diferentes zonas demográficas de la isla e incluso de otras partes de la provincia de Santa Cruz de Tenerife al tratarse de hospitales de referencia de islas menores. En cambio, se destaca como limitación que la población a estudio no es representativa de la población general, pues se trata de gestantes con embarazos que se han complicado en algún momento y han requerido ingreso lo que añade más estrés que pueda sesgar sus

respuestas en nuestro cuestionario (que recordamos valora el estado anímico previo al ingreso). Otro posible sesgo es el tamaño muestral. Además, hay otros estudios que emplean varias escalas para valorar la ansiedad y depresión, mientras que en este estudio solo se ha usado el EPDS (2).

Concluimos que se infravalora la verdadera incidencia de la depresión y ansiedad en gestantes y las implicaciones que esto conlleva. Detectar de manera temprana estas patologías puede conllevar una disminución del sufrimiento y un abordaje integral de las pacientes.

ANEXO EPDS:

Con este cuestionario queremos saber cómo se siente si está embarazada o ha tenido un bebé recientemente. Por favor, marque la respuesta que mas se acerque a cómo se ha sentido en LOS ULTIMOS 7 DÍAS, no solamente como se sienta hoy.

Esto significa: Me he sentido feliz la mayor parte del tiempo durante la semana pasada.. Por favor complete las otras preguntas de la misma manera.

1. He sido capaz de reír y ver el lado bueno de las cosas:
 - a. No tanto como siempre
 - b. No tanto ahora
 - c. Mucho menos
 - d. No, no he podido
2. He mirado el futuro con placer:
 - a. Tanto como siempre
 - b. Algo menos de lo que solía hacer
 - c. Definitivamente menos
 - d. No, nada
3. Me he culpado sin necesidad cuando las cosas no salían bien
 - a. Sí, la mayoría de las veces
 - b. Sí, algunas veces
 - c. No muy a menudo
 - d. No, nunca
4. He estado ansiosa y preocupada sin motivo
 - a. No, para nada
 - b. Casi nada
 - c. Sí, a veces
 - d. Sí, a menudo
5. He sentido miedo y pánico sin motivo alguno:
 - a. Sí, bastante
 - b. Sí, a veces
 - c. No, no mucho
 - d. No, nada
6. Las cosas me oprimen o agobian:
 - a. Sí, la mayor parte de las veces.
 - b. Sí, a veces
 - c. No, casi nunca
 - d. No, nada

7. Me he sentido tan infeliz que he tenido dificultad para dormir:
 - a. Sí, la mayoría de las veces.
 - b. Sí, bastante a menudo
 - c. No muy a menudo
 - d. No, nada
8. Me he sentido triste y desgraciada:
 - a. Sí, casi siempre
 - b. Sí, bastante a menudo
 - c. No muy a menudo
 - d. No, nada
9. He sido tan infeliz que he estado llorando:
 - a. Sí, casi siempre
 - b. Sí, bastante a menudo
 - c. Solo en ocasiones
 - d. No, nunca
10. He pensado en hacerme daño a mi mismo:
 - a. Sí, bastante a menudo
 - b. A veces
 - c. Casi nunca
 - d. No, nunca

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades. CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento.
2. Byatt N, Hicks-Courant K, Davidson A, Levesque R, Mick E, Allison J, et al. Depression and anxiety among high-risk obstetric inpatients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(6):644-9.
3. Scrandis DA, Langenberg P, Tonelli LH, Sheikh TM, Manogura AC, Alberico LA, et al. Prepartum Depressive Symptoms Correlate Positively with C-Reactive Protein Levels and Negatively with Tryptophan Levels: A Preliminary Report. *Int J Child Health Hum Dev*. 2008;1(2):167-74.
4. Brandon AR, Trivedi MH, Hynan LS, Miltenberger PD, Labat DB, Rifkin JB, et al. Prenatal depression in women hospitalized for obstetric risk. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):635-43.
5. Vázquez Machado A. Diferencias de género. 2013 [17].
6. Dagklis T, Papazisis G, Tsakiridis I, Chouliara F, Mamopoulos A, Rousso D. Prevalence of antenatal depression and associated factors among pregnant women hospitalized in a high-risk pregnancy unit in Greece. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2016;51(7):1025-31.
7. Dibaba Y, Fantahun M, Hindin MJ. The association of unwanted pregnancy and social support with depressive symptoms in pregnancy: evidence from rural Southwestern Ethiopia. *BMC*

- Pregnancy Childbirth. 2013;13:135.
8. Tsakiridis I, Bousi V, Dagklis T, Sardeli C, Nikolopoulou V, Papazisis G. Epidemiology of antenatal depression among women with high-risk pregnancies due to obstetric complications: a scoping review. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4):849-59.
 9. Mohammad KI, Gamble J, Creedy DK. Prevalence and factors associated with the development of antenatal and postnatal depression among Jordanian women. *Midwifery*. 2011;27(6):e238-45.
 10. Halpern-Meekin S, Costanzo M, Ehrenthal D, Rhoades G. Intimate Partner Violence Screening in the Prenatal Period: Variation by State, Insurance, and Patient Characteristics. *Matern Child Health J*. 2019;23(6):756-67.
 11. Verbeek T, Bockting CLH, Beijers C, Meijer JL, van Pampus MG, Burger H. Low socioeconomic status increases effects of negative life events on antenatal anxiety and depression. *Women Birth*. 2019;32(1):e138-e43.
 12. Ogbo FA, Eastwood J, Hendry A, Jalaludin B, Agho KE, Barnett B, et al. Determinants of antenatal depression and postnatal depression in Australia. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):49.
 13. Hu HQ, Zhang J, Zhao W, Tian T, Huang AQ, Wang LL. [The occurrence and determinants of anxiety and depression symptoms in women of six counties/districts in China during pregnancy]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2017;51(1):47-52.
 14. George C, Lalitha AR, Antony A, Kumar AV, Jacob KS. Antenatal depression in coastal South India: Prevalence and risk factors in the community. *Int J Soc Psychiatry*. 2016;62(2):141-7.
 15. Yanikkerem E, Ay S, Piro N. Planned and unplanned pregnancy: effects on health practice and depression during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):180-7.
 16. González-Mesa E, Kabukcuoglu K, Körükcü O, Blasco M, Ibrahim N, Kavas T. Cultural factors influencing antenatal depression: A cross-sectional study in a cohort of Turkish and Spanish women at the beginning of the pregnancy. *J Affect Disord*. 2018;238:256-60.
 17. Zardoya Mateo M, Medrano Albéniz J, Pacheco Yáñez L. *Uso de psicofármacos durante el embarazo y la lactancia*. 2º, editor. País Vasco 2014.
 18. Milgrom J, Gemmill AW, Bilszta JL, Hayes B, Barnett B, Brooks J, et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. *J Affect Disord*. 2008;108(1-2):147-57.
 19. Kim DR, Sockol LE, Sammel MD, Kelly C, Moseley M, Epperson CN. Elevated risk of adverse obstetric outcomes in pregnant women with depression. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(6):475-82.
 20. Youash S, Sharma V. Depression, Antidepressants and Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review. *Curr Drug Saf*. 2019;14(2):102-8.
 21. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1012-24.
 22. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):898-906.
 23. Alder J, Fink N, Bitzer J, Hösl I, Holzgreve W. Depression and anxiety during pregnancy: a risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007;20(3):189-209.
 24. Venkatesh KK, Ferguson KK, Smith NA, Cantonwine DE, McElrath TF. Association of Antenatal Depression with Clinical Subtypes of Preterm Birth. *Am J Perinatol*. 2019;36(6):567-73.
 25. Gelaye B, Sanchez SE, Andrade A, Gómez O, Coker AL, Dole N, et al. Association of antepartum depression, generalized anxiety, and posttraumatic stress disorder with infant birth weight and gestational age at delivery. *J Affect Disord*. 2020;262:310-6.
 26. Flynn HA, O'Mahen HA, Massey L, Marcus S. The impact of a brief obstetrics clinic-based intervention on treatment use for perinatal depression. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15(10):1195-204.
 27. Burton A, Patel S, Kaminsky L, Rosario GD, Young R, Fitzsimmons A, et al. Depression in pregnancy: time of screening and access to psychiatric care. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(11):1321-4.
 28. Chen H, Wang J, Ch'ng YC, Mingoo R, Lee T, Ong J. Identifying mothers with postpartum depression early: integrating perinatal mental health care into the obstetric setting. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011;2011:309189.
 29. Goodman JH, Tyer-Viola L. Detection, treatment, and referral of perinatal depression and anxiety by obstetrical providers. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(3):477-90.
 30. Glavin K, Smith L, Sørsum R, Ellefsen B. Redesigned community postpartum care to prevent and treat postpartum depression in women--a one-year follow-up study. *J Clin Nurs*. 2010;19(21-

- 22):3051-62.
31. Sanz Cortés M. Clasificación del crecimiento intrauterino restringido. Hospital Clinic-ICGON.2012.
 32. Santana DS, Surita FG, Cecatti JG. Multiple Pregnancy: Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(9):554-62.
 33. Wei J, Wu QJ, Zhang TN, Shen ZQ, Liu H, Zheng DM, et al. Complications in multiple gestation pregnancy: A cross-sectional study of ten maternal-fetal medicine centers in China. *Oncotarget.* 2016;7(21):30797-803.
 34. De las Cuevas C, Álvarez de la Rosa M, Troyano JM, Sanz EJ. Are psychotropics used in pregnancy?. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2007; 16: 1018-1023.
 35. Hobfoll ES, Ritter C, Lavin J, Hulsizer M, Cameron RP. Depression prevalence and incidence among inner-city pregnant and postpartum woman. *Journal of Consulting and Clinical Psychology .* 1995; vol.63: 3. 445-453.
 36. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women and birth.* 2015; 28: 179-193.

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos



✓ 4-5 veces más efectivo
que colecalciferol¹

🕒 Más rápido y 3-6
veces más potente²

ÚNICO
TRATAMIENTO
EN EL MERCADO
EN CÁPSULAS
con 16.000 UI de
calcifediol
(25-hidroxit vitamina D)

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

Una posología
de 1 cápsula al
mes supone un
67%
de ahorro^{3*}

📦 10 cápsulas blandas



FINANCIADO POR EL SNS

Fácil
deglución

Sin
lactosa

Apto para
celiacos

Apto para
diabéticos

La vitamina D referencia

PRESCRIPCIÓN POR PRINCIPIO ACTIVO:
Calcifediol 0,266 mg 10 cápsulas blandas CN: 707348.2



35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE
LA HIPOVITAMINOSIS D

 FAES FARMA

Revisión

Anticoncepción con Drospirerona 4 mg libre de estrógenos: una nueva alternativa, indicada también para adolescentes

Contraception with Estrogen free Drospirenone 4 mg: A new alternative also for adolescents

Suárez M (1), Gómez-Sánchez MJ (2), Palacios S (3)

1 Dexeus, Barcelona (España)

2 Departamento Médico, Exeltis Healthcare, Madrid (España)

3 Instituto de Salud y Medicina de la Mujer Palacios, Madrid (España)

RESUMEN

Los anticonceptivos de solo progestágeno están asociados a menor riesgo de tromboembolismo y menos cambios metabólicos que la anticoncepción oral combinada. Estas ventajas hacen de los anticonceptivos de solo progestágeno una opción de primera elección, ya que a la eficacia se añade la indicación para mujeres en las que está contraindicado el uso de estrógenos, aunque con peor perfil de sangrado.

Con el fin de cubrir las necesidades existentes, se ha diseñado una nueva formulación con solo drospirenona 4mg en régimen de 24 comprimidos activos seguidos de 4 comprimidos placebo para producir una supresión ovárica eficaz y reducir el sangrado no programado. Los Ensayos Clínicos Fases II y III han demostrado una eficacia anticonceptiva comparable a los Anticonceptivos Orales Combinados, con la ventaja de los efectos antimineralocorticoide y antiandrogénico de la drospirenona, añadiendo un perfil de seguridad

favorable, mejor perfil de sangrado en comparación con otras formulaciones libres de estrógeno y una ventana de seguridad de 24 horas tras el olvido de comprimidos. Estas ventajas se muestran no sólo en comparación con los anticonceptivos de solo progestágeno existentes, sino también con casi todos los anticonceptivos orales combinados. Adicionalmente Drospirenona 4 mg ha demostrado eficacia, seguridad y tolerabilidad específicamente en adolescentes.

Palabras clave: Anticonceptivo oral. Adolescentes. Drospirenona. Progestágeno. Anticoncepción libre de estrógenos.

ABSTRACT

Progestagen-only contraceptives are associated with a lower risk of thromboembolism and produce fewer metabolic changes than combined oral contraception. These advantages have made progestin-only contraceptives a first-choice option, since the indication for women in whom estrogen use is contraindicated is added to the efficacy, although they have a worse bleeding pattern.

In order to meet existing needs, a new formulation with only drospirenone 4mg in a regimen of 24 active tablets followed by 4 placebo tablets has been designed to produce effective ovarian suppression and reduce unscheduled bleeding. The Phase II and III Clinical Trials have demonstrated a contraceptive efficacy comparable to the combined oral contraceptives with the advantage of

CORRESPONDENCIA:

María José Gómez

Avda. de la Transición Española, 24 4ª planta

28108 Madrid

Correo-e: mariajose.gomez@exeltis.com

the antiminerlocorticoid and antiandrogenic effects of drospirenone to this is added a favorable safety profile, a better bleeding profile compared to other estrogen-free formulations and 24-hour safety window after tablet forgetfulness - These advantages are shown not only compared to existing progestogen-only contraceptives, but also almost all combined oral contraceptives. Additionally, it has also demonstrated efficacy, safety and tolerability specifically in adolescents.

Key words: Oral contraceptive. Adolescents. Drospirenone. Progestagen. Estrogen free contraception.

INTRODUCCIÓN

La anticoncepción oral es una de las formas más populares de contracepción en el mundo. Se estima que actualmente 100 millones de mujeres utilizan la anticoncepción oral combinada (AOC), mientras que la anticoncepción oral con solo progestágeno (ASP) es utilizada por un número mucho menor de mujeres. Esta diferencia tan grande entre ambos tipos de anticoncepción oral se ha debido a que la "píldora de solo progestágeno" a pesar de su mejor perfil de seguridad, tradicionalmente está asociada con un patrón de sangrado impredecible y con unas normas estrictas de uso que hacen que un olvido de más de 12h disminuya su eficacia anticonceptiva (1).

La anticoncepción de solo progestágeno consigue la eficacia contraceptiva a través de varios mecanismos de acción. Los progestágenos de primera y segunda generación ofrecían una inhibición de la ovulación incompleta. A pesar de ello, sus efectos sobre el moco cervical y sobre el endometrio les dotaba de una eficacia anticonceptiva cercana a los anticonceptivos combinados. La tercera generación de progestágenos introducía una inhibición de la ovulación más completa, aumentando de esta forma la eficacia anticonceptiva y obteniéndose un índice de Pearl equiparable al de los anticonceptivos hormonales combinados, pero aún presentaban un menor control del ciclo (2,3).

En comparación con los combinados, los anticonceptivos de solo de progestágenos ofrecen una serie de ventajas: están asociados a un menor riesgo de tromboembolismo (4) y producen menos cambios metabólicos (5). Estas ventajas han hecho de los anticonceptivos de solo progestágeno una opción de primera línea de elección, ya que a la eficacia anticonceptiva se une la indicación para mujeres que son intolerantes a los estrógenos o aquellas en las que el uso estaría contraindicado debido a la presencia de migrañas, o a la concurrencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular como hipertensión, hiperlipidemias, obesidad, diabetes o hábito tabáquico (6).

Con el fin de cubrir las necesidades existentes, se ha diseñado una nueva formulación anticonceptiva con solo drospirenona 4mg en régimen de 24 comprimidos activos seguidos de 4 comprimidos de placebo. Este régimen ha mostrado el beneficio de producir una supresión ovárica eficaz y reducir el sangrado no programado (4,7, 8). Debido a las 32 horas de vida media en sangre de drospirenona, esta formulación no necesita un cumplimiento tan estricto como el resto de las píldoras con solo progestágeno, lo cual es una importante ventaja sobre todo en las adolescentes, usuarias en general peor cumplidoras (9).

En ocasiones la anticoncepción hormonal se prescribe en las adolescentes para propósitos diferentes de la anticoncepción. Así, se observa que en mujeres entre 15 y 19 años, incluso que nunca han tenido relaciones sexuales, el 8% utiliza anticoncepción hormonal para tratar la dismenorrea (54%), para regular la regla (33%) o como tratamiento del acné (30%) (10)

A pesar del extendido uso en adolescentes, la gran mayoría de los anticonceptivos no han sido estudiados adecuadamente en este grupo de edad. Incluso los estudios que incluyen un porcentaje de adolescentes, excluyen a las menores de 16 años. Esta escasez de evidencia en este grupo poblacional hace que no se disponga de información sobre muchos anticonceptivos hormonales que se usan habitualmente en la práctica clínica en adolescentes (11). En vista de esta escasez de datos es importante disponer de evidencia de los anticonceptivos hormonales en las adolescentes ya que es una usuaria habitual.

A lo largo del desarrollo clínico de Drospirenona 4 mg se ha demostrado eficacia, tolerabilidad y seguridad no solamente en población adulta, sino también en adolescentes, incluso por debajo de los 16 años (7,9,12)

DROSPIRENONA, PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Drospirenona es un progestágeno sintético, análogo de la espirolactona y antagonista de la aldosterona, lo que le convierte en un progestágeno con propiedades únicas (13,14)

El perfil farmacológico de drospirenona está estrechamente relacionado con el de la progesterona natural, especialmente en lo relacionado con las actividades antiminerlocorticoidea y antiandrogénica (15-18).

Las 3 principales vías de acción fisiológica de este progestágeno son en primer lugar, la acción progestogénica que da como resultado la inhibición de la ovulación, principal objetivo de los anticonceptivos (13,15,19). En segundo lugar, no es despreciable la actividad antiandrogénica de la drospirenona, que supone

aproximadamente el 30% de la del acetato de ciproterona (el progestágeno con actividad antiandrogénica más potente), y que podría proporcionar beneficios adicionales sobre el cabello, el acné o el hirsutismo. Esta actividad se lleva a cabo bloqueando los receptores androgénicos en la piel (20, 21). Finalmente, la actividad antimineralocorticoidea provoca una menor reabsorción de sodio y agua y, por lo tanto, no contribuye al aumento de la presión arterial y otros efectos relacionados con la retención de líquidos como el aumento de peso. La afinidad de drospirenona por el receptor mineralocorticoideo es aproximadamente cinco veces mayor que la de aldosterona, mineralocorticoide natural (14, 20). (Tabla 1).

Tabla 1. Actividades parciales de diferentes progestágenos

Progestágeno	Norestiterona	Levonorgestrel	Desogestrel	Etonogestrel	Drospirenona	Progesterona
Progestogénica	+	+	+	+	+	+
Antigonadotrópica	+	+	+	+	+	+
Antiestrogénica	+	+	+	+	+	+
Estrogénica	+	-	-	-	-	-
Androgénica	+	+	+	+	-	-
Antiandrogénica	-	-	-	-	+	-
Glucocorticoide	-	-	-	-	-	-
Antimineralocorticoide	-	-	-	-	+	+
Procoagulatoria	+	-	-	-	-	-

Tabla 2. Índice de Pearl

Índice de Pearl (IP)	Análisis agrupado Drospirenona 4 mg Total (n=1.571)
Global	
Nº total de ciclos de exposición	14.329
Embarazos, n (%)	8 (0,5%)
IP global (%)	0,73
Después de corrección por anticoncepción adicional y actividad sexual	
Nº total de ciclos con actividad sexual y sin métodos anticonceptivos adicionales	13.168
Embarazos, n (%)	8 (0,5%)
IP ajustado (%)	0,79
Con fallo del método	
Nº total de ciclos de medicación perfectos	10.742
Embarazo, n (%)	8 (0,5%)
IP error de método (%)	0,97
Tasa global de embarazos (%)	0,72

EFICACIA ANTICONCEPTIVA DE DROSPIRENONA 4mg EN PAUTA 24/4

Durante el desarrollo clínico de Drospirenona 4mg se han llevado a cabo ensayos clínicos en fase II para demostrar el efecto antigonadotrópico de esta formulación. La inhibición de la ovulación (definida como concentraciones sanguíneas de progesterona inferiores a 16 nmol/L) se demostró en todas las mujeres del estudio (n = 20) durante un periodo de dos ciclos (22)

Esos resultados se confirmaron en un estudio posterior que evaluó la inhibición de la ovulación de esta novedosa formulación durante dos ciclos en un régimen de 24/4 días en mujeres sanas de 18 a 35 años, frente a una administración

continua de desogestrel 0.075 mg (23). En este estudio, la tasa de inhibición de la ovulación en ambos grupos fue del 100%. Con estos resultados se demuestra que la dosis de 4 mg de drospirenona inhibe eficazmente la ovulación.

La valoración de la eficacia anticonceptiva se llevó a cabo mediante el Índice de Pearl calculado realizando un análisis combinado con los resultados obtenidos en dos Ensayos clínicos llevados a cabo en mujeres adultas (5). Un total de 1571 mujeres (14.329 ciclos de tratamiento) fueron tratadas con Drospirenona 4mg. De ellas, 713 fueron seguidas durante 13 ciclos en el uno de los estudios (7.638 ciclos de tratamiento en total) y 858 lo fueron durante 9 ciclos en el otro estudio (un total de 6691 ciclos de tratamiento), todas con una pauta 24/4. Drospirenona 4mg confirmó ser una opción eficaz con un Índice de Pearl de 0,73 (8). (Tabla 2)

DROSPIRENONA 4 mg EN ADOLESCENTES

Conseguir un adecuado control de ciclo siempre ha sido el caballo de batalla de los anticonceptivos con solo progestágeno, suponiendo uno de los principales motivos para el abandono del método. Este aspecto cobra especial relevancia en la población adolescente, por lo que se diseñó un ensayo clínico para evaluar prospectivamente, la seguridad, tolerabilidad y aceptabilidad de la nueva formulación de drospirenona 4mg en pauta 24/4. El ensayo se llevó a cabo en 111 adolescentes de 12 a 17

años, con una duración total de 13 ciclos (7).

Como un primer resultado, se observa que el tratamiento consigue un aceptable control de ciclo, sobre todo tras varios meses de uso. Así, tras el primer ciclo, un 50% de las adolescentes comunicaron sangrado o manchado, proporción que disminuye al 38.1% en el ciclo 6.

La mediana del número total de días de sangrado y/o manchado disminuyó de 14 días en los ciclos 2-4 hasta 11 días en los ciclos 11-13. El número medio de sangrado programado y/o días de manchado disminuyó de 4 en los Ciclos 2-4 a ninguno en los ciclos 11-13.

El número medio de los días de manchado o sangrado no programados fueron mínimos, desde solo un día en 53 sujetos al inicio a ninguno en 40 sujetos (Ciclo 6). En todo el estudio, aproximadamente la mitad de los episodios fueron solo manchado.

Por lo tanto y como resumen de lo evaluado sobre el control del ciclo en usuarias adolescentes, se observa que durante el estudio, tanto el sangrado no programado como el sangrado programado disminuyó con el uso de drospirenona 4.0 mg (7).

Otro aspecto de especial relevancia en los adolescentes es la dismenorrea, que supone uno de los síntomas ginecológicos más frecuentes en este grupo de edad y como consecuencia un motivo frecuente de consulta en las mujeres adolescentes.

La dismenorrea también se evaluó en el mismo estudio realizado en adolescentes donde se observó una disminución del dolor con el uso de Drospirenona 4.0. Así, el porcentaje de adolescentes con dismenorrea fue del 46% antes del inicio del tratamiento, de ellas, aproximadamente un 70% tenían dismenorrea moderada o severa, disminuyendo progresivamente hasta un 6% aproximadamente al final del estudio. Como era de esperar, la cantidad de usuarias que tomaron analgésicos para la dismenorrea también disminuyó de forma similar con el uso de Drospirenona 4 mg (7).

En la valoración global, la mayoría de las adolescentes calificaron la tolerabilidad de Drospirenona 4.0 mg como "excelente" (49%) o "buena" (36%) al final de los 6 meses de seguimiento (Visita 6). En la visita 6, la mayoría de las participantes también informó que el tratamiento con Drospirenona 4.0 mg afectó positivamente en el volumen, la duración y la previsibilidad del sangrado vaginal (7).

Únicamente 5 adolescentes (5%) no finalizaron el ensayo clínico debido a sangrado irregular y otra (1%) no continuó en el estudio por amenorrea. Finalmente, pero no menos importante, en la evaluación de la seguridad no se registraron ni embarazos ni efectos secundarios graves relacionados con el anticonceptivo (7)

INHIBICIÓN DE LA OVULACIÓN CON OLVIDOS PROGRAMADOS

Muchos estudios muestran un elevado grado de incumplimiento de los métodos anticonceptivos por parte de los jóvenes. La mujer adolescente es peor cumplidora que la adulta, tiene más retrasos de forma periódica y olvidos de tomas (7), con lo que la eficacia anticonceptiva así como también sus beneficios no contraceptivos podrían verse disminuidos.

La capacidad de Drospirenona 4 mg para mantener la inhibición de la ovulación en mujeres jóvenes sanas incluso en los casos de olvido involuntario de una toma, se evaluó mediante un ensayo clínico que incluía omisiones programadas en la toma de los comprimidos de 24 horas de duración (24,25).

En este estudio se incluyeron 127 mujeres que fueron aleatorizadas en dos grupos (A y B) que recibieron Drospirenona 4 mg durante 2 ciclos con un esquema 24/4. En el grupo A (n=62), las omisiones en la toma de Drospirenona 4 mg se programaron en los días 3, 6, 11 y 22 durante el segundo de los ciclos; mientras que en el grupo B (n=65) la programación de las omisiones fueron en el primero de ambos ciclos, en los mismos días que el grupo A. La ovulación se definió como la desaparición o persistencia de un folículo mayor de 13 mm y niveles de progesterona superiores a 16 nmol/l (5 ng/ml) durante al menos 5 días consecutivos (23).

La inhibición de la ovulación se mantuvo a pesar de las cuatro omisiones programadas en la ingesta de comprimidos en un ciclo, de 24 horas de duración cada una. Esta eficacia en la inhibición de la ovulación es bastante notable teniendo en cuenta además que dos de los días de olvido se programaron poco antes (día 3) o después (día 22) del período sin tratamiento, que es considerado el período de más riesgo (24,26)

La tasa de ovulación con el anticonceptivo con solo drospirenona fue mucho más baja que con otros anticonceptivos orales solo con progestágeno tradicionales (30-40%) y comparable o incluso ligeramente más bajo que la tasa de ovulación durante el uso de anticonceptivos orales combinados (1 - 2%) (24).

OTROS EFECTOS BENEFICIOSOS

Efecto sobre la densidad mineral ósea

Los niveles de estradiol en plasma juegan un papel determinante en la adquisición de la densidad mineral ósea y el mantenimiento de ésta. El principal efecto fisiológico del estrógeno es la inhibición de la resorción ósea, mientras que los progestágenos ejercen actividad mediante la unión a receptores de progesterona

específicos. De forma que los niveles de estradiol constituyen una piedra angular tanto en mujeres de mayor edad como en la pubertad, en el momento de la adquisición del hueso (27).

La influencia de Drospirerona 4 mg sobre la densidad mineral ósea, se valoró en un estudio específico con 64 mujeres seguidas durante dos ciclos. Los resultados muestran que los niveles de estradiol en plasma en el día 24 del segundo ciclo estaban alrededor de 51 pg/ml, lo que implica que el tratamiento con solo drospirerona no tuvo impacto en la disminución de los niveles de estradiol desde el inicio del tratamiento. Durante los 4 días de descanso del régimen 24/4, el ovario parece secretar la suficiente cantidad de estradiol endógeno como para lograr el mantenimiento de la salud ósea (23).

Los niveles de estradiol en plasma obtenidos con el uso de Drospirerona 4 mg en el día 3 del primer ciclo fueron 36.7 pg/ml para el grupo con un valor medio total de 51 pg / ml y en el día 27 del segundo ciclo 49,2 pg/ml. Esto implica que los niveles de estradiol no se ven reducidos debido al uso de drospirerona 4 mg durante 24 días con una pausa de 4 días.

En consecuencia, no parece haber un efecto negativo de la salud ósea, siendo los valores finales de estradiol en este estudio incluso más altos que los valores de referencia.

Los niveles séricos de estradiol que se alcanzan con el uso de Drospirerona 4 mg fueron equivalentes a los de desogestrel y no significativamente diferentes a los de desogestrel, según un estudio de Rice et al. (28) (54,4 pg / ml). Por lo tanto, la administración de Drospirerona 4mg con un régimen de 24+4 días no parece suprimir los niveles plasmáticos de estradiol por debajo de 30 pg/ml, que se considera el valor de corte a partir del cual aparece un efecto perjudicial sobre el hueso (27,29).

En 2007, Thijssen et al., en una revisión en usuarias adolescentes (desde la menarquia a 18 años), concluyó que las ventajas de usar anticonceptivos de solo progestágeno superan a las preocupaciones teóricas de seguridad con respecto al riesgo de fractura ósea (30)

Cambios en el peso corporal

El aumento de peso es uno de los aspectos que más influye en la insatisfacción de la usuaria con el método anticonceptivo elegido.

El peso también se evaluó a lo largo del desarrollo clínico de Drospirerona 4 mg, en los dos ensayos clínicos pivotaes fase III llevados a cabo en Europa.

En el primero no se detectaron cambios en el peso corporal o en el índice de masa corporal (IMC) con el uso de drospirerona 4 mg para el subgrupo de participantes

con IMC menor de 30 kg/m² siendo los valores medios de peso corporal no modificaron el IMC, desde el inicio del estudio hasta el final; mientras que para el subgrupo con IMC mayor de 30 kg/m², el promedio de peso corporal disminuyó en 1 kg y el promedio del IMC lo hizo en 0,40 kg/m² (4).

En el segundo tampoco se registraron cambios en el peso corporal o el IMC a lo largo del tiempo para el subgrupo de mujeres con IMC menor de 30 kg/m². En el caso de las mujeres con un IMC mayor de 30 kg/m², en el grupo de dosis de 4 mg de drospirerona, no hubo cambios para el peso corporal y el IMC, mientras que para el grupo tratado con desogestrel se describió un aumento de 0,5 kg de peso y 0,20 kg/m², respectivamente. Sin embargo, debido a las pocas participantes en el subgrupo con IMC mayor de 30 kg/m² la relevancia de estas diferencias es limitada (31) (Tabla 3)

Variable		Archer et al (5)		Palacios et al (31)
	n	Cambios desde el valor inicial	n	Cambios desde el valor inicial
IMC <30 kg/m ²	644		823	
Media (DE)		0,14 (1,22)		0,04 (1,11)
Mediana		0		0
Rango		-4,5 a 6,7		-5,0 a 5,2
IMC ≥30 kg/m ²	41		30	
Media (DE)		-0,77 (3,00)		-0,07 (2,41)
Mediana		-0,4		0
Rango		-8,4 a 8,6		-8,9 a 4,8

Por tanto y como conclusión, los resultados de los ensayos clínicos fase III realizados en Europa muestran que en las participantes que recibieron Drospirerona 4 mg no se produjeron cambios significativos en el peso corporal medio, ni en el porcentaje de grasa corporal (31).

SEGURIDAD

A lo largo del programa de desarrollo clínico de drospirerona 4 mg, que incluye más de 20.000 ciclos analizados en fase III, con tres ensayos clínicos realizados en Europa (uno de ellos en población adolescente) y otro más realizado en Estados Unidos, no se comunicó ningún caso de tromboembolismo venoso o arterial. Así como tampoco se comunicaron casos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o embolia pulmonar (5, 32).

Dichos ensayos incluían una cantidad significativa de participantes con factores clásicos de riesgo cardiovascular, sobre todo el llevado a cabo en Estados Unidos donde

al menos 367 participantes (más de un tercio del total) mostraban un factor de riesgo tromboembólico. En los estudios de Europa, las participantes con un factor de riesgo cardiovascular clásico fueron menos frecuentes, suponiendo alrededor del 15% del total (25)

En el ensayo realizado en adolescentes, el tratamiento con drospirenona 4.0 mg fue, en general, bien tolerado: se registraron dos eventos adversos graves (faringitis y luxación articular), pero los investigadores consideraron que no estaban relacionados con el tratamiento. La gran mayoría de los eventos adversos registrados fueron leves o moderados, y solo uno de cada diez sujetos interrumpió prematuramente el tratamiento debido a un acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento (7).

Por lo tanto, la administración de drospirenona 4 mg puede considerarse una opción anticonceptiva segura incluso en mujeres con factores de riesgo tromboembólico, sin que se haya observado un aumento de la tasa de eventos tromboembólicos venosos o arteriales (25).

CONCLUSIÓN

La adherencia a un método anticonceptivo está asociada con la percepción de pocos efectos secundarios, la edad de la usuaria y la satisfacción con la elección del método anticonceptivo.

Con el objetivo de aumentar la satisfacción de la usuaria con el método anticonceptivo y por lo tanto aumentar la adherencia, es importante tener en cuenta el patrón de sangrado, la eficacia y seguridad y las necesidades de la población a la que va dirigido el método anticonceptivo considerando que las adolescentes tienden más que las mujeres adultas a interrumpir reiniciar o cambiar los métodos anticonceptivos (33)

Debido al régimen 24/4 de Drospirenona 4 mg, se induce un sangrado programado, reduciendo el sangrado no programado en comparación con otros anticonceptivos de solo progestágenos en régimen continuo, por lo que está recomendada y ha sido bien aceptada en mujeres adolescentes. (7)

Drospirenona 4 mg se presenta como una opción de primera línea para cualquier mujer con indicación de anticoncepción oral, incluidas las adolescentes, por las siguientes razones:

1. Presentar una eficacia anticonceptiva comparable a la de los anticonceptivos orales combinados.
2. Aportar la ventaja de los efectos antiminerlocorticoides y antiandrogénicos.
3. Mejorar el perfil de sangrado en comparación con otras formulaciones libres de estrógeno.
4. Demostrar una eficacia, seguridad y tolerabilidad

no solo en mujeres adultas si no también en la población de mujeres adolescentes.

5. Mostrar una ventana de seguridad de olvido de 24 horas, superior a la de otros anticonceptivos libres de estrógeno.
6. Ofrecer un perfil de seguridad favorable, sobre todo, un riesgo bajo de efectos cardiovasculares.

Queda para el futuro la revisión de la información obtenida tras su comercialización, que abarque un número más amplio de mujeres de todas las edades, seguidas en condiciones de uso habitual.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jaime de Algorta por su revisión crítica de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tjeerd Korver, Christine Klipping, Doris Heger-Mahn, et al. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. *Contraception*. 2005 Jan;71(1):8-13.
2. McCann MF, Potter LS. Progestin-only contraception: a comprehensive review. *Contraception*. 1994;50 (Suppl. 1):9-21.
3. Rice C, Killick S, Hickling D, Coelingh Bennink H. Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel-only preparation at three different doses. *Hum Reprod*. 1996;11:737-40.
4. Archer DF, Ahrendt HJ, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. *Contraception* 2015;92:439-44.
5. Regidor PA, et al. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 µg per day. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Sep; 32 (9): 749-51.
6. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use WHO. Fifth Edition 2015
7. Apter D, Enrico E, Gemzell Danielsson K, Klaus Peters K. Multicenter, open-label trial to assess the safety and tolerability of drospirenone 4.0mg over 6 cycles in female adolescents, with a 7-cycle extension phase. *Contraception* 101 2020;412-419
8. Palacios S, Colli, E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;00:1-9.
9. Chabbert-Buffet N, Jamin C, Lete I, Lobo P, Nappi RE, Pintiaux A, et al. Missed pills: frequency,

- reasons, consequences and solutions. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2017;22:165–9.
10. Jones RK. *Beyond birth control: the overlooked benefits of oral contraceptive pills*. New York, NY: Guttmacher Institute; 2011.
 11. Bonny AE, Lange HL, Gomez-Lobo V. Hormonal contraceptive agents: a need for pediatric-specific studies. *Pediatrics* 2015;135:4–6.
 12. Lortscher D, Admani S, Satur N, Eichenfield LF. Hormonal contraceptives and acne: a retrospective analysis of 2147 patients. *J Drugs Dermatol* 2016;15:670–4.
 13. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzeimer KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996; 54:243–51. R
 14. Krattenmacher R, Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen/. *Contraception* 62 (2000) 29–38 37.
 15. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity: pharmacological characterization in animal models. *Contraception* 1995;51:99–110
 16. Oelkers W, Berger V, Bolik A, et al. Dihydrospirorenone, a new progestogen with antimineralocorticoid activity: effects on ovulation, electrolyte excretion, and the renin-aldosterone system in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:837–42
 17. Losert W, Casals-Stenzel J, Buse M. Progestogens with antimineralocorticoid activity. *Arzneimittelforschung* 1985;35:459–71
 18. Muhn P, Fuhrmann U, Fritzeimer KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. *Ann NY Acad Sci* 1995;761:311–35.
 19. Parsey KS, Pong A. An open-label, multicenter study to evaluate Yasmin™, a low-dose combination oral contraceptive containing drospirenone, a new progestogen. *Contraception* 2000;61:105–11
 20. Sitruk-ware Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone. *CLIMACTERIC* 2005;8(Suppl 3):4–12
 21. Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995; 98(Suppl 1A):104s–10s
 22. Rohn KJ, et al. Potent inhibition of human sulfotransferase A1 by 17 α -ethinylestradiol: role of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate binding and structural rearrangements in regulating inhibition and activity. *Drug Metab Dispos*. 2012 Aug; 40 (8): 1588-95.
 23. Duijkers IJM, Herger-Mahn D, Drouin D, Skouby S. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2015. 20(6):419–427
 24. Duijkers IJM, et al. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. *Contraception*. 2016 Apr; 93 (4): 303-9.
 25. Celis-González. C, Palacios S, Durand-Carbajal, M, Antonio-Regidor, P. Anticoncepción oral libre de estrógenos. *Ginecol Obstet Mex*. 2020;88(Supl 1):S62-S73.
 26. Korver T, Gorissen E, Guillebaud J. The combined oral contraceptive pill: what advice should we give when tablets are missed? *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:601-7.
 27. Hadji P, et al. Bone Health in Estrogen Free Contraception. *Osteoporos Int*. 2019 Dec; 30 (12): 2391-2400.
 28. Rice C, Killick S, Hickling D, Bennink HC Ovarian activity and vaginal bleeding patterns with a desogestrel-only preparation at three different doses. *Hum Reprod* 1996; 11(4):737–740.
 29. Doran PM, Riggs BL, Atkinson EJ et al. Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on bone turnover markers and serum sex steroid and lipid levels in elderly men. *J Bone Miner Res*. 2001;16(11):2118–2125].
 30. Thijssen JH. Long-term effects of progestins on bone quality and fractures. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(Sup1):45–52
 31. Palacios S, Regidor PA, Colli E et al. Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill: new data and a review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2020 ISSN: 1362-5187 (Print) 1473-0782 (Online)
 32. Kimble T, Burke A, Barnhart K, et al. A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen *Contraception* 2020: X 2 100020.
 33. Bonny MD, Hannah, Lange H, Gomez-Lobo V, *Hormonal Contraceptive Agents: A Need for Pediatric-Specific Studies*. PEDIATRICS 2015. Volume 135, number 1.

Caso Clínico

Hidradenoma papilífero

Hidradenoma Papiliferum

Gutiérrez García LE, Suárez Guillén V, Archilla

*Complejo Hospitalario Universitario-Insular Materno Infantil.
Las Palmas de Gran Canaria.*

RESUMEN

El hidradenoma papilífero es una neoplasia benigna, poco frecuente, de las glándulas sudoríparas apocrinas localizado principalmente en la región anogenital de la mujer en edad fértil. Presentamos dos casos diagnosticados en el mismo año.

Palabras claves: Hidradenoma papilífero, región anogenital, glándula apocrina

ABSTRAC

Hidradenoma papilliferum is a rare, benign neoplasm of the apocrine sweat glands mainly located in the anogenital region of women of childbearing age. We present two clinical cases diagnosed in the same year.

Keywords: Hidradenoma papilliferum, anogenital region, apocrine gland.

CORRESPONDENCIA:

Luisa Esther Gutiérrez García
habbibagut@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El hidradenoma papilífero es un tumor cutáneo benigno poco frecuente, cuyo origen son las glándulas sudoríparas apocrinas o las glándulas ectópicas de la línea mamaria. Aunque existe controversia a este respecto, algunos autores han sugerido que se trata de un tumor derivado de las glándulas anogenitales semejantes a la glándula mamaria¹⁻⁴. Aparece con mayor frecuencia en mujeres, caucásicas, en edad fértil, aunque se han descrito casos en varones¹⁻³. Se caracteriza por ser lesiones asintomáticas, de crecimiento lento, únicas, móviles y bien delimitadas, no ulceradas, de pequeño tamaño, cuya localización típica es en la región anogenital, principalmente en el labio mayor, seguido del menor^{2,3}.

Su diagnóstico diferencial puede resultar dificultoso, confundiéndose en ocasiones con quistes de Bartholino o lesiones vulvares malignas. Por tanto, el diagnóstico definitivo se realizará mediante el estudio histopatológico donde se visualiza una proliferación celular con espacios quísticos, áreas papilares y glandulares^{1,2}.

CASOS CLÍNICOS

Presentamos dos casos clínicos de un hidradenoma papilífero diagnosticados en el año 2019. El primer caso se trata de una paciente de 49 años caucásica, con antecedentes personales de dos partos eutócicos previos, exfumadora, hipertensa crónica y diabética tipo 2. Sin antecedentes quirúrgicos de interés. Acude por la aparición de una lesión genital de cinco años de evolución, asintomática hasta el momento de la consulta.

Refiere aumento de tamaño con la menstruación hecho que le ocasiona molestias genitales. A la exploración se objetiva una única lesión subcutánea, localizada en el tercio inferior del labio mayor izquierdo bien delimitada, de uno por un centímetro de diámetro, de consistencia firme, móvil, no adherida a planos profundos, sin signos inflamatorios, levemente dolorosa al roce. Se realiza una exéresis completa de dicha lesión debido a la clínica de la paciente. El análisis histopatológico confirma el resultado de hidradenoma papilífero,

El segundo caso se trata de una paciente de 35 años, caucásica, sin antecedentes personales ni quirúrgicos de interés. Consulta también por una lesión en los genitales cuyo cambio de tamaño durante la menstruación le produce dolor. A la exploración en un tercio medio del labio menor izquierdo se visualiza una lesión de similares características que la paciente anterior. Confirmando nuevamente tras el estudio anatomopatológico el resultado de hidradenoma papilífero.

DISCUSIÓN

El hidradenoma papilífero es una neoplasia cutánea benigna. No hay estudios de prevalencia de dicha patología a nivel mundial. Se estima que es poco frecuente, se han descritos en la literatura, aproximadamente, 300 casos. Nosotros presentamos dos casos diagnosticados en el mismo año. Se origina en las glándulas sudoríparas apocrinas o en las glándulas ectópicas de la línea mamaria. Diferentes estudios, han sugerido que se trata de un tumor derivado de las glándulas anogenitales semejantes a la glándula mamaria, lo que explicaría su analogía con el papiloma intraductal mamario^{1,3,5-8}. Blind A. y colaboradores en una publicación reciente, tras analizar 32 casos en mujeres con una edad media de 49 años y diagnóstico de hidradenoma papilífero localizados en la región vulvar y perianal, señalaron las similitudes en alguno de los casos encontrados con la enfermedad a nivel mamario⁴. Sin embargo, otros autores discrepan con esta afirmación por diferentes razones⁹. Por un lado las glándulas mamarias anogenitales presentan diferencias con el tejido mamario por una configuración más sencilla y un epitelio acinar diferente; además, el número de glándulas es mucho mayor del que cabría esperar en caso de que se tratara de tejido mamario rudimentario, también es importante señalar que en los distintos estudios realizados con embriones humanos no se han encontrado estructuras comparables con la mama más allá de la región pectoral y axilar y por último durante el desarrollo embrionario existe una importante diferencia, tanto de tiempo como de espacio, entre el desarrollo mamario (más precozmente) y el desarrollo de la zona labio-escrotal.

Donde no existe controversia es en las siguientes afirmaciones. Aparece con mayor frecuencia en mujeres caucásicas en edad fértil, como en los dos casos presentados. Clínicamente, se caracteriza como una lesión de crecimiento lento, única, móvil y bien delimitada, no ulcerada, de pequeño tamaño, cuya localización típica es en la región anogenital, principalmente en el labio mayor (36%), seguido del menor (26%)^{2,3,10}. El-Khoury y colaboradores publicaron en el año 2016 una revisión de 52 casos de hidradenoma papilífero cuya localización, en el 90,4%, fue en el surco interlabial¹¹. Se han descritos otras localizaciones extragenitales como la glándula mamaria, párpado, oído y nariz denominándose hidradenoma papilífero ectópico^{1,12,13}. Suelen ser asintomáticos en la mayoría de los casos, quizás esta podría ser la razón por la que su incidencia es tan baja. Sin embargo, en ocasiones se ha asociado con prurito, dolor, sangrado o ardor^{3,7,11,12}. En nuestros dos casos el principal síntoma fue el dolor en relación al cambio de tamaño durante la menstruación. El diagnóstico diferencial incluye adenoma tubular apócrino, bartolinitis, siringocistoadenoma papilífero, granuloma piógeno, angioma, quiste mucoso vestibular, neoplasia, pólipo o hemorroides, hidrocistoma apócrino y fibroadenoma⁵. El diagnóstico definitivo se deberá realizar mediante el estudio histopatológico donde, característicamente, se detecta una lesión bien circunscrita, pseudoencapsulada, con papilas complejas y glándulas rodeadas por tejido fibroso, conteniendo células secretoras apocrinas y mioepiteliales. En algunos casos existe actividad mitótica, sin que esto suponga un peor pronóstico. La expresión de receptores de estrógeno y progesterona que presenta esta lesión, explica por qué sólo se manifiesta esta patología tras la pubertad y su mayor incidencia en la mujer¹; quizás este hecho también estaría relacionado con el cambio de tamaño durante la fase menstrual que referían las pacientes. El tratamiento consiste en la escisión completa de la lesión, lo que es curativa y además, nos aporta el diagnóstico definitivo anatomopatológico. El pronóstico es excelente, siendo la recurrencia de la lesión extremadamente rara, atribuida principalmente a una exéresis incompleta¹². Se ha descrito algún caso aislado de transformación del hidroadenoma papilífero anogenital a algún tipo de carcinoma, hecho muy poco frecuente³.

CONCLUSIÓN

El hidradenoma papilífero es una neoplasia cutánea benigna, poco frecuente que suele aparecer en mujeres en el periodo fértil de la vida. Se presenta como un nódulo asintomático de crecimiento lento en el área genital, más frecuentemente a nivel de los labios mayores. Es necesaria

su extirpación para la confirmación histopatológica debido al diagnóstico diferencial con otras lesiones de la vulva que podrían ser malignas o premalignas.

BIBLIOGRAFÍA

- Vázquez-Velo JA, Terán AL, Vega-Memije ME. Hidradenoma papilliferum. Report of two cases and review of literatura. *Ginecol Obstet Mex*. 2013;81(7):420-424.
- Fischer Suárez N, Aragón Albillos M, Márquez Lobo B, Dionis Sánchez EM, Torres Rodríguez MA. Hidradenoma papilífero vulvar. Presentación de un caso. *Prog Obstet Ginecol*. 2012;55(3):134-136.
- Meraz Ávila D, Benardete Harari DN, Hernández Ayuso I, Lorenzo Mejía AA. Hidradenoma papilífero vulvar. *An Med (Mex)*2015;60(2):125-128.
- Blind A, Weingertner N, Cribier B. Anatomoclinical and immunohistochemical study of hidradenoma papilliferum, a tumor deriving from anogenital mammary-like glands. *Ann Dermatol Venereol*. 2019;146(8-9):528-536.
- Docimo S, Shon W, Elkowitz D. Bartholin's abscess arising within hidradenoma papilliferum of the vulva: a case report. *Cases Journal*. 2008; 1:282.
- Vang R, Cohen PR. Ectopic hidroadenoma papilliferum: a case report and review of the literatura. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(1):115-118.
- Pelosi G, Martignoni G, Bonetti F. Intraductal carcinoma of mammary-type apocrine epithelium arising within a papillary hidradenoma of the vulva. Report of a case and review of the literatura. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1991;115(12):1249-1254.
- Kurashige Y, Kishida K, Kurashige K, Minemura T, Nagatani T. Hidradenoma papilliferum of the vulva in association with an anogenital mammary-like gland. *J Dermatol*. 2014;41(5):411-413.
- Van der Putte SC. Mammary-like glands of the vulva and their disorders. *Int J Gynecol Pathol*. 1994;13(2):150-160.
- Duhan N, Kalra R, Singh S, Raiotia N. Hidradenoma papilliferum of the vulva: case report and review of literatura. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(4):1015-1017.
- El-Khoury J, Renald MH, Plantier F, Avril MF, Moyal-Barranco M. Vulvar hidradenoma papilliferum (HP) is located on the sites of mammary-like anogenital glands (MLAGs): Analysis of the photographs of 52 tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(2):380-3804.
- Seo GJ, Seo JH, Cho KJ, Cho HS. Hidradenoma Papilliferum of the Anus: A Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Ann Coloproctol*. 2019;35(6):361-363.
- Netland PA, Townsend DJ, Albert DM. Hidradenoma papilliferum of the upper eyelid arising from the apocrine gland of Moll. *Ophthalmology*. 1990;97(12):1593-1598.

En el déficit de **vitamina D**^{1*}

Colecalciferol Rovi[®]

30.000 UI



NUEVA PRESENTACIÓN

4 COMPRIMIDOS

Medicamento en copromoción con Meiji Pharma Spain S.A.



* 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. AEPIS - OPA. <https://nima.aemps.es/cima/publica/lista.html> (Fecha de acceso: Septiembre 2020).

Caso Clínico

Miopatía inflamatoria en la gestación

Inflammatory myopathy and pregnancy

Jara R, Cánovas E, Beric D, Alcolea N, Cazorla E

*Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Torrevieja.
Ctra. Torrevieja a San Miguel de las Salinas, CV-95. Partida de la Ceñuela.
03186 Torrevieja (Alicante)*

RESUMEN

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades cuya principal característica es la debilidad muscular y la identificación de una inflamación subyacente en la biopsia muscular. El diagnóstico durante el embarazo es poco frecuente y se asocia a clínica de miopatía. Se presenta un caso de miopatía inflamatoria durante la gestación diagnosticado por una elevación asintomática de la creatinquinasa (CK). Se revisan las repercusiones en la gestación y las opciones de tratamiento.

Palabras clave: Miopatía inflamatoria, creatinquinasa, embarazo, tratamiento.

ABSTRACT

Inflammatory myopathies are a heterogeneous group of diseases whose main characteristic is muscle weakness and the identification of an underlying inflammation in muscle biopsy. The diagnosis during the pregnancy used

to be rare and associated with myopathy symptoms. We present a case of a pregnant woman with inflammatory myopathy diagnosed by means of asymptomatic elevation of creatine kinase (CK). We review this rare entity as well as the repercussions on pregnancy and the treatment options.

KEYWORDS: Inflammatory myopathy, Creatine kinase, pregnancy, treatment.

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias o idiopáticas constituyen un grupo de enfermedades de naturaleza inflamatoria que se caracterizan por afectar preferentemente a la musculatura estriada. La clasificación de estas entidades ha ido modificándose a lo largo de los años hasta la actual, que diferencia un total de cinco entidades: la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM), la miopatía necrotizante (MN), overlap miositis o miositis de solapamiento (OM) y la miositis con cuerpos de inclusión (MCI)(1).

Todas las formas de miopatía inflamatoria se consideran enfermedades raras. La incidencia de PM/DM en la población general es de 2-5 casos por millón de habitantes, con un pico de incidencia entre los 50 y 60 años (2). De ellos, la DM es la más prevalente (31%)(3). La DM tiene una prevalencia de 0,55-6 casos cada 100000 habitantes en EEUU con una incidencia de 0.1-1 nuevos casos cada 100000 personas/año (4). La manifestación clínica más frecuente es la aparición de debilidad muscular proximal y simétrica en cinturas escapular y pélvica (5).

CORRESPONDENCIA:

Rebeca Jara Gálvez

C/ Diputación, 6. Bigastro (Alicante). 03380
rebeca.92.jg@gmail.com

Aunque estas entidades están claramente diferenciadas en la práctica clínica, con diferente etiopatogenia, tratamiento y pronóstico, no están tan claramente identificadas en la literatura publicada sobre casos en gestantes, además de que los casos reportados son escasos, debido a la baja incidencia de la enfermedad y su epidemiología (6).

En el presente artículo exponemos un caso de miopatía inflamatoria detectado en una mujer durante la gestación.

CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años, G3P2, con antecedentes de interés de migraña, que presenta una elevación de CK asintomática objetivada en abril de 2016. Se descartó la ingesta de medicación como causa de hiperCKemia y se determinó que la elevación de CK era secundaria a esfuerzo físico, además de las crisis migrañosas que precisaban inyecciones IM, como causa de elevación transitoria.

En diciembre de 2016, la paciente fue valorada debido a las crisis migrañosas. Los cambios detectados en el EMG fueron de características mixtas (miopáticos-neurógenos crónicos) de predominio miopático sugestivos de una afectación muscular difusa, con presencia de signos de inestabilidad de membrana por proceso activo que indican miopatía, que podría ser causa de la elevación de CK. En 2017, tras estas alteraciones en el EMG, se solicita RMN sin evidenciar signos de miopatía inflamatoria en musculatura de miembros inferiores. En estos momentos la paciente se encuentra asintomática y con tratamiento preventivo para crisis migrañosas (propranolol 10mg, amitriptilina 10mg y zolmitriptan 2.5mg) que mantuvo hasta conocer gestación.

En mayo de 2018, la paciente acude por primera vez a nuestro Centro para la realización de la ecografía de I Trimestre. Los controles gestacionales fueron normales hasta el III Trimestre, momento en que se evidenció una elevación de transaminasas y CK (Fig. 1-3).

Debido a los antecedentes de posible miositis se solicitó estudio de autoinmunidad y serología que resultó negativo. El nuevo control de CK fue superior a 5400 UI/L, motivo por el cual se decidió el ingreso de la paciente en la semana 38 y finalización de la gestación por sospecha de miopatía y riesgo fetal aumentado. Se obtuvo un recién nacido varón mediante parto eutócico de 3641g, pHa 7.22, pHv 7.32, APGAR 9/10/10.

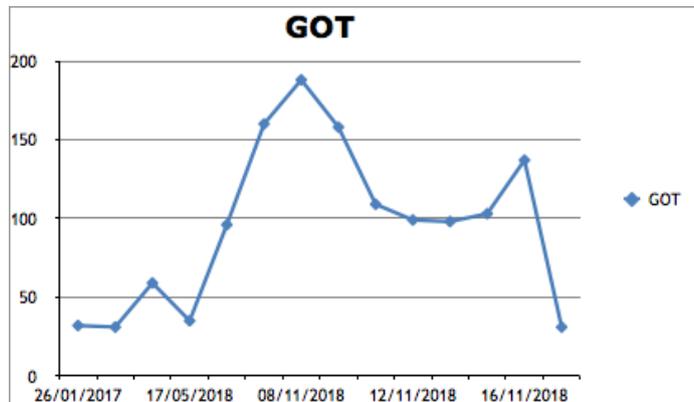


Figura 1. Evolución analítica GOT hasta primer control tras alta hospitalaria.

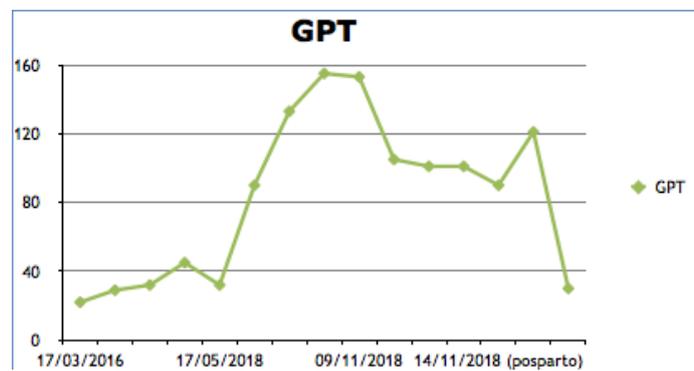


Figura 2. Evolución analítica GPT hasta primer control tras alta hospitalaria.

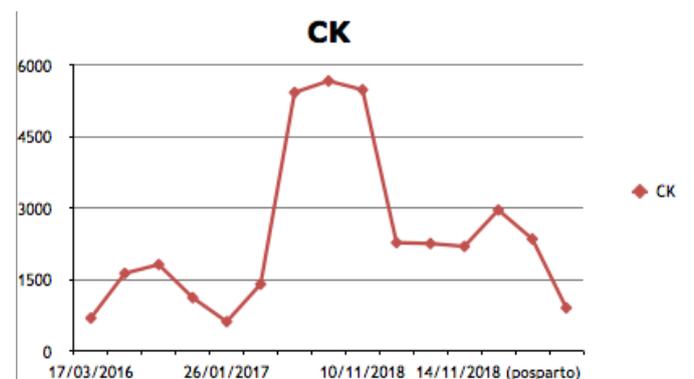


Figura 3. Evolución analítica CK desde el diagnóstico hasta primer control tras alta hospitalaria.

Ante la estabilidad clínica y analítica de la paciente, se decide alta a domicilio y continuación del estudio de forma ambulatoria.

DISCUSIÓN

Las teorías principales sugieren que estos síndromes se producen a partir de infecciones virales, enfermedades autoinmunitarias o a ambas. Debemos pensar en estas enfermedades cuando un paciente presenta debilidad muscular simétrica, de predominio proximal, con o sin manifestaciones cutáneas típicas (7). Entre los hallazgos de laboratorio, el incremento de los niveles de las enzimas musculares y la presencia de autoanticuerpos son los datos más característicos de las miopatías inflamatorias. En nuestro caso, la alteración analítica predominante era la elevación de CK, sin embargo, el estudio de autoinmunidad resultó negativo.

Las experiencias durante la gestación provienen principalmente de series de casos y revisiones. Gutiérrez et al. (1984) encontraron en 10 embarazos en siete mujeres con enfermedad activa, tres abortos, tres muertes perinatales y cinco partos prematuros (8). Rosenzweig et al. (1989) 24 embarazos en 18 mujeres con PM/DM primaria. En 12 de ellas, el diagnóstico precedió a la gestación. De éstas el 25% padeció una exacerbación durante el segundo o tercer trimestre. Sin considerar los abortos, hubo dos muertes perinatales y dos recién nacidos con restricción del crecimiento (9).

El 45 % de los pacientes con miopatías inician su enfermedad durante el embarazo lo cual hace pensar que éste podría contribuir a la aparición o a la exacerbación de la enfermedad. La mayoría de los estudios no sugieren complicaciones maternas graves durante el embarazo en mujeres con miositis, aunque sí malos resultados fetales (aborto espontáneo y prematuridad) (10). Hasta hace poco, solo había series de casos de 2 a 23 pacientes embarazadas después del inicio de la enfermedad, debido principalmente a su baja prevalencia (11). En un estudio con 144 embarazos en 62 mujeres se observó que las mujeres que gestaban después del inicio de la enfermedad tenían un riesgo significativamente mayor de parto prematuro y aborto espontáneo (36.4% vs. 9.3%) (12). En cada caso el pronóstico es diferente sobre todo para el feto. En la serie de Gutiérrez et al, el 55% de los embarazos se perdieron, sin guardar relación el pronóstico fetal con la actividad de la enfermedad ni con el momento del diagnóstico. Sin embargo, la mortalidad fetal calculada en revisiones recientes sí parece ser más alta en el subgrupo diagnosticado durante el embarazo, de más difícil tratamiento (8).

Al analizar los fármacos típicamente empleados en este tipo de patología, no hay evidencia de aumento en las malformaciones congénitas asociadas con los inhibidores no selectivos de la COX, y pueden continuarse de manera segura durante el primer y segundo trimestre. Sin embargo, no hay datos suficientes para hacer recomendaciones

sobre los inhibidores selectivos de la COX II que deben evitarse durante el embarazo. Con la excepción de dosis bajas de aspirina, los AINEs deben suspenderse en el tercer trimestre debido al riesgo de prolongación del parto y el cierre prematuro del conducto arterioso (13).

En caso de precisar tratamiento inmunosupresor durante el embarazo se puede utilizar la prednisona que atraviesa la placenta en menor proporción que los glucocorticoides fluorados (dexametasona y betametasona). Se recomienda usar la dosis efectiva más baja durante el menor tiempo posible. Con dosis de 20 mg o menores, aproximadamente el 10% de los glucocorticoides no fluorados atraviesan la circulación fetal. Por lo tanto, la prednisona y la prednisolona a estas dosis se consideran seguras para el tratamiento de las manifestaciones leves de enfermedades reumáticas maternas durante el embarazo (14). En situaciones estrictamente necesarias podrían utilizarse fármacos inmunosupresores ahorradores de esteroides como la sulfasalazina. Diferentes metanálisis no han revelado un aumento en el aborto espontáneo o malformaciones congénitas asociadas con su uso (15). En esta categoría también se encuentra la azatioprina con la que tampoco se han detectado un aumento de abortos ni de malformaciones fetales en pacientes embarazadas con trasplante renal o con LES. No obstante, dentro de los posibles efectos secundarios poco frecuentes en el recién nacido se incluyen la hipogammaglobulinemia transitoria y pancitopenias, que tienden a normalizarse dentro de las 10 semanas posteriores al nacimiento (16).

El tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina que se ha utilizado con éxito tanto en el mantenimiento de la enfermedad estable como en el tratamiento del brote de nefritis lúpica en el embarazo en varias series de casos, en las que no se observaron resultados adversos (17).

Gran parte de lo que se sabe sobre la ciclosporina en el embarazo proviene de la literatura sobre trasplantes, en la que no parece aumentar el riesgo de malformaciones fetales o resultados adversos del embarazo. Se puede continuar durante el embarazo con la dosis efectiva más baja (18). El uso de ciclofosfamida en el embarazo está contraindicado en el primer trimestre del embarazo por su efecto teratógeno, pero los estudios de seguimiento a largo plazo no han demostrado anomalías en el desarrollo en niños expuestos a ciclofosfamida en el embarazo avanzado. Sin embargo, el uso de ciclofosfamida durante las últimas etapas del embarazo debe considerarse cuidadosamente y usarse si no hay otra opción más segura disponible para tratar el brote de la enfermedad.

Por otro lado, los fármacos biológicos como son los inhibidores del factor de necrosis tumoral parecen ser seguros durante el embarazo. En un estudio prospectivo observacional multicéntrico que analizó a mujeres

con artritis inflamatoria que tomaban medicamentos biológicos inmediatamente antes o durante la gestación, se encontró que la tasa de malformación fetal era similar a la esperada en la población general, sin ningún aumento en los eventos adversos neonatales (19).

El metotrexato, la leflunomida y el micofenolato mofetilo están contraindicados en el embarazo y la lactancia. Se recomienda suspender estos medicamentos antes de la concepción, desde 6 semanas en el caso de micofenolato de mofetilo hasta al menos 3 meses con metotrexato.(20).

Por ello, en estas pacientes, se precisa de un seguimiento multidisciplinar por parte de la unidad de alto riesgo obstétrico, reumatología y nefrología si es preciso.

BIBLIOGRAFÍA

- Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis.* 2018; 5: 109–29.
- Dalakas MC ,Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003; 362: 971-82.
- Lilleker JB, Vencovsky J, Wang G, Wedderburn LR, Diederichsen LP, Schmidt J, et al. The EuroMyositis registry: An international collaborative tool to facilitate myositis research. *Ann Rheum Dis.* 2018; 77:30-9.
- Furst DE, Amato AA, Iorga SR, Gajria K, Fernandes AW. Epidemiology of adult idiopathic inflammatory myopathies in a U.S. managed care plan. *Muscle Nerve.* 2012; 45:676-83.
- Mastaglia FL, Phillips BA. Idiopathic inflammatory myopathies: Epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28:723-41.
- Molinero C, Prada D, Torres R, Hernández MV, Hernández IM, Milera J et al. Polimiositis - dermatomiositis y embarazo. *Rev Cuba Reumatol.* 2013; 15: 91-9.
- Ivorra J, Quecedo E, Román JA, Chalmeta I, Martínez I, García MD et al. Miopatías inflamatorias idiopáticas. *Enfermedades reumáticas-Actualización SVR.* 2ª Ed. Valencia, 2013: 239-63.
- Gutiérrez G, Dagnino R, Mintz G. Polymyositis/ dermatomyositis and pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1984; 27:291-4.
- Rosenzweig BA, Rotmensch S, Binette SP, Phillippe M. Primary idiopathic polymyositis and dermatomyositis complicating pregnancy: diagnosis and management. *Obstet Gynecol Surv.* 1989; 44:162-70.
- Váncsa A, Ponyi A, Constantin T, Zeher M, Dankó K. Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatol Int.* 2007; 27:435-9.
- Limaye VS, Lester S, Blumbergs P, Roberts PJ, Thomson PJ. Idiopathic inflammatory myositis is associated with a high incidence of hypertension and diabetes mellitus. *Int J Rheum Dis.* 2010; 13: 132-37.
- Nagy-Vincze D, Vencovsky J, Lundberg I. Pregnancy outcome in idiopathic inflammatory myopathy patients in a multicenter study. *J Rheumatol.* 2014; 41: 2492-4.
- Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8:209-28.
- Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood.* 2011; 117:6948–51.
- Viktil K, Engeland A, Furu K. Outcomes after anti-rheumatic drug use before and during pregnancy: a cohort study among 150,000 pregnant women and expectant fathers. *Scand J Rheumatol.* 2012; 41:196–201.
- DeWitte DB, Buick MK, Cyran SE, Maisel MJ. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr.* 1984; 105:625–8.
- Webster P, Wardle a, Bramham K, Webster L, Nelson-Piercy C, Lightstone L. Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. *Lupus.* 2014; 23: 1192–6.
- Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016: 1–16.
- Bazzani C, Scrivo R, Andreoli L, Baldissera E, Biggioggero M, Canti V, et al. Prospectively-followed pregnancies in patients with inflammatory arthritis taking biological drugs: an Italian multicentre study. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 3: 688–93.
- Martínez JA, García ML, Cáliz R, Freire M, Galindo M, Hernández MA, et al. Recomendaciones sobre actuaciones a seguir durante la edad fértil, el embarazo, posparto y lactancia en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias y autoinmunes. *Reumatol Clin.* 2017; 5: 264-81.

Sumate a la REVOLUCIÓN



Slinda® 1x28 comprimidos CN: 727254.0
Slinda® 3x28 comprimidos CN: 727257.1

- ÚNICA píldora anticonceptiva con drospirenona 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 antiminerocorticoides y antiandrogénicas de la drospirenona⁵

Referencias:

1. Regidor PA. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget*. 2016;9(77):34628-38. 2. Archer DF et al. Drospirenone-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 drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;00:1-9. 5. Regidor PA et al. Drospirenone 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 drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300:1805-1812.



TRIBUNA HUMANÍSTICA

UNA HEMORRAGIA PUERPERAL QUE CAMBIÓ EL DESTINO DE ESPAÑA Y PORTUGAL

A PUERPERAL HEMORRHAGE THAT CHANGED THE DESTINY OF SPAIN AND PORTUGAL

El verano de 1498 caía tórrido sobre Aragón. Zaragoza no escapaba de la canícula. Allí se había dirigido, Isabel de Aragón, (figura 1) hija mayor de los reyes católicos de España, Isabel y Fernando, reina de Portugal por su matrimonio con Manuel I el afortunado (figura 2). La existencia de esta reina es fiel reflejo de cómo la vida es una noria. Un día arriba y otro abajo. Fue primero princesa de Asturias hasta el nacimiento del único hijo varón de los reyes, Juan (figura 3), que por su condición de varón pasó a ser príncipe de Asturias relegando a Isabel a un segundo plano. Juan, según Junceda Avello tenía labio leporino que le impedía alimentarse bien y nunca anduvo bien de salud. Falleció con 19 años en 1497 e Isabel volvió a ser Princesa de Asturias. Casó en primeras nupcias con Alfonso, príncipe heredero de Portugal, hijo de Juan II de Avis, (figura 4) cuando ella contaba 20 años y él 15, lo que no impidió, según



Figura 1. Isabel de Aragón



Figura 2. Manuel I El afortunado



Figura 3. Juan de Castilla Príncipe de Asturias



Figura 4. Juan II Portugal



Figura 5. Tratado de Tordesillas

las crónicas, que fueran felices, el poco tiempo que permanecieron juntos porque el moriría de una caída de caballo antes de llegar al año de matrimonio. De vuelta a España con sus padres, le quedaron pocas ganas de nuevos esponsales y dada en ella una natural tendencia mística, se planteó profesar hábitos. Muere Juan II de Portugal sin heredero legítimo, puesto que como hemos dicho su hijo Alfonso primogénito y harto querido por él, había fallecido y su otro hijo Jorge, era bastardo. *El Tirano*, que así apodaron a Juan II por no temblarle la mano a la hora de ejecutar a nobles y villanos que no le eran fieles, propicia una carambola para que le suceda su primo Manuel al que llamaron el *Afortunado*. El apodo no podía estar mejor asignado porqué realmente lo fué. Primero por correr una suerte, la de ser rey, bien distinta a la de su propio hermano que era uno de los nobles mandado ejecutar por Juan II de Avis. Segundo porque durante su reinado los portugueses descubrieron Brasil, que afortunadamente para ellos cayó dentro de la jurisdicción de Portugal tras la línea fijada para las adjudicaciones de las nueva tierras en el tratado de Tordesillas, (figura 5). Era la joya de la corona que se convirtió



Figura 6. Cabo de las tormentas



Figura 7. Palacio Arzobispal Antigua Torre Entrada



Figura 8. Miguel de la Paz



Figura 9. Tratado Bumm

pronto en su principal colonia porque los otros territorios estaban en África y no eran tan ricos. Tercero porque también bajo su hegemonía, Vasco de Gama dobló el cabo de las Tormentas o de buena Esperanza (figura 6) navegando hasta las Indias. Veamos cómo se gestó su boda con Isabel. Resultó ser, caprichos del destino, que Manuel había venido a rendir pleitesía a Isabel, nuestra protagonista, a Badajoz y escoltarla a Elvas para su primera boda con Alfonso. En este primer encuentro, se había enamorado sin esperanzas de ella, pero al quedar viuda y él ser coronado rey se personó ante los Reyes Católicos a solicitar su mano. Ante la presión a la que fue sometida las reticencias de Isabel cedieron y finalmente se celebraron los desposorios convirtiéndose, esta vez sí, en reina de Portugal en septiembre de 1497. Pronto quedó encinta y cuando el parto era inminente llegó a Zaragoza y se alojó en el palacio construido por Alfonso el Batallador para residencia real, cedido posteriormente a la Iglesia y hoy Palacio Arzobispal. Allí en las dependencias de la antigua torre musulmana (figura 7) nació Miguel de La Paz (figura 8) heredero de Castilla, Aragón, Portugal Nápoles Cerdeña y, Sicilia, Brasil y todo el nuevo mundo que empezaban a conquistar los españoles, los hombres barbados como nos llamaban los indígenas. Un inmenso imperio de más de 30 millones de Km cuadrados. El citado tratado de Tordesillas infundido por Alejandro VI, (el inefable Rodrigo Borgia) y sus bulas Alejandrinas, por las que España y Portugal se habían repartido el océano Atlántico y los descubrimientos, no tendría ahora razón de ser porque ambas coronas recaerían en Miguel. Era la gran esperanza de unión de toda la península Ibérica que una y otra parte deseaban y hubiesen aceptado de buen grado puesto que era legítimo heredero de los dos reinos. Empezaron las desgracias. A Isabel, reina de Portugal, le sobreviene una hemorragia del alumbramiento. En su

celebre *Tratado de Obstetricia* Ernesto Bumm (figura 9) empieza su lección XXV diciendo: Señores: *La presentación de una hemorragia durante el parto o después del mismo es siempre un acontecimiento impresionante.* Debió de ser así la de Isabel porque falleció una hora después del alumbramiento. Los derivados del cornezuelo del centeno ya se conocían, existen referencias de que habían sido utilizados en China y probablemente se le inyectaron, pero nada pudieron hacer por salvarla si de lo que se trataba era de una rotura de útero o un desgarro del canal del parto. Con ella se llevó la posibilidad de abundar en la descendencia de ambos que hubiese asegurado la línea sucesoria en caso de que el recién nacido no llegase a adulto como de hecho sucedió. Huérfano de madre, y con su padre reinando en Portugal, Miguel de La Paz fue

puesto bajo la tutela de sus abuelos maternos que se encargaron de su educación. No habían acabado las desventuras. Cuando apenas tenía dos años acompañando a los Reyes Católicos a sofocar revueltas en Granada unas misteriosas fiebres cuya etiología nunca se supo pusieron fin a su vida y al sueño de la unión. No parece que fuera un asesinato ni envenenamiento. Lo poco que sabemos inclina a pensar que fue mala suerte dada la alta mortalidad infantil de la época.

Manuel el afortunado casó posteriormente con María (figura 10) la hija menor de los Reyes Católicos pero al ser Juana mayor que ella, heredó los derechos de la corona de España. Casada con Felipe el Hermoso

su hijo Carlos I como es bien conocido, introdujo la dinastía de los Austrias en España. Poderosísimo imperio el que se juntó, sin lugar a dudas, pero nos metió en el lio de tener que defender Alemania y Flandes. Demasiado distantes. Otros idiomas, otras culturas e inmensidad de recursos para intentar conservar con gallardía, (recordemos a nuestros bravos tercios figura 11) lo que a todas luces se antojaba imposible. Era el viaje a ninguna parte. Hubo una segunda



Figura 10. María Aragon



Figura 11. Tercios Españoles



Figura 12. Sebastian Portugal



Figura 13. Conde Duque Olivares

oportunidad. Sebastián I de Avis (figura 12) se empeñó en morir en la batalla de Alcazarquivir, le habían apercibido mil veces para que no se pusiera él mismo al frente de las tropas pero hizo caso omiso. Como no tenía descendencia, el rey de España Felipe II reclamó sus derechos al trono ya que su madre la bellísima Isabel de Portugal, esposa de Carlos I, era hija de Manuel el Afortunado y de María de Aragón. Consiguió la anexión, pero ya no fue lo mismo. Hubo que emplear la fuerza y la incorporación de los españoles a la gestión de Portugal ya no se aceptó de buen grado por las clases nobles portuguesas. Se sobrellevó durante el reinado de Felipe III pero estalló cuando el poderoso válido de Felipe IV, el Conde-Duque de Olivares (figura 13) intentó implantar la Unión de Armas, obligando a los estados de la Monarquía Española a contribuir con financiación y soldados a su defensa de forma proporcional a su riqueza y población. Parecía una cuestión razonable pero celos de sus fueros, Cataluña, Flandes, Sicilia y Nápoles se sublevaron y Portugal se sumó a la insurrección en 1640. Tantas turbulencias eran difícilmente sostenibles. Desde la perspectiva actual no se entiende bien por qué no se concentraron los esfuerzos en conservar Portugal que al fin y al cabo era vecina, que en destinar ingentes fortunas a intentar preservar territorios distantes. En 1668 Mariana de



Figura 14. Mariana de Austria



Figura 15. Tratado de Lisboa 1668

Austria (figura 14), Regente de España durante la minoría del último rey de la casa de Austria Carlos II, emuló la escena final de Alaric: *“Hasta aquí hemos llegado”* y firmó el *Tratado de Lisboa* (figura 15) que reconocía la independencia de Portugal y ponía fin a

esta transitoria unión. La verdadera oportunidad estuvo en Isabel de Aragón y Manuel I. Una hemorragia del alumbramiento irrumpió en la historia y puso una línea divisoria en la península que los accidentes geográficos, caso de los Pirineos o el estrecho, no habían fraguado.

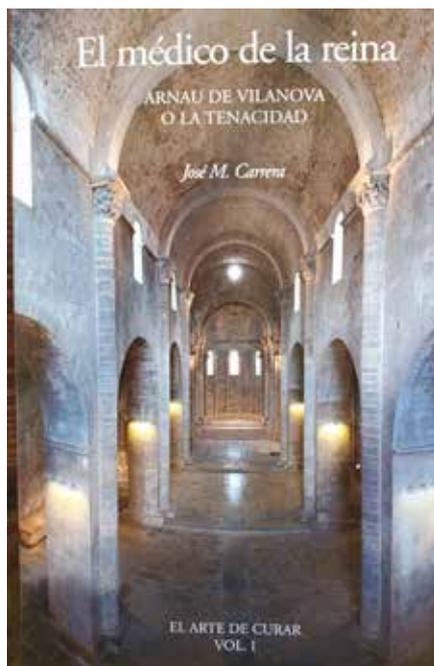
JM Bajo Arenas
Catedrático Obstetricia y Ginecología
Universidad Autónoma de Madrid

LIBROS

**EL MÉDICO DE LA REINA, Arnau de Vilanova o la tenacidad,
José M. Carrera
Editorial Laetoli SL
Pamplona 2020**

No es lo mismo un viejo amigo que un amigo viejo. José M. Carrera, pertenece a la primera categoría porque a él no ha llegado la vejez concebida en su vertiente decadente y más allá de la obstetricia continua con actividades siempre sorprendentes y apasionantes. “El médico de la reina” es su último libro, en el que describe de forma amena e ilustrada la vida de Arnau de Vilanova a través de los escritos de su ayudante discípulo y admirador Gunderic de Villafranca, Sería más apropiado llamarlo Gunderic de Carrera Maciá ya que en el proscenio de su cerebro, se vislumbra el pensamiento y la sapiencia de su creador. La reina no es otra que Blanca de Anjou, esposa de Jaime II, rey de Aragón y a la que Arnau atendió en sus embarazos y partos. Aun explicando profusamente los saberes obstétricos de la época, no es un libro médico sino humanístico que se introduce en la historia de Aragón y Europa de finales de siglo XIII e inicios del XIV. Presentes siempre la vida y la muerte (la increíble historia de la concepción de Jaime I el conquistador), la novela, está trufada de historias asombrosas: conquistas, (Roger de Flor y sus valientes incursiones con los almogávares), de sangre (la venganza catalana), de hogueras (el cruel e injusto destino de los templarios), de pontífices buenos y malos (la poca afección del protagonista hacia los papas franceses Clementes IV y V) de conspiraciones y atentados, de ignominias y grandezas.... Resultarán amables al lector y nos muestran el manantial de erudición del autor conformando un relato muy recomendable para ocio y para los que aspiren a un mejor conocimiento de la época.

JM Bajo Arenas





¿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
hilarion@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



REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Subscriptores habituales: dada las circunstancias actuales de confinamiento por el Covid19, pueden adquirir su décimo



Precio del décimo, a costo: 20 euros más gastos de envío en su caso

Peticiones: Teléfono 956 337786

Horario: lunes a viernes de 9 a 1,30 y tardes de 18 a 20,30 horas

Sábado de 10 a 13,30 horas

Correo electrónico: loterialaafortunadajerez@gmail.com

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15,96 mg de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoran los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Via oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). -Litiasis cálcica. -Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. -Insuficiencia hepática o biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. -Insuficiencia renal: Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. -Insuficiencia cardíaca: Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. -Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxisilva va a activarse por la parathormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. -Cálculos renales: Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. -Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. -El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. -Interferencias con pruebas analíticas: Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-desidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyen la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glicósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. -Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. -Algunos antibióticos, como **la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse a las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** Contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo** No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalemia que progresa se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobiliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poluria, poliipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **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.notificar.mec.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalemia, hipercalemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poluria, poliipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (Consultar la ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su 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. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia) **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 EUROS (PVP IVA).

BIBLIOGRAFÍA: #Para conseguir un incremento rápido de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D. *Según ficha técnica de Hidroferol® frente a otros compuestos con colecalciferol y teniendo en cuenta la posología recomendada en la mayoría de los pacientes.1. Jódar E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales. Rev Osteoporos Metab Miner. 2014;6(Supl 1):19-22. 2. Navarro-Valverde C, et al. Vitamin D3 and calcidiol are not equivalent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:205-8. 3. Ministerio de Sanidad. Nomenclador de Facturación de Febrero-2018. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclador.do>. Acceso: 02/2018.

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 (atipias 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)	Incidenia 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)	Incidenia 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)	Incidenia 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 cardiacos o diuréticos (ver sección 4.5), en el caso de hiperfosfatemia 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 Rovi 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 multivitámicos 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 furoídicos 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 del digitalis u otros glucosidos cardiacos 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, hidantoina, 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 hiperfosfatemia. 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 supravulvar 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.notificam.es. **4.9. Sobredosis.** Una sobredosis puede dar lugar a una hipervitaminosis, hipercalcemia e hiperfosfatemia. 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 cardiacas. 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 cardiacos. 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 autocrina/paracrina 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-hidroxi 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 niño 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: celofosfo 80 (lactosa monohidrato y celulosa polvo) (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: Opady II Amarillo 85F 32659, formado por: alcohol polivinílico (E-1203), dióxido de titanio (E-171), macropol., 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 trombótico 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, periodo 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 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 Trastornos vasculares Trastornos gastrointestinales	Alteraciones de la libido Cambios de humor Dolor de cabeza	Infección vaginal Leiomioma uterino Anemia Hipersensibilidad Trastornos del apetito Hipercalcemia Síntomas de ansiedad Depresión Trastorno depresivo Mareos	Intolerancia a las lentes de contacto
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Trastornos renales y urinarios	Acné	Alopecia Hipohidrosis Furunculosis Seboresia Prurito Dermatitis	Poliuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Molestias en el pecho Metrorragia Hemorragia vaginal Dismenorrea Menstruación irregular	Amenorrea Trastornos menstruales Dolor pélvico Quiste ovárico Sequedad vulvovaginal Secreción vaginal Fatiga Edema periférico	Quiste en el pecho Displasia cervical Galactorrea Prurito vulvovaginal

(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 Periodo 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

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.