

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Abril 2020

Año MMXX

MONOGRÁFICO CORONAVIRUS EN
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA





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:
Ignacio Zapardiel.
Unidad Ginecología Oncologica.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo Castellana 261.
28046. 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

Zapardiel Gutiérrez, I

Mendoza, N

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano Tórtola, J.J

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, 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.
Marcos, M.
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.
Trojano Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zamarriego Crespo, J.



SUMARIO

AÑO MMXX ♦ MONOGRÁFICO CORONAVIRUS EN OBSTETRICIA
Y GINECOLOGÍA. ABRIL 2020

PRESENTACIÓN	6
RECOMENDACIONES SOBRE CIRUGÍA GINECOLOGICA MINIMAMENTE INVASIVA	7
CORANOVIRUS EMBARAZO Y FETO	11
CONSEJOS PARA PROFESIONALES SALUD OBSTETRICA	14
ASESORAMIENTO PARA ATENCIÓN A GESTANTES CON CONFIRMACIÓN COVID-19	17
VITAMINA D PARA PREVENIR INFECCIONES AGUDAS DEL TRACTO RESPIRATORIO REVISION SISTEMATICA Y METAANÁLISIS	25
TRIBUNAS	
LECCIONES APRENDIDAS E INCOGNITAS EMERGIDAS	47
ET PESTILENCIA REDIIIT AD ORBEN	53



CONTENTS

MMXX YEARS ♦ MONOGRAPH CORONAVIRUS IN OBSTETRICS
AND GYNECOLOGY. APRIL 2020

PRESENTATION	6
RECOMMENDATIONS ON MINIMALLY INVASIVE GYNECOLOGICAL SURGERY	7
CORANOVIRUS PREGNANCY AND FETUS	11
TIP FOR PROFESSIONALS OBSTETRICAL HEALTH	14
ADVICE TO CARE FOR PREGNANTS WITH CONFIRMATION COVID-19	17
VITAMIN D TO PREVENT ACUTE RESPIRATORY TRACT INFECTIONS SYSTEMATIC REVIEW AND METAANALYSIS	25
TRIBUNES	
LESSONS LEARNED AND UNEXPECTED EMERGED	47
ET PESTILENCE REDIIT AD ORBEN	53

PRESENTACIÓN

Corren tiempos especiales, difíciles, marcados por la devastadora acción de un virus con el que pocos contaban. Como quiera que afecta a la salud, los profesionales sanitarios están siendo la fundamental fuerza de choque y a la que corresponde en primera instancia el tratamiento con los medios que se dispongan en cada país. Con relativa celeridad, procede la instauración de protocolos de actuación, ensayos clínicos con nuevos fármacos contra el virus, la investigación de una vacuna que lo combata de forma más contundente y mantenida. En este escenario es fundamental la comunicación científica y el intercambio de conocimientos. La mayoría de las revistas médicas internacionales más prestigiosas han dado ejemplo permitiendo el libre acceso a sus publicaciones. Nosotros hemos preparado este número extraordinario con información más específica de nuestra especialidad esperando superemos pronto esta crisis y deseándoos que gocéis de buena salud y atraveséis el temporal salvos.

COMITÉ CIENTÍFICO

Declaración conjunta sobre cirugía ginecológica mínimamente invasiva durante la pandemia de COVID-19

Joint Statement on Minimally Invasive Gynecologic Surgery During the COVID-19 Pandemic

AAGL, AUGS, IGCS, SGO, SGS, CSAGE

La atención quirúrgica de los pacientes ginecológicos durante la pandemia de COVID-19 presenta numerosos desafíos no solo con respecto a la seguridad del paciente y la comunidad, sino también la de los médicos y el personal del quirófano. La orientación sobre la cirugía ginecológica mínimamente invasiva es un tema en rápida evolución, y la información presentada a continuación está sujeta a cambios a medida que se disponga de nuevos datos.

URGENCIA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La AAGL, junto con muchas otras sociedades de profesionales de la salud quirúrgica y de la mujer, apoya la suspensión de la atención quirúrgica no esencial durante las fases inmediatas de la pandemia de COVID-19. Consulte la declaración conjunta de AAGL sobre cirugías electivas con fecha 16 de marzo de 2020 (1).

Además, dependiendo del grado de urgencia, los pacientes positivos para COVID-19 pueden ser mejor atendidos retrasando los procedimientos quirúrgicos hasta que se resuelva su infección. Sin embargo, en algunos casos, la atención quirúrgica ginecológica puede considerarse esencial y no puede retrasarse. Hemos esbozado información de seguridad importante a tener en cuenta al realizar una cirugía ginecológica durante este tiempo.

EVALUACIÓN UNIVERSAL

El estado de COVID-19 de cada paciente debe evaluarse mediante un examen preoperatorio el día de la cirugía, incluidos los antecedentes, el examen físico y el cuestionario del paciente sobre los síntomas relacionados con el virus (ver Apéndice 1) y las exposiciones que ha tenido a él.

Las pruebas COVID-19 deben realizarse para pacientes sintomáticos y en riesgo antes de la cirugía. A medida que las pruebas se vuelven más rápidas y fácilmente disponibles, se pueden recomendar pruebas universales para COVID-19.

Deben hacerse consideraciones basadas en la prevalencia de la enfermedad a nivel local para las interpretaciones de los resultados de las pruebas debido al riesgo de resultados falsos negativos al inicio de la enfermedad. Los pacientes con un estado desconocido de COVID-19 pueden considerarse "positivos hasta que se demuestre lo contrario" en términos de movilizar el equipo de protección adecuado para los trabajadores de la salud. Profesionales sanitarios en algunas áreas del mundo afectadas al comienzo de la pandemia mundial han abogado por una evaluación adicional de imágenes (tomografía computarizada (TC) del tórax) antes de cualquier procedimiento quirúrgico debido a la sugerencia de una capacidad predictiva superior en la enfermedad temprana (2).

EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL (PPE) PARA EL PERSONAL DE LA SALA DE OPERACIONES

Los viriones COVID-19 tienen un tamaño de 50-200 nm. Las máscaras N-95 están clasificadas para filtrar, con un 95% de eficiencia, partículas que tienen un tamaño superior a 300 nm. Existe evidencia que sugiere que las máscaras quirúrgicas convencionales pueden proporcionar un nivel de protección similar al de la máscara N95 en condiciones de uso general y los profesionales deben emplear el equipo que sus respectivas instituciones consideren apropiado.

Se recomienda que cualquier persona que trabaje en el quirófano utilice EPP completo, que incluye cubiertas para zapatos, batas impermeables, máscaras quirúrgicas o N-95, protectores para la cabeza, guantes y protección para los ojos. Además, el movimiento de personal dentro y fuera de la sala de operaciones debe ser estrictamente monitorizado, con esfuerzos para limitar los descansos del personal a la mitad cuando sea posible. La participación de los estudiantes debe ser limitada e incluir solo personal esencial para el desempeño seguro de la operación a fin de evitar la exposición y preservar los recursos de EPP.

ENFOQUE QUIRÚRGICO

Existen preocupaciones potenciales con respecto a la aerosolización de partículas virales mediante el uso de dispositivos electroquirúrgicos y ultrasónicos en el momento de la cirugía, que en teoría podrían transmitirse al entorno de la sala de operaciones. Además, con la laparoscopia o laparoscopia asistida por robot, la liberación repentina de válvulas de trocar, el intercambio no hermético de instrumentos o la extracción de muestras a través de incisiones abdominales o vaginales pueden exponer al equipo de atención médica a partículas virales en aerosol. Si bien es importante reconocer estas preocupaciones, en la actualidad, siguen siendo teóricas y no se sabe el riesgo de transmisión de COVID-19 al personal de la sala de operaciones. No hay evidencia disponible de la pandemia de COVID-19, o de epidemias mundiales de influenza anteriores.

ENFOQUE LAPAROSCÓPICO Y ASISTIDO POR ROBOT PARA LA CIRUGÍA GINECOLÓGICA

Las siguientes son recomendaciones para la mejor práctica cuando se realiza la laparoscopia o laparoscopia asistida por robot (evidencia de nivel 3 basada en la opinión de expertos):

- Emplee dispositivos electroquirúrgicos y ultrasónicos de una manera que minimice la producción de nubes, con un ajuste de baja potencia y evitando largos tiempos de desecación.
- Cuando esté disponible, utilice un sistema cerrado de evacuación / filtración de humo con capacidad de filtración ultra baja de partículas de aire (ULPA)
- Además, se puede usar una succión laparoscópica para eliminar la nube quirúrgica y desinflar la cavidad abdominal; no ventile el neumoperitoneo en la habitación
- Use presión intraabdominal baja (10-12 mmHg) si es posible
- Evite la desuflación rápida o la pérdida de neumoperitoneo, particularmente en momentos de intercambio de instrumentos o extracción de muestras.
- La extracción del tejido debe realizarse con un escape mínimo de CO₂ (con un sistema cerrado de evacuación / filtración de humo o succión laparoscópica antes de la minilaparotomía, haciendo una incisión de extracción, colpotomía vaginal, etc.)
- Minimice el rociado o la diseminación de gotas de sangre / fluidos
- Minimice las fugas de CO₂ de los trócares (revise los sellos en los trócares reutilizables o use trócares desechables)

ENFOQUE VAGINAL Y LAPAROTÓMICO DE LA CIRUGÍA GINECOLÓGICA

Existen preocupaciones similares en relación con la aerosolización de partículas virales con el uso de dispositivos electroquirúrgicos de mano y la liberación de nubes directamente en el entorno de la sala de operaciones de manera incontrolada; Estas preocupaciones tampoco están probadas en relación con la transmisión de la enfermedad COVID-19. La colaboración con colegas de anestesiología y la discusión sobre la realización de procedimientos vaginales y abiertos bajo anestesia regional es apropiada para evitar los eventos de intubación y extubación que generan aerosoles.

Las consideraciones con respecto a la elección de la ruta quirúrgica incluyen patologías del paciente (tales como: obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares) que podrían provocar una mayor morbilidad por los procedimientos laparotómicos. Además, la hospitalización prolongada para la recuperación después de la laparotomía podría exponer a los pacientes a un mayor riesgo de infección nosocomial, incluido COVID-19, y podría

suponer una carga mayor para el sistema de atención médica.

Las siguientes son recomendaciones para la mejor práctica cuando se realiza un procedimiento vaginal o laparotómico (evidencia de nivel 3 basada en la opinión de expertos):

- Realizar disección y control vascular utilizando técnicas no electroquirúrgicas siempre que sea posible.
- Emplee dispositivos electroquirúrgicos y ultrasónicos de una manera que minimice la producción de nube, con un ajuste de baja potencia y evitando largos tiempos de desecación.
- Los evacuadores de humo deben usarse junto con los filtros ULPA cuando sea posible
- Utilice un dispositivo de succión para eliminar cualquier nube quirúrgica a medida que se produce
- Minimice el rociado o la diseminación de gotas de sangre / fluidos

PROCEDIMIENTOS HISTEROSCÓPICOS Y OTROS

Se desconoce el riesgo de transmisión de COVID-19 en el momento de la histeroscopia con dispositivos electroquirúrgicos bipolares y solución salina normal como medio de infusión, pero en teoría es bajo. Se recomiendan precauciones estándar para el PPE. Los riesgos relacionados con la vaporización con láser y los procedimientos de conización tampoco están definidos, y se aplican las recomendaciones anteriores sobre minimización y evacuación de la nube quirúrgica.

RESUMEN Y RECOMENDACIONES

La cirugía para pacientes ginecológicas durante la pandemia de COVID-19 debe abordarse caso por caso, teniendo en cuenta los factores a nivel del paciente y los recursos locales. Los enfoques de cirugía mínimamente invasivos y vaginales se asocian con una menor morbilidad para la paciente en muchos casos, así como con una hospitalización más corta. Los datos sobre el riesgo de exposición quirúrgica a la nube y la transmisión de COVID-19 son limitados. Existen estrategias para todos los enfoques quirúrgicos que pueden ayudar a mitigar el riesgo de exponer al personal de la sala de operaciones.

APÉNDICE

Síntomas asociados con COVID-19 según la OMS y los CDC

SÍNTOMAS COMUNES

Fiebre, tos seca, fatiga, falta de aliento

OTROS SÍNTOMAS ASOCIADOS

Dolores musculares, dolor de garganta, diarrea, náuseas/vómitos, secreción nasal, Fiebre, Tos, Falta de aliento.

BIBLIOGRAFÍA

1. AAGL – Elevating Gynecologic Surgery. Joint Society Statement on Elective Surgery during COVID-19 Pandemic. Available at: <https://www.aagl.org/news/covid-19-joint-statement-on-elective-surgeries/>. Published March 2020. Accessed March 25, 2020.
2. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26:200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642. [Epub ahead of print]
3. Chen N, Zhou M. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513.
4. 3M. 3M Infection Prevention N95 Particulate Respirators, 1860/1860S and 1870. Frequently asked questions. Available at: <http://multimedia.3m.com/mws/media/3232080/n95-particulate-respirators-1860-1860s-1870-faqs.pdf>. Published 2008. Accessed March 25, 2020.
5. Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT, et al. N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(9):824–833. doi:10.1001/jama.2019.11645

VIGANTOLETTEN[®]

STICKS

Vitamina D₃

Formato único: sticks

No necesita agua

Sabor naranja

Toma diaria

BENEFICIOS DE LA TOMA DIARIA*

- Ayuda a conseguir niveles sanguíneos más estables
- Un aporte diario permite niveles circulantes suficientes de 25(OH)D
- Se puede administrar en el embarazo
- Permite mayor constancia en tratamientos a largo plazo

La **vitamina D** contribuye al mantenimiento de los huesos en condiciones normales y al funcionamiento normal del sistema inmunitario.



MINUTOS DE SOL EN CADA STICK.

Un sobre = 1.000 UI = 25 Microgramos Vitamina D₃

*Hollis & Wagner (adjunta) en el J Clin Endocrinol Metab, December 2013, 98(12):4619-4628.

Información para profesionales sanitarios. No distribuir al consumidor. Vigantolletten es un complemento alimenticio y no debe utilizarse como sustituto de una dieta variada y equilibrada y un estilo de vida saludable. No superar la dosis diaria recomendada que se indica. Mantener fuera del alcance de los niños más pequeños. Un consumo excesivo puede producir efectos laxantes.

Coronavirus. Embarazo y feto

Coronavirus. Pregnancy and fetus

ADAPTADO DEL ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS

GENERALIDADES

El virus

El nuevo coronavirus (SARS-COV-2) es una nueva cepa COVID-19, identificado por primera vez en la ciudad de Wuhan, China. Otras infecciones por coronavirus humanos (HCoV) incluyen HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1, que generalmente causan enfermedades leves a moderadas del tracto respiratorio superior como el resfriado común, el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV).

Epidemiología

El virus parece haberse originado en la provincia de Hubei en China hacia finales de 2019. Dentro de Europa, Italia y España son los países actualmente más afectados. La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica diariamente un informe sobre la situación internacional con un cuadro de situación adicional que ilustra la información de cada país. La situación cambia continuamente.

Transmisión

La mayoría de los casos de COVID-19 en todo el mundo tienen pruebas de transmisión de persona a persona. Este virus puede aislarse fácilmente de las secreciones respiratorias, las heces y los fómites. Hay dos vías por las que se puede propagar COVID-19:

- La primera es a través del contacto directo con una persona infectada (en un radio de 2 metros), donde las secreciones respiratorias pueden entrar en los ojos, la boca, la nariz o las vías respiratorias. Este

riesgo aumenta cuanto más tiempo se permanece en contacto con una persona infectada que presenta síntomas

- La segunda vía es indirecta a través del contacto con una superficie, un objeto o la mano de una persona infectada contaminada con secreciones respiratorias y, posteriormente, el contacto con la propia boca, nariz u ojos. Se recomienda a los proveedores de servicios de salud que apliquen medidas estrictas de prevención y control de la infección (CIP), de conformidad con las directrices locales de protección de la salud.

Gestación

Las mujeres embarazadas no parecen tener más probabilidades de contraer la infección que la población en general. El embarazo en sí mismo altera el sistema inmunológico del cuerpo y la respuesta a las infecciones virales en general, y ocasionalmente puede causar síntomas más severos, que suponemos igual para el COVID-19.

- Con respecto a la transmisión vertical (transmisión de la mujer a su bebé por vía antenatal o intraparto), las nuevas pruebas que están apareciendo sugieren que la transmisión vertical es probable, aunque todavía no se ha determinado la proporción de embarazos afectados ni la importancia para el recién nacido.
- Se han publicado pruebas de la presencia de IgM para el SARS-COV-2 en el suero neonatal al nacer. Los informes de casos anteriores de China

sugirieron que no había evidencias de esto y el líquido amniótico, la sangre del cordón umbilical, las muestras de garganta de los recién nacidos, las muestras de placenta, el líquido genital y las muestras de leche materna de las madres infectadas con COVID-19 dieron resultados negativos para el virus. Todas las pruebas se basan en un número reducido de casos. La situación puede cambiar .

Sintomas en las mujeres embarazadas

- En la población en general hay cada vez más pruebas de que podría haber una cohorte de personas asintomáticas o con síntomas muy leves que son portadoras del virus, aunque se desconoce la incidencia.
- La mayoría de las gestantes sólo experimentarán síntomas leves o moderados similares a los del resfriado/gripe. La tos, la fiebre, la falta de aliento, el dolor de cabeza y la anosmia son otros síntomas relevantes.
- Se sabe desde hace tiempo que, si bien las mujeres embarazadas no son necesariamente más susceptibles a las enfermedades virales, los cambios en su sistema inmunológico durante el embarazo pueden estar asociados a síntomas más graves, especialmente hacia el final del mismo.
- Los síntomas más graves, como la neumonía y la hipoxia marcada, están ampliamente descritos con COVID-19 en las personas de edad avanzada, los inmunodeprimidos y los que padecen afecciones a largo plazo, como la diabetes, el cáncer y las enfermedades pulmonares crónicas
- Estos mismos síntomas graves podrían presentarse en las mujeres embarazadas, por lo que deben identificarse y tratarse con prontitud, aunque los riesgos absolutos son pequeños .
- Se ha informado de casos de mujeres con COVID-19 grave en el momento del parto que han necesitado ventilación y oxigenación. Una serie de casos de Nueva York de 43 mujeres que dieron positivo en la prueba de COVID-19 mostró un patrón de gravedad de la enfermedad similar al de los adultos no embarazadas: 86% leve, 9% grave y 5% crítica, aunque el tamaño de la muestra era demasiado pequeño para llegar a una conclusión definitiva y la comparación no se hizo con individuos de edad, sexo o con morbilidad coincidentes.
- El informe más reciente del Centro Nacional de Auditoría e Investigación de Cuidados Intensivos

del Reino Unido informaba de que, de los primeros 2.249 pacientes admitidos en centros de cuidados intensivos con diagnóstico de COVID-19, dos estaban embarazadas y diez lo habían estado recientemente (en las últimas seis semanas).

- Otros casos notificados de neumonía por COVID-19 en el embarazo son más leves y con buena recuperación. En el momento de la publicación, (10-4-20) todavía no se han notificado casos de muerte materna en la bibliografía publicada aunque en España si se ha comunicado mediante la prensa un caso de muerte materna y fetal tras una cesarea.
- Las respuestas individuales a la infección vírica son diferentes para las distintas mujeres embarazadas y para los distintos virus. Sin embargo, la gripe y el embarazo constituyen un comparador útil: los datos de Australia, que examinaron enfermedades críticas en el embarazo y posparto debido a la infección por el virus H1N1, se identificaron aumentos significativos de la enfermedad crítica en las últimas etapas del embarazo, en comparación con el embarazo temprano.
- Se sabe que el embarazo es un estado hipercoagulable, y las pruebas que están surgiendo sugieren que las personas admitidas en el hospital con COVID-19 también son hipercoagulables. Se deduce que la infección por COVID-19 es probable se asocie con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso materno (TEV). Es probable que la reducción de la movilidad resultante del autoaislamiento en el hogar, o de la admisión en el hospital, aumente aún más el riesgo.

Efectos sobre el feto

Actualmente no hay datos que sugieran un mayor riesgo de aborto espontáneo o de pérdida de embarazo temprano en relación con COVID-19. Los informes de embarazos precoces con SARS y MERS no demuestran una relación convincente entre la infección y el aumento del riesgo de aborto espontáneo o pérdida del segundo trimestre

-Actualmente no hay pruebas de que el virus sea teratogénico. Se ha sugerido que es probable que el virus pueda transmitirse verticalmente, aunque todavía no se ha determinado la proporción de embarazos afectados ni su importancia para el neonato^{1,2}.

- Hay informes de casos de nacimiento prematuro en mujeres con COVID-19, pero no está claro si

fue iatrogénico o si fueron espontáneos.

- El parto provocado fue la mayoría de las veces por indicaciones maternas relacionadas con la infección viral, Se han citados casos de compromiso fetal y de ruptura prematura de las membranas pero sin estar clara su relación con el virus.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4621
2. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4861
3. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020 doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
4. Chen Y, Peng H, Wang L, et al. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Frontiers in Pediatrics* 2020;8(104) doi: 10.3389/fped.2020.00104
5. Li N, Han L, Peng M, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. . Pre-print doi: 10.1101/2020.03.10.20033605
6. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51-60. doi: <http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>
7. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2002032
8. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) In: *World Health Organisation, ed., 2020.*
9. Liu Y, Chen H, Tang K, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *Journal of Infection* 2020; Online doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>
10. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *AJOG MFM*, 2020.
11. ICNARC report on COVID-19 in critical care. In: *ICNARC, ed., 2020.*
12. Liu D, Li L, Wu X, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *American Journal of Roentgenology* 2020:1-6. doi: 10.2214/AJR.20.23072
13. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020 [Available from: <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php> accessed 07 April 2020.
14. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* 2020 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>.

Consejos para los profesionales de la salud que atienden gestaciones para compartir con las mujeres embarazadas

Tips for pregnancy care professionals to share with pregnant women

ADAPTADO DEL ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS

Asesoramiento general

- Si usted está infectada con COVID-19, lo más probable es que no tenga ningún síntoma o una enfermedad leve de la que se recuperará completamente.
- Si desarrolla síntomas más graves o su recuperación se retrasa, esto puede ser un signo de que está desarrollando una infección torácica más importante que requiere una mayor atención.
- Si siente que sus síntomas están empeorando o si no mejora, se le recomienda que se ponga en contacto con su médico o con su hospital maternal.

Consejos sobre el distanciamiento social y el autoaislamiento

- Habida cuenta de la limitada información de que se dispone actualmente sobre la forma en que COVID-19 podría afectar al embarazo, sería prudente que las mujeres embarazadas se comprometieran con medidas de distanciamiento social para reducir el riesgo de infección.
- El asesoramiento incluye evitar el contacto con personas que se sabe que tienen COVID-19 o que presentan posibles síntomas
- Especial atención para las mujeres embarazadas con enfermedades importantes añadidas cardíacas (congénitas o adquiridas) o respiratorias graves (como la fibrosis quística y el asma grave) y las

que padecen enfermedades raras.

- Asesoramiento sobre sus citas o visitas urgentes a clínicas y hospitales. Si se encuentra bien en este momento y no ha tenido complicaciones en sus embarazos anteriores, espere a tener noticias de su equipo de maternidad. Si este le aconseja que acuda a una exploración o a una cita, esto se debe a que la necesidad de la cita es mayor que su riesgo de estar expuesta a COVID-19. De lo anterior se desprende que puede ser necesario reducir el número de visitas prenatales
- Si le preocupa su bienestar o el de su bebé, incluidos los movimientos, sigue siendo de vital importancia que busque asesoramiento y atención de los servicios de maternidad
- Se le pedirá que venga sola a las citas clínicas, o que venga con un solo acompañante. No traiga a sus hijos a las citas. Esto es importante para proteger al personal de maternidad, a otras mujeres y bebés, y a usted y su familia del riesgo de infección.

Reducción de la transmisión de COVID-19 en las maternidades

- La asistencia a los servicios de maternidad, en particular cuando están ubicados en hospitales, puede causar una ansiedad significativa sobre la posibilidad de contraer COVID-19. Es importante

que los servicios de maternidad hagan todo lo posible por proteger a las mujeres de contraer COVID-19 durante su atención de maternidad siguiendo rigurosamente las directrices de prevención y control de infecciones y utilizando los equipos de protección apropiados.

- Se debe prestar especial atención a la atención de las mujeres embarazadas con morbilidades añadidas. Se les debe proporcionar una mascarilla durante las visitas al hospital. Su estado debe ser claramente anotado y deben evitarse las áreas de espera compartidas; y si son admitidas deben estar en una habitación individual.

Asesoramiento general sobre la continuación de la prestación de servicios prenatales y postnatales

La situación se está moviendo actualmente muy rápidamente y es probable que sea necesario reconfigurar los servicios. En la actualidad, se recomienda lo siguiente:

- La atención prenatal y postnatal se basa en años de pruebas para mantener a las mujeres y los bebés seguros en el embarazo y el parto. Por consiguiente, la atención prenatal y postnatal debe considerarse una atención esencial y se debe alentar a las mujeres a que asistan a ella, a pesar de que se les aconseje que se comprometan a adoptar medidas de distanciamiento social.
- Se ha demostrado repetidamente que la atención de la maternidad es esencial, y los estudios han demostrado que si las mujeres no acuden a los servicios prenatales corren un mayor riesgo de muerte materna, mortinatalidad y otros resultados perinatales adversos.
- Las consultas obstétricas deberían tratar de adoptar la capacidad de teleconferencia y videoconferencia y considerar qué citas pueden realizarse a distancia.
- Para las mujeres que se autoaislan porque alguien de su hogar tiene posibles síntomas de COVID-19, las citas deben aplazarse hasta 14 días.
- Las unidades deben contar con un sistema para señalar a las mujeres que han faltado a las citas en serie,
- Es importante que se disponga de atención para garantizar el apoyo continuo a las mujeres con necesidades múltiples y complejas. Las mujeres que viven en la adversidad, como la pobreza, la falta de vivienda, el uso indebido de sustancias, la búsqueda de asilo, los malos tratos en el hogar y los problemas de salud mental seguirán necesitando el apoyo oportuno de expertos.

Dejar de fumar y controlar el monóxido de carbono en el embarazo

- Es muy probable que el tabaquismo se asocie a una enfermedad más grave en COVID-19, aunque las investigaciones disponibles en la actualidad no pueden estimar con precisión el efecto. Por lo tanto, es particularmente importante destacar la necesidad de dejar de fumar lo antes posible a todas las mujeres.
- Se debería preguntar a todas las mujeres sobre su condición de fumadoras en las citas prenatales, y remitirlas a los servicios para dejar de fumar. Se debe recomendar la terapia de sustitución de la nicotina y se debe indicar a los miembros de la familia que fuman que presten apoyo.

Bienestar mental materno

- Esta pandemia dará lugar inevitablemente a un aumento de la ansiedad en la población en general, y esto es aún más cierto en el caso de las mujeres embarazadas, ya que representa un período adicional de incertidumbre.
- Es probable que estas ansiedades giren en torno al propio COVID-19, el impacto del aislamiento social que resulta en un menor apoyo de la familia y los amigos.
- El potencial de la reducción de las finanzas del hogar, el aislamiento, la inseguridad y la imposibilidad de acceder a los sistemas de apoyo son factores de riesgo ampliamente reconocidos para la salud mental. La epidemia de coronavirus puede así mismo aumentar el riesgo de violencia doméstica.

Asesoramiento general sobre posibles modificaciones de los servicios de obstetricia durante el COVID-19

Es posible que sea necesario modificar los servicios para ayudar a las mujeres que practican medidas de distanciamiento social, reducir el riesgo de transmisión entre las mujeres, el personal y otros visitantes de la clínica/hospital y prestar atención a las mujeres que se autoaislan por un caso sospechoso/confirmado de COVID-19.

- Las unidades deben identificar las áreas en las que existen claras posibilidades de racionalización de los servicios.

Entre las posibilidades particulares se incluye la reducción de la inducción del trabajo de parto para las indicaciones que no sean estrictamente necesarias. También se debe considerar la realización de exámenes de crecimiento rutinarios.

Asesoramiento general a los servicios para el parto

- Los servicios intraparto deben prestarse de manera segura, con referencia a las necesidades mínimas de personal y la capacidad de prestar atención obstétrica, anestésica y neonatal de emergencia cuando sea necesario.
- Se debe permitir y alentar a las mujeres a que tengan un compañero de parto presente durante el trabajo de parto y el nacimiento, como mínimo, durante el trabajo de parto y el nacimiento, a menos que el nacimiento se produzca bajo anestesia general.
- Cuando una mujer se pone en contacto con la unidad de maternidad durante el trabajo de parto temprano, se le debe preguntar si ella o su pareja de nacimiento han tenido algún síntoma que pueda sugerir la presencia de COVID-19 en los 7 días anteriores. Si su pareja ha tenido síntomas en los últimos 7 días o menos, se le debe aconsejar que no asista a la unidad con ella por la necesidad de proteger al personal de maternidad y a otras mujeres y familias del riesgo de infección.
- Al acudir a la unidad de maternidad, se debe preguntar a todos los compañeros de parto si han tenido algún síntoma que pueda sugerir la presencia de COVID-19 en los siete días anteriores. Si la aparición de esos síntomas se produjo hace siete días o menos, o si siguen teniendo síntomas (aparte de la tos persistente), se les debe pedir que abandonen inmediatamente la unidad de maternidad y se aislen en su casa.

Los síntomas sobre los que se debe preguntar son: fiebre, tos persistente aguda, ronquera, secreción nasal/congestión, falta de aliento, dolor de garganta, sibilancias o estornudos.

- Se debe pedir a las parejas de los partos que no presenten síntomas de COVID-19 que permanezcan al lado de la cama de la mujer, que no caminen por la sala/hospital, y se les debe dar una orientación clara por adelantado sobre lo que se espera de ellos si acompañan a la mujer a la sala de operaciones (, para un parto o cesárea). Esto es particularmente importante dados los conocidos

desafíos de la comunicación del personal cuando se usa el EPP completo.

- Instauración de restricciones a otros visitantes,

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Li N, Han L, Peng M, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. . Pre-print doi: 10.1101/2020.03.10.20033605
2. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51-60. doi: <http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>
3. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2002032
4. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) In: *World Health Organisation*, ed., 2020.
5. Liu Y, Chen H, Tang K, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *Journal of Infection* 2020; Online doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>
6. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *AJOG MFM*, 2020.
7. ICNARC report on COVID-19 in critical care. In: *ICNARC*, ed., 2020.
8. Liu D, Li L, Wu X, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *American Journal of Roentgenology* 2020:1-6. doi: 10.2214/AJR.20.23072
9. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020 [Available from: <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php> accessed 07 April 2020.

Asesoramiento general para los servicios hospitalarios que brindan atención a mujeres embarazadas con confirmación de COVID-19

General advice for hospital services that provide care to pregnant women with confirmation of COVID-19

ADAPTADO DEL ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS

- Se debe aconsejar a las mujeres que acudan en transporte privado siempre que sea posible.
- Si se requiere una ambulancia, la mujer debe alertar a la persona que atiende la llamada de que se encuentra actualmente en autoaislamiento por posible o confirmado COVID-19.
- Se debe pedir a las mujeres que avisen a un miembro del personal de maternidad de su asistencia por teléfono, antes de entrar en el hospital.
- El personal que presta atención debe tomar precauciones con respecto al equipo de protección personal (EPP)
- En la entrada de la unidad de maternidad, las mujeres deben ser atendidas por personal que lleve el equipo de protección personal adecuado y se les debe proporcionar una mascarilla quirúrgica, la cual no debe retirarse hasta que la mujer esté aislada en una habitación adecuada.
- Las mujeres deben ser escoltadas a una habitación de aislamiento
- Las habitaciones de aislamiento deberían tener idealmente un área definida para que el personal se ponga y se quite el EPP, y facilidades de baño adecuadas. Sólo el personal esencial debe entrar en la habitación y las visitas deben ser mínimas.

Todos los artículos prescindibles sala de exploración deben ser retirados antes de la llegada de la mujer. Todas las áreas clínicas utilizadas deben limpiarse después de su uso.

Mujeres con COVID-19 no confirmado pero con síntomas que sugieren una posible infección

- Cuando las mujeres llaman por teléfono a los servicios de maternidad para pedir consejo sobre los síntomas que pueden atribuirse a COVID-19, se aconseja a los profesionales sanitarios que consideren diagnósticos diferenciales que podrían explicar la fiebre, la tos, la falta de aliento o similares, entre los que se incluyen: infección del tracto urinario, corioamnionitis, y embolia pulmonar.
- Si las mujeres acuden personalmente a las unidades de maternidad se deben pedir pruebas de detección de COVID-19

Ingresadas si cumplen los siguientes criterios:

- > Evidencia clínica/radiológica de neumonía,
- > Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA),
- > Fiebre ≥ 37.8 Y al menos una de tos persistente aguda, ronquera, secreción nasal/congestión, falta de aliento, dolor de garganta, sibilancias o estornudos.

- Se recomienda que las mujeres con fiebre aislada sean investigadas con un recuento sanguíneo completo. Si se identifica linfopenia en el recuento sanguíneo completo, se debe pedir la prueba de COVID-19. Hasta que se disponga de los resultados de las pruebas, la mujer debe ser tratada como si hubiera confirmado la presencia de COVID-19.
- La sospecha de COVID-19 no debe retrasar la administración de la terapia protocolizada para cada patología (por ejemplo, antibióticos intravenosos en mujeres con fiebre y ruptura prolongada de membranas).

Atención prenatal en mujeres con sospecha o confirmación de COVID-19, que se aíslan en su casa

Cuidado de la mujer embarazada

A las mujeres con síntomas leves o moderados de sospecha de COVID-19 se les aconseja que se aíslen en casa,

Por las mujeres que se autoaislan en casa, se aseguran de estar bien hidratadas y de poder moverse durante todo este período. Las mujeres que ya se han sometido a una trombopprofilaxis deben seguir haciéndola suministrándose heparina de bajo peso molecular a las que esté indicada.

Gestión de las citas planificadas durante el período de autoaislamiento

- Las citas de rutina para las mujeres con COVID-19 sospechoso o confirmado (exploraciones de crecimiento, prueba oral de tolerancia a la glucosa, citas prenatales) deben retrasarse hasta después del período recomendado de autoaislamiento. El asesoramiento para asistir a citas más urgentes requerirá una decisión de alto nivel sobre la urgencia y los posibles riesgos/beneficios.
- Si se considera que la atención obstétrica no puede demorarse hasta después del período de aislamiento recomendado, se deben organizar localmente medidas de prevención y control de infecciones para facilitar la atención. Las mujeres embarazadas en autoaislamiento que necesiten citas urgentes/ o monitorizaciones se citarán al final de la jornada laboral.

Si se utiliza equipo de ultrasonido, éste debe descontaminarse después de su uso de acuerdo con las indicaciones.

Las mujeres que desarrollan nuevos síntomas de COVID-19 durante el ingreso (prenatal, intraparto o postnatal)

- Se estima que el período de incubación de la COVID-19 es de 0 a 14 días (media de 5 a 6 días); por lo tanto, una mujer infectada puede presentarse inicialmente de forma asintomática, desarrollando síntomas más tarde durante un ingreso.

Los profesionales de la salud deben ser conscientes de esta posibilidad, en particular los que analizan regularmente los signos vitales de las gestantes.

- Recomendamos que las mujeres con fiebre aislada sean investigadas con un recuento sanguíneo completo. Si la linfopenia se identifica se debe hacer una prueba de COVID-19.
- La sospecha de COVID-19 no debe retrasar la administración de la terapia que se suele administrar en protocolos de patología (antibióticos intravenosos en mujeres con fiebre y ruptura prolongada de membranas).

Mujeres que acuden a la atención intraparto con sospecha o confirmación de COVID-19

Asistencia al parto

- Se debe recomendar para el parto la asistencia a una unidad de obstetricia, en la que se pueda monitorizar al bebé mediante la monitorización fetal electrónica continua (EFM).
- Una vez instalada en una sala de aislamiento, se debe realizar una evaluación materna y fetal completa que incluya evaluación de la gravedad de los síntomas de COVID-19 por parte del clínico más experimentado disponible y discusión con un equipo multidisciplinario (MDT), incluyendo un especialista en enfermedades infecciosas o en medicina general y por parte de los obstetras evaluación materna que incluya la temperatura, la frecuencia respiratoria, las saturaciones de oxígeno, confirmación del inicio del trabajo de parto, y cardiotocografía (CTG).

En dos series de casos chinos, que incluían un total de 18 mujeres embarazadas infectadas por COVID-19 y 19 bebés (un conjunto de gemelos), se notificaron ocho casos de compromiso fetal.

- Si se confirma el parto, lo ideal es que los cuidados en el parto continúen en la misma sala de aislamiento.
- Se debe procurar reducir al mínimo el número de

miembros del personal que entran en la sala . Se debe pedir a los compañeros de parto asintomáticos que se laven las manos con frecuencia. Si son sintomáticos, los compañeros de parto deben permanecer aislados y no asistir a la unidad.

- Las observaciones y la evaluación de la madre deben continuar según la práctica habitual, con la adición de saturación de oxígeno cada hora o procurar mantener la saturación de oxígeno en más del 94%,
- La recomendación actual es que se realice una monitorización fetal electrónica continua durante el trabajo de parto.
- Actualmente no hay pruebas que favorezcan un modo de parto sobre otro y, por lo tanto, el modo de parto debe discutirse con la mujer, teniendo en cuenta sus preferencias y cualquier indicación obstétrica para la intervención. La modalidad de parto no debe verse influida por la presencia de COVID-19, a menos que la condición respiratoria de la mujer exija una intervención urgente para el parto.
- En la actualidad, en los casos en que se han realizado pruebas de detección de COVID-19 en las secreciones vaginales, los resultados han sido negativos.
- Se debe evitar el uso de bañeras de parto en el hospital en los casos sospechosos o confirmados, dado el riesgo de infección a través de las heces.
- No hay pruebas de que la analgesia o anestesia epidural o espinal esté contraindicada en presencia de coronavirus. Por consiguiente, la analgesia epidural debe recomendarse durante el trabajo de parto a las mujeres con sospecha o confirmación de COVID-19 para reducir al mínimo la necesidad de anestesia general si se requiere una intervención urgente para el parto.
- No hay pruebas de que el uso de óxido nítrico sea perjudicial pero debe ser usado con un filtro microbiológico de un solo paciente.
- En caso de que los síntomas de la mujer empeoren, haga una evaluación individual de los riesgos y beneficios de continuar el trabajo de parto en comparación con el procedimiento de cesárea de emergencia que puede ayudar a recuperar a la parturienta.
- Se debe discutir y tomar una decisión individualizada e informada con respecto a acortar la duración de la segunda etapa del trabajo de parto con un parto instrumental electivo en una mujer sintomática que se está agotando o que está hipóxica.
- El equipo de neonatos debe ser avisado con

suficiente antelación en el momento del nacimiento, para que puedan asistir y ponerse el EPP antes de entrar en el paritorio.

- Dada la falta de pruebas que demuestren lo contrario, se sigue recomendando el pinzamiento tardío del cordón después del nacimiento, siempre que no haya otras contraindicaciones. El bebé puede limpiarse y secarse con normalidad, mientras el cordón esté todavía intacto.
- Después del nacimiento, se debe evaluar el riesgo de TEV y administrar la primera dosis de HBPM lo antes posible después del parto, siempre que no haya hemorragia posparto y no se haya utilizado analgesia regional . En los casos en que se ha utilizado analgesia regional, la HBPM puede administrarse cuatro horas después de la última inyección en la columna vertebral o de la retirada del catéter epidural

Parto por cesárea electiva (planificada)

- Cuando las mujeres con COVID-19 sospechoso o confirmado tienen citas programadas para cuidados preoperatorios y parto por cesárea electiva, se debe hacer una evaluación individual para determinar si es seguro retrasar la cita para minimizar el riesgo de transmisión infecciosa a otras mujeres, a los trabajadores de la salud y, en el período postnatal, a su bebé.
- El manejo obstétrico del parto por cesárea electiva debe ser conforme a la práctica habitual.
- Inducción planificada del parto
- Se debe hacer una evaluación individual con respecto a la urgencia de la inducción planificada. Si la inducción del parto no puede retrasarse con seguridad, las parturientas con infección o sospecha deben ser admitidas en una habitación de aislamiento; en la que idealmente deben ser atendidas durante toda su estancia en el hospital.

Las consideraciones particulares para las mujeres parturientas infectadas

- Observaciones cada hora, incluida la frecuencia respiratoria, buscando el número y las tendencias.
- Las mujeres jóvenes en forma pueden compensar el deterioro de la función respiratoria y son capaces de mantener una saturación normal de oxígeno antes que se descompensen repentinamente
- Los signos de descompensación incluyen un aumento en los requerimientos de oxígeno o $FiO_2 > 40\%$, una frecuencia respiratoria superior a 30, reducción de la producción de orina, o somnolencia, incluso si las saturaciones son normales.

- Programar el oxígeno para mantener las saturaciones >94%.
- Se deben realizar investigaciones radiográficas protocolizadas como en el caso de cualquier adulto. Incluye radiografía de tórax y tomografía computarizada (CT) de tórax. Las imágenes torácicas, especialmente la TAC de tórax, son esenciales para la evaluación del paciente enfermo con COVID-19 y deben realizarse cuando esté indicado, y no retrasarse debido a preocupaciones fetales. El blindaje abdominal puede utilizarse para proteger al feto según los protocolos normales.
- Considerar la posibilidad de realizar investigaciones adicionales para descartar diagnósticos diferenciales, por ejemplo, ECG, CTPA según corresponda, ecocardiograma. No asuma que toda la pirexia se debe a la COVID-19 y realice también una exploración completa de la sepsis.
- Considere la posibilidad de una infección bacteriana si el recuento de glóbulos blancos aumenta (los linfocitos suelen ser normales o bajos con COVID-19) y comience a indicar antibióticos.
- Tenga cuidado con el manejo de fluidos por vía intravenosa. Pruebe con bolos en volúmenes de 250-500mls y luego evalúe si hay sobrecarga de fluidos antes de proceder a una mayor administración de fluidos.
- Todas las mujeres embarazadas admitidas con infección por COVID-19 (o con sospecha de infección por COVID-19) deben recibir HBPM profiláctica, a menos que se espere el nacimiento dentro de las 12 horas (por ejemplo, para una mujer con requerimientos de oxígeno en aumento).¹⁵
- Cuando las mujeres con complicaciones de COVID-19 están bajo el cuidado de otros equipos, como intensivistas o médicos de agudos, el régimen de dosificación apropiado de HBPM debe ser consensuado.
- Se debe considerar el diagnóstico de EP en mujeres con dolor torácico, empeoramiento de la hipoxia (particularmente si hay un aumento repentino de los requerimientos de oxígeno) o en mujeres cuya disnea persiste o empeora después de la recuperación esperada de COVID-19.
- Es necesario estabilizar a la madre antes del parto, ésta es la prioridad, como lo es en otras emergencias obstétricas como la preeclampsia grave.
- No hay pruebas que sugieran que los esteroides para la maduración pulmonar del feto, cuando normalmente se ofrecerían, causen algún daño en el contexto de COVID-19. Por lo tanto, los esteroides deben administrarse cuando se indiquen según la práctica habitual.
- Hay algunos informes que indican que incluso después de un período de mejora puede haber un rápido deterioro. Tras la mejora del estado de una mujer, considere la posibilidad de un período de observación continuo, cuando sea posible, durante otras 24 a 48 horas. Cuando le den de alta, aconseje a la mujer que regrese inmediatamente si se siente más enferma.
- En lo que respecta a la modalidad de parto, se debe tomar una decisión individualizada. Actualmente no existen contraindicaciones obstétricas manifiestas para ningún método para la modalidad de parto, salvo el parto en el agua (véase más arriba). El parto por cesárea debe realizarse si está indicado en función del estado de la madre y el feto, como en la práctica normal.
- Dada la asociación de COVID-19 con el síndrome de dificultad respiratoria aguda, las mujeres con síntomas moderados a graves de COVID-19 deben ser vigiladas utilizando gráficos de entrada/salida de fluidos cada hora. Los esfuerzos deben dirigirse a lograr un equilibrio de fluidos neutros en el trabajo de parto, a fin de evitar el riesgo de sobrecarga de fluidos.

Atención postnatal

Cuidados neonatales

- Hay datos limitados para guiar el cuidado postnatal de los bebés de las mujeres que dieron positivo en la prueba de COVID-19 en el tercer trimestre del embarazo. La literatura china aconseja aislar por separado a la mujer infectada y a su bebé durante 14 días. Sin embargo, la separación preventiva rutinaria de una mujer y un bebé sano no debe realizarse a la ligera, dados los posibles efectos perjudiciales para la alimentación y el vínculo afectivo. Dada la limitada evidencia actual, aconsejamos que las mujeres y los bebés sanos, que de otra forma no requerirían cuidados neonatales, se mantengan juntos en el período inmediatamente posterior al parto.

Alimentación de los bebés

Es tranquilizador que en seis casos chinos, la leche materna haya dado negativo en la prueba de COVID-19; sin embargo, dado el pequeño número de casos, esta prueba debe interpretarse con cautela. El principal riesgo de la lactancia materna es el contacto estrecho entre el bebé y la mujer, que probablemente comparta las gotas infecciosas. A la luz de las pruebas actuales, aconsejamos que los beneficios de la lactancia materna superen cualquier riesgo potencial de transmisión del virus a través de la leche materna.

Se deben tomar las siguientes precauciones para limitar la propagación del virus al bebé:

- Lávese las manos antes de tocar al bebé, el extractor de leche materna o los biberones.
- Evite toser o estornudar sobre el bebé mientras lo alimenta.
- Considere la posibilidad de utilizar una mascarilla quirúrgica resistente a los fluidos, si la hay, mientras alimenta o cuida al bebé.
- Cuando se utilice un extractor de leche materna, siga las recomendaciones para la limpieza del extractor después de cada uso.
- Considere la posibilidad de pedirle a alguien que esté bien que alimente al bebé. Para los bebés alimentados con biberón con fórmula o leche extraída, se recomienda el cumplimiento estricto de las pautas de esterilización. Cuando las mujeres se extraen leche en el hospital, se debe usar un extractor de leche específico para ella

Asesoramiento general para el quirófano de obstetricia y ginecología de emergencia

- Los procedimientos obstétricos electivos/planificados (por ejemplo, el cerclaje cervical o la cesárea) deben programarse al final de la lista de operaciones.
- Los procedimientos no electivos o de emergencia deben llevarse a cabo en un segundo quirófano de obstetricia, cuando se disponga de él, dejando tiempo para una limpieza completa del quirófano postoperatorio.
- El número de personal en el quirófano debe ser mínimo y todos deben llevar el equipo de protección personal adecuado.
- Todo el personal (incluido el de maternidad, neonatal y doméstico) debería haber recibido capacitación en el uso de los EPP, de modo que se

disponga de salas de emergencia las 24 horas del día y se reduzcan los posibles retrasos.

- Los departamentos deberían considerar la posibilidad de realizar ejercicios de simulación en seco para preparar al personal, fomentar la confianza e identificar las áreas de interés para preparar los traslados de emergencia al quirófano.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4621
2. Zeng H, Xu C, Fan J, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. *JAMA* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4861
3. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020 doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
4. Li N, Han L, Peng M, et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. . Pre-print doi: 10.1101/2020.03.10.20033605
5. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020;9(1):51-60. doi: <http://dx.doi.org/10.21037/tp.2020.02.06>
6. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2002032
7. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) In: *World Health Organisation, ed., 2020.*
8. Liu Y, Chen H, Tang K, et al. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. *Journal of Infection* 2020; Online doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.028>
9. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *AJOG MFM*, 2020.
10. ICNARC report on COVID-19 in critical care. In: *ICNARC, ed., 2020.*

11. Liu D, Li L, Wu X, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *American Journal of Roentgenology* 2020;1-6. doi: 10.2214/AJR.20.23072
12. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. 2020 [Available from: <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php> accessed 07 April 2020.
13. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM* 2020 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107>
14. COVID-19: guidance on social distancing and for vulnerable people 2020 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-on-social-distancing-and-for-vulnerable-people> accessed 17 March 2020.
15. Stay at home: guidance for households with possible coronavirus (COVID-19) infection 2020 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-stay-at-home-guidance/stay-at-home-guidance-for-households-with-possible-coronavirus-covid-19-infection> accessed 17 March 2020.
16. Major new measures to protect people at highest risk from coronavirus 2020 [Available from: <https://www.gov.uk/government/news/major-new-measures-to-protect-people-at-highest-risk-from-coronavirus> accessed 26 March 2020.
17. Fraser E. Impact of COVID-19 Pandemic on Violence against Women and Girls. In: *Development UAftDoI*, ed., 2020.
18. COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases 2020 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-initial-investigation-of-possible-cases/investigation-and-initial-clinical-management-of-possible-cases-of-wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection> accessed 05 March 2020.
19. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tobacco Induced Diseases* 2020;18(March) doi: 10.18332/tid/119324
20. COVID-19: Infection, prevention and control guidance 2020 [Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infection-prevention-and-control/wuhan-novel-coronavirus-wn-cov-infection-prevention-and-control-guidance> accessed 05 January 2020.
21. Coronavirus disease 2019 (covid-19) Situation Report – 29. 2020 [Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200219-sitrep-30-covid-19.pdf?sfvrsn=6e50645_2 accessed 08 March 2020.
22. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected 2020 [Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) accessed 05 March 2020.
23. COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. In: *Excellence TNIfHaC*, ed., 2020.
24. Li X, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol* 2020(4):1-7. doi: 10.2214/AJR.20.22954
25. Zhao W, Zhong Z, Xie X, et al. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* (3):1-6. doi: 10.2214/AJR.20.22976.
26. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 doi: 10.1148/radiol.20200642.
27. Preterm labour and birth. In: *National Institute for Health and Care Excellence*, ed, 2019.
28. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-

506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
29. Royal College of Paediatrics and Child Health. COVID-19 - Guidance for Paediatric Services. 2020.
30. Swartz D, Graham A. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. *Viruses* 2020:1-16.
31. Alserehi H,Wali G,Alshukairi A, et al. Impact of Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS - CoV) on pregnancy and perinatal outcome. *BMC Infect Dis* 2016:1-4. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1437-y>

Intrarosa®

6,5mg Óvulos PRASTERONA

INNOVACIÓN
ATROFIA VAGINAL

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



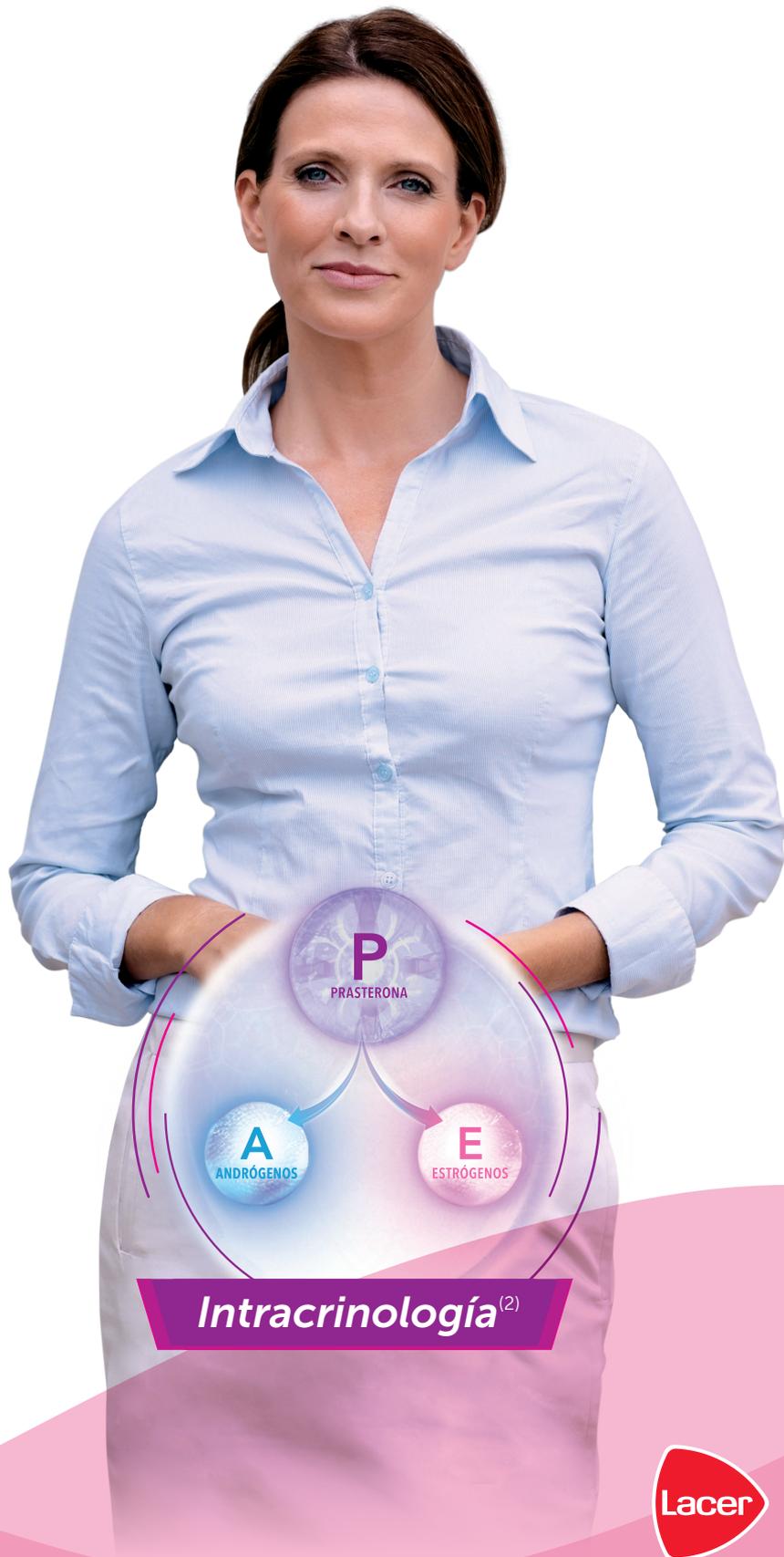
Mejora la sintomatología ⁽⁷⁻⁹⁾

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

Suplementos de vitamina D para prevenir infecciones agudas del tracto respiratorio: revisión sistemática y metaanálisis de datos de participantes individuales

Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data

Adrian R Martineau^{1,2}, David A Jolliffe¹, Richard L Hooper¹, Lauren Greenberg¹, John F Aloia³, Peter Bergman⁴, Gal Dubnov-Raz⁵, Susanna Esposito⁶, Davaasambuu Ganmaa⁷, Adit A Ginde⁸, Emma C Goodall⁹, Cameron C Grant¹⁰, Christopher J Griffiths^{1,2,11}, Wim Janssens¹², Ilkka Laaksi¹³, Semira Manaseki-Holland¹⁴, David Mauger¹⁵, David R Murdoch¹⁶, Rachel Neale¹⁷, Judy R Rees¹⁸, Steve Simpson Jr¹⁹, Iwona Stelmach²⁰, Geeta Trilok Kumar²¹, Mitsuyoshi Urashima²², Carlos A Camargo Jr²³

ADAPTADO DEL BRITISH MEDICAL JOURNAL

1 Centro de Atención Primaria y Salud Pública, Instituto Blizard, Barts y The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Londres E1 2AB, Reino Unido.

2 Asthma UK Centre for Applied Research, Blizard Institute, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido.

3 Bone Mineral Research Center, Winthrop University Hospital, Mineola, NY, EE. UU.

4 Departamento de Medicina de Laboratorio, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia.

5 Clínica del Departamento de Ejercicio, Estilo de Vida y Nutrición, Hospital de Niños Edmond y Lily Safra, Tel Hashomer, Israel

6 Unidad de cuidados intensivos pediátricos, Fondazione IRCCS Ca 'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Milán, Italia

7 Departamento de Nutrición, Harvard School of Public Health, Boston, MA, EE. UU.

8 Departamento de Medicina de Emergencia, Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado, Aurora, CO, EE. UU.

9 Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Universidad McMaster, Hamilton, Ontario, Canadá.

10 Departamento de Pediatría: Salud de Niños y Jóvenes, Facultad de Ciencias Médicas y de la Salud, Universidad de Auckland, Auckland, Nueva Zelanda.

11 Centro MRC y Asma del Reino Unido en Mecanismos Alérgicos del Asma, Instituto Blizard, Universidad Queen Mary de Londres, Londres, Reino Unido.

12 Universitair ziekenhuis Leuven, Lovaina, Bélgica

13 Escuela de Salud Pública de Tampere, Universidad de Tampere, Tampere, Finlandia

14 Departamento de Salud Pública, Epidemiología y Bioestadística, Instituto de Ciencias de la Salud Aplicada, Facultad de Ciencias Médicas y Odontológicas, Universidad de Birmingham, Birmingham, Reino Unido.

15 Departamento de Estadística, The Pennsylvania State University, Hershey, PA, EE. UU.

16 Departamento de Patología, Universidad de Otago, Christchurch, Nueva Zelanda

17 QIMR Berghofer Medical Research Institute, Queensland, Australia

18 Departamento de Epidemiología, Geisel School of Medicine en Dartmouth, Lebanon, NH, EE. UU.

19 Instituto Menzies de Investigación Médica, Universidad de Tasmania, Hobart, Australia.

20 Departamento de Pediatría y Alergia, Universidad de Medicina de Lodz, Lodz, Polonia.

21 Instituto de Economía Doméstica, Universidad de Delhi, Nueva Delhi, India.

22 División de Epidemiología Molecular, Escuela de Medicina de la Universidad Jikei, Tokio, Japón

23 Departamento de Medicina de Emergencia, Hospital General de Massachusetts, Harvard Medical School, Boston, MA, EE. UU.

ABSTRACT

Objetivos: Evaluar el efecto general de los suplementos de vitamina D sobre el riesgo de infección aguda del tracto respiratorio e identificar los factores que modifican este efecto.

Diseño: Revisión sistemática y metanálisis de datos de participantes individuales (DPI) de ensayos controlados aleatorios.

Fuentes de datos: Medline, Embase, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, Web of Science,

ClinicalTrials.gov, y el registro de Número de Ensayos Controlados Aleatorizados Estándar Internacional desde el inicio hasta diciembre de 2015.

Criterios de elegibilidad: para la selección de estudios Los ensayos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo de la suplementación con vitamina D 3 o vitamina D 2 de cualquier duración fueron elegibles para su inclusión si habían sido aprobados por un comité de ética de investigación y si los datos sobre la incidencia de infección aguda del tracto respiratorio fueron recolectados prospectivamente y especificados previamente como un resultado de eficacia.

Resultados: Se identificaron 25 ensayos controlados aleatorios elegibles (un total de 11 321 participantes, con edades de 0 a 95 años). Se obtuvieron DPI para 10 933 (96,6%) participantes. La suplementación con vitamina D redujo el riesgo de infección aguda del tracto respiratorio entre todos los participantes (odds ratio ajustado 0.88, intervalo de confianza del 95% 0.81 a 0.96; P para heterogeneidad <0.001). En el análisis de subgrupos, se observaron efectos protectores en aquellos que recibieron vitamina D diaria o semanalmente sin dosis de bolo adicionales (odds ratio ajustado 0.81, 0.72 a 0.91) pero no en aquellos que recibieron una o más dosis de bolo (odds ratio ajustado 0.97, 0.86 a 1.10; P para interacción = 0.05). Entre los que recibieron vitamina D diaria o semanalmente, los efectos protectores fueron más fuertes en aquellos con niveles basales de 25-hidroxivitamina D <25 nmol / L (odds ratio ajustado 0.30, 0.17 a 0.53) que en aquellos con niveles basales de 25-hidroxivitamina D ≥25 nmol / L (odds ratio ajustado 0.75, 0.60 a 0.95; P para interacción = 0.006). La vitamina D no influyó en la proporción de participantes que experimentaron al menos un evento adverso grave (odds ratio ajustado 0,98, 0,80 a 1,20, P = 0,83). El conjunto de pruebas que contribuyen a estos análisis se evaluó como de alta calidad.

Conclusiones: La suplementación con vitamina D fue segura y protegió contra la infección aguda del tracto respiratorio en general. Los pacientes que eran muy deficientes en vitamina D y aquellos que no recibían dosis en bolo experimentaron el mayor beneficio.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones agudas del tracto respiratorio son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y son responsables del 10% de las visitas ambulatorias y de urgencias en los EE. UU.¹ y un estimado de 2,65 millones de muertes en todo el mundo en 2013.² Los estudios de observación informan

asociaciones independientes consistentes entre las bajas concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (el principal metabolito circulante de la vitamina D) y susceptibilidad a la infección aguda del tracto respiratorio.^{3,4} 25-hidroxivitamina D apoya la inducción de péptidos antimicrobianos en respuesta a estímulos virales y bacterianos,^{5,6,7} sugiriendo un mecanismo potencial por el cual la protección inducible por vitamina D contra patógenos respiratorios podría estar mediada. También se ha informado que los metabolitos de la vitamina D inducen otros mecanismos efectores antimicrobianos innatos, incluida la inducción de autofagia y la síntesis de intermedios reactivos de nitrógeno e intermedios reactivos de oxígeno.⁸ Estos datos epidemiológicos e in vitro han llevado a numerosos ensayos controlados aleatorios para determinar si la suplementación con vitamina D puede disminuir el riesgo de infección aguda del tracto respiratorio. Hasta la fecha, se han realizado un total de cinco metanálisis de datos agregados que incorporan datos de hasta 15 ensayos primarios, de los cuales dos informan efectos protectores estadísticamente significativos^{9,10} y tres no informan efectos estadísticamente significativos. 11 12 13 Todos menos uno de estos metanálisis de datos agregados 11 informaron una heterogeneidad de efecto estadísticamente significativa entre los ensayos primarios.

Esta heterogeneidad podría haber surgido como resultado de la variación en las características de los participantes y los regímenes de dosificación entre los ensayos, cualquiera de los cuales puede modificar los efectos de la suplementación con vitamina D sobre la inmunidad a los patógenos respiratorios.¹⁴ Se ha informado que las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que tienen un estado basal de vitamina D más bajo obtienen un mayor beneficio clínico de la suplementación que aquellas con un estado basal más alto,^{15,16} y se ha informado que las características de los participantes, como la edad y el índice de masa corporal, modifican los 25 -hidroxivitamina D respuesta a la suplementación con vitamina D.^{17,18} El tratamiento con grandes bolos de vitamina D se ha asociado con una eficacia reducida para los efectos no clásicos,⁹ y en algunos casos un mayor riesgo de resultados adversos.¹⁹ Si bien los factores a nivel de estudio son susceptibles de exploración a través del metanálisis de datos agregados de los datos publicados, los modificadores de efectos potenciales que operan a nivel individual, como el estado basal de vitamina D, solo pueden explorarse utilizando el metanálisis de datos de participantes individuales (IPD). Esto se debe a que los subgrupos no se desglosan

de manera consistente en los informes de los ensayos, y los ajustes por posibles factores de confusión no pueden aplicarse de manera similar en todos los ensayos.²⁰ Para identificar los factores que podrían explicar la heterogeneidad observada de los resultados de los ensayos controlados aleatorios, realizamos un metanálisis de DPI basado en los 25 ensayos controlados aleatorios de suplementos de vitamina D para la prevención de la infección aguda del tracto respiratorio que se completaron hasta finales de diciembre 2015.

MÉTODOS

Protocolo y registro

Los métodos se especificaron previamente en un protocolo que se registró en el Registro Prospectivo Internacional PROSPERO de Revisiones Sistemáticas. La aprobación de un comité de ética de investigación para llevar a cabo este metanálisis no fue necesaria en el Reino Unido; Camargo et al²¹ (el comité de revisión de ética del Ministerio de Salud de Mongolia), Murdoch et al²² (Comité de Ética de Salud del Sur y Discapacidad, referencia URB / 09) solicitaron permiso ético local para contribuir con IPD desidentificada de los ensayos primarios./10/050/AM02), Rees et al²³ (Comité para la Protección de Sujetos Humanos, Dartmouth College, EE. UU.; Protocolo no 24381), Tachimoto et al²⁴ (comité de ética de la Facultad de medicina de la Universidad de Jikei, referencia 26-333: 7839), Tran et al²⁵ (comité de ética de investigación humana del QIMR Berghofer Medical Research Institute, P1570) y Urashima et al^{26,27} (comité de ética de la Universidad Jikei Facultad de Medicina, referencia 26-333: 7839).

Participación del paciente y del público.

Dos representantes de pacientes y de participación pública participaron en el desarrollo de las preguntas de investigación y la elección de las medidas de resultado especificadas en el protocolo del estudio. No participaron en el reclutamiento de pacientes, ya que este es un metanálisis de estudios completados. Los datos relacionados con la carga de la intervención sobre la calidad de vida y la salud de los participantes no se analizaron meta. Cuando sea posible, los resultados de esta revisión sistemática y metanálisis se difundirán a los participantes individuales a través de los investigadores principales de cada ensayo.

Criterio de elegibilidad

Los ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de la suplementación con vitamina D 3 o vitamina D 2 de cualquier duración fueron elegibles para su inclusión si habían sido aprobados por un comité de

ética de investigación y si los datos sobre la incidencia de infección aguda del tracto respiratorio se recopilaron prospectivamente y se especificaron previamente como resultado de eficacia. El último requisito se impuso para minimizar el sesgo de clasificación errónea (los instrumentos diseñados prospectivamente para capturar eventos de infección aguda del tracto respiratorio se consideraron más propensos a ser sensibles y específicos para este resultado). Se excluyeron los estudios que informaron los resultados del seguimiento a largo plazo de los ensayos controlados aleatorios primarios.

Estudio de identificación y selección

Dos investigadores (ARM y DAJ) realizaron búsquedas en Medline, Embase, el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), Web of Science, ClinicalTrials.gov y el registro del Número Internacional de Ensayos Controlados Aleatorios Estándar (ISRCTN) utilizando las estrategias de búsqueda electrónica descritas en El material complementario. Las búsquedas se actualizaron periódicamente hasta el 31 de diciembre de 2015, inclusive. No se impusieron restricciones de idioma. Estas búsquedas se complementaron con búsquedas de artículos de revisión y listas de referencias de publicaciones de ensayos. Se les preguntó a los colaboradores si sabían de algún ensayo adicional. Dos investigadores (ARM y CAC) determinaron qué ensayos cumplieron con los criterios de elegibilidad.

Procesos de recolección de datos.

Se solicitó IPD al investigador principal para cada ensayo elegible, y los términos de colaboración se especificaron en un acuerdo de transferencia de datos, firmado por representantes del proveedor de datos y el receptor (Queen Mary University of London). Los datos se desidentificaron en la fuente antes de la transferencia por correo electrónico. Al recibirlo, tres investigadores (DAJ, RLH y LG) evaluaron la integridad de los datos realizando comprobaciones de consistencia interna e intentando replicar los resultados del análisis para determinar la incidencia de infección aguda del tracto respiratorio, cuando esto se publicó en el informe del ensayo. Se estableció contacto con los autores del estudio para proporcionar datos faltantes y resolver consultas derivadas de estas verificaciones de integridad. Una vez que se resolvieron las consultas, se cargaron datos limpios en la base de datos principal del estudio, que se encontraba en STATA IC v12 (College Station, TX).

Los datos relacionados con las características del estudio se extrajeron para las siguientes variables: entorno, criterios de elegibilidad, detalles de los regímenes de

intervención y control, duración del estudio y definiciones de casos para infección aguda del tracto respiratorio. Se extrajeron IPD para las siguientes variables, cuando estuvieron disponibles: se solicitaron datos de referencia para edad, sexo, identificador de grupo (solo ensayos aleatorios de grupo), origen racial o étnico, estado de vacunación contra la influenza, antecedentes de asma, antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cuerpo peso, estatura (adultos y niños capaces de pararse) o longitud (lactantes), concentración sérica de 25-hidroxivitamina D, asignación al estudio (vitamina D versus placebo) y detalles de cualquier variable de estratificación o minimización. Se solicitaron datos de seguimiento para el número total de infecciones agudas del tracto respiratorio (superior o inferior), infecciones del tracto respiratorio superior e infecciones del tracto respiratorio inferior experimentadas durante el ensayo; tiempo desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta la primera infección aguda del tracto respiratorio (superior o inferior), infección del tracto respiratorio superior o infección del tracto respiratorio inferior, si corresponde; número total de ciclos de antibióticos tomados para la infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; número total de días fuera del trabajo o la escuela debido a síntomas de infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; concentración sérica de 25-hidroxivitamina D en el seguimiento final; duración del seguimiento; número y naturaleza de los eventos adversos graves; número de posibles reacciones adversas (hipercalcemia incidente o cálculos renales); y el estado del participante al final del ensayo (completado, retirado, perdido durante el seguimiento, fallecido). e infecciones del tracto respiratorio inferior experimentadas durante el ensayo; tiempo desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta la primera infección aguda del tracto respiratorio (superior o inferior), infección del tracto respiratorio superior o infección del tracto respiratorio inferior, si corresponde; número total de ciclos de antibióticos tomados para la infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; número total de días fuera del trabajo o la escuela debido a síntomas de infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; concentración sérica de 25-hidroxivitamina D en el seguimiento final; duración del seguimiento; número y naturaleza de los eventos adversos graves; número de posibles reacciones adversas (hipercalcemia incidente o cálculos renales); y el estado del participante al final del ensayo (completado, retirado, perdido durante el seguimiento, fallecido). e infecciones del tracto respiratorio inferior experimentadas durante el ensayo; tiempo desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta la primera infección aguda del tracto respiratorio

(superior o inferior), infección del tracto respiratorio superior o infección del tracto respiratorio inferior, si corresponde; número total de ciclos de antibióticos tomados para la infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; número total de días fuera del trabajo o la escuela debido a síntomas de infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; concentración sérica de 25-hidroxivitamina D en el seguimiento final; duración del seguimiento; número y naturaleza de los eventos adversos graves; número de posibles reacciones adversas (hipercalcemia incidente o cálculos renales); y el estado del participante al final del ensayo (completado, retirado, perdido durante el seguimiento, fallecido). tiempo desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta la primera infección aguda del tracto respiratorio (superior o inferior), infección del tracto respiratorio superior o infección del tracto respiratorio inferior, si corresponde; número total de ciclos de antibióticos tomados para la infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; número total de días fuera del trabajo o la escuela debido a síntomas de infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; concentración sérica de 25-hidroxivitamina D en el seguimiento final; duración del seguimiento; número y naturaleza de los eventos adversos graves; número de posibles reacciones adversas (hipercalcemia incidente o cálculos renales); y el estado del participante al final del ensayo (completado, retirado, perdido durante el seguimiento, fallecido). tiempo desde la primera dosis del fármaco del estudio hasta la primera infección aguda del tracto respiratorio (superior o inferior), infección del tracto respiratorio superior o infección del tracto respiratorio inferior, si corresponde; número total de ciclos de antibióticos tomados para la infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; número total de días fuera del trabajo o la escuela debido a síntomas de infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; concentración sérica de 25-hidroxivitamina D en el seguimiento final; duración del seguimiento; número y naturaleza de los eventos adversos graves; número de posibles reacciones adversas (hipercalcemia incidente o cálculos renales); y el estado del participante al final del ensayo (completado, retirado, perdido durante el seguimiento, fallecido). número total de ciclos de antibióticos tomados para la infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; número total de días fuera del trabajo o la escuela debido a síntomas de infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; concentración sérica de 25-hidroxivitamina D en el seguimiento final; duración del seguimiento; número y naturaleza de los eventos adversos graves; número de posibles reacciones adversas (hipercalcemia incidente o cálculos renales); y el estado

del participante al final del ensayo (completado, retirado, perdido durante el seguimiento, fallecido). número total de ciclos de antibióticos tomados para la infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; número total de días fuera del trabajo o la escuela debido a síntomas de infección aguda del tracto respiratorio durante el ensayo; concentración sérica de 25-hidroxivitamina D en el seguimiento final; duración del seguimiento; número y naturaleza de los eventos adversos graves; número de posibles reacciones adversas (hipercalcemia incidente o cálculos renales); y el estado del participante al final del ensayo (completado, retirado, perdido durante el seguimiento, fallecido). número de posibles reacciones adversas (hipercalcemia incidente o cálculos renales); y el estado del participante al final del ensayo (completado, retirado, perdido durante el seguimiento, fallecido). número de posibles reacciones adversas (hipercalcemia incidente o cálculos renales); y el estado del participante al final del ensayo (completado, retirado, perdido durante el seguimiento, fallecido).

Evaluación de riesgo de sesgo para estudios individuales

Utilizamos la herramienta 28 de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para evaluar la generación de secuencias; ocultamiento de la asignación; cegamiento de los participantes, el personal y los evaluadores de resultados; integridad de los datos de resultado; y evidencia de informes selectivos de resultados y otras posibles amenazas a la validez. Dos investigadores (ARM y DAJ) evaluaron de forma independiente la calidad de los estudios, a excepción de los tres ensayos de Martineau y colegas, que fueron evaluados por el CAC. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Definición de resultados

El resultado primario del metanálisis fue la incidencia de infección aguda del tracto respiratorio, incorporando eventos clasificados como infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior e infección aguda del tracto respiratorio de ubicación no clasificada (es decir, infección del tracto respiratorio superior o respiratorio inferior tracto, o ambos). Los resultados secundarios fueron la incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, analizadas por separado; incidencia de asistencia al departamento de emergencias o ingreso hospitalario, o ambos por infección aguda del tracto respiratorio; uso de antimicrobianos para el tratamiento de la infección aguda del tracto respiratorio; ausencia del trabajo o la escuela debido a una infección aguda del tracto respiratorio; incidencia y naturaleza de los eventos adversos graves; incidencia de posibles

reacciones adversas a la vitamina D (hipercalcemia o cálculos renales).

Métodos de síntesis

LG y RLH analizaron los datos. Nuestro enfoque de metanálisis de DPI siguió las pautas publicadas.²⁰ Inicialmente, volvimos a analizar todos los estudios por separado; Se pidió a los autores originales que confirmaran la precisión de este nuevo análisis donde se había realizado previamente, y se resolvieron las discrepancias. Luego, realizamos un metanálisis IPD de uno y dos pasos para cada resultado por separado utilizando un modelo de efectos aleatorios ajustado por edad, sexo y duración del estudio para obtener el efecto de intervención agrupada con un intervalo de confianza del 95%. No nos ajustamos para otras covariables porque los valores faltantes para algunos participantes habrían llevado a su exclusión de los análisis estadísticos. En el enfoque de un solo paso, modelamos IPD de todos los estudios simultáneamente, al tiempo que contabilizamos la agrupación de participantes dentro de los estudios. En el enfoque de dos pasos, primero analizamos IPD para cada estudio por separado de forma independiente para producir una estimación del efecto del tratamiento para ese estudio; Luego sintetizamos estos datos en un segundo paso.²⁰ Para el metanálisis de IPD de un solo paso, evaluamos la heterogeneidad mediante el cálculo de la desviación estándar de los efectos aleatorios; para el metanálisis de IPD de dos pasos resumimos la heterogeneidad utilizando la estadística I^2 . Calculamos el número necesario para tratar para evitar que una persona tenga una infección aguda del tracto respiratorio (NNT) usando la calculadora Visual Rx NNT (www.nntonline.net/visualrx/), donde el metanálisis de resultados dicotómicos reveló un beneficio estadísticamente significativo efecto de la asignación a la vitamina D en comparación con el placebo.

Exploración de la variación en los efectos.

Para explorar las causas de la heterogeneidad e identificar los factores que modifican los efectos de la suplementación con vitamina D, realizamos análisis de subgrupos preespecificados al extender el marco de metanálisis de un solo paso para incluir términos de interacción tratamiento-covariable. Los subgrupos se definieron de acuerdo con el estado basal de vitamina D (25-hidroxivitamina D sérica <25 v ≥ 25 nmol/L), régimen de dosificación de vitamina D (diaria o semanalmente sin dosis en bolo versus un régimen que incluye al menos una dosis en bolo de al menos 30 000 UI de vitamina D), tamaño de la dosis (equivalente diario <800 UI, 800-1999 UI, ≥ 2000 UI), edad (≤ 1 año, 1.1-15.9 años, 16-65 años, > 65 años), índice de masa corporal (<25 v ≥ 25), y presencia

comparada con ausencia de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y vacunación previa contra la influenza. Para garantizar que los efectos de los subgrupos informados fueran independientes, ajustamos los análisis de interacción para posibles factores de confusión (edad, sexo y duración del estudio). El límite de 25 nmol/L para la concentración basal de 25-hidroxivitamina D en los análisis de subgrupos se seleccionó porque es el umbral para la deficiencia de vitamina D definido por el Departamento de Salud del Reino Unido,²⁹ y el nivel por debajo del cual los participantes en ensayos clínicos han experimentado los beneficios más consistentes de la suplementación.³⁰ También realizamos un análisis exploratorio para investigar los efectos en los subgrupos definidos usando los límites de 50 nmol / L y 75 nmol / L para la concentración basal circulante de 25-hidroxivitamina D, porque los estudios observacionales han informado que los estados menos profundos de deficiencia de vitamina D también pueden asociarse independientemente con un mayor riesgo de infección aguda del tracto respiratorio.^{31,32} Para minimizar la posibilidad de que se produzca un error de tipo 1 a partir de múltiples análisis, inferimos significación estadística para los análisis de subgrupos solo cuando los valores de P para los términos de interacción tratamiento-covariable fueron <0.05 .

Evaluación de calidad en todos los estudios.

Para el análisis primario, investigamos la probabilidad de sesgo de publicación a través de la construcción de un gráfico de embudo mejorado de contorno.³³ Utilizamos las cinco consideraciones GRADE (limitaciones del estudio, consistencia del efecto, imprecisión, indirecta y sesgo de publicación)³⁴ para evaluar la calidad del cuerpo de evidencia que contribuye a los análisis del resultado de eficacia primaria y el resultado de seguridad principal de nuestro metaanálisis. (ver tabla suplementaria S3).

Análisis adicionales

Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo IPD de los ensayos donde la infección aguda del tracto respiratorio fue un resultado secundario (en oposición a un resultado primario o coprimario), y donde el riesgo de sesgo se evaluó como poco claro. También realizamos un análisis de respuesta en participantes asignados al azar al

brazo de intervención de los estudios incluidos para los que estaban disponibles los datos del estudio final sobre 25-hidroxivitamina D, comparando el riesgo de infección aguda del tracto respiratorio en aquellos que alcanzaron un nivel sérico de 75 nmol / L o más. en comparación con los que no lo hicieron.

RESULTADOS

Selección de estudio y IPD obtenida

Nuestra búsqueda identificó 532 estudios únicos que fueron evaluados para elegibilidad; de estos, 25 estudios con un total de 11 321 participantes asignados al azar cumplieron con los criterios de elegibilidad (Fig. 1). Se buscaron y obtuvieron DPI para los 25 estudios. Se obtuvieron datos de resultado para el análisis primario de la proporción de participantes que experimentaron al menos una infección aguda del tracto respiratorio para 10 933 (96,6%) de los participantes asignados al azar.

Estudio y características de los participantes.

La Tabla 1 presenta las características de los estudios

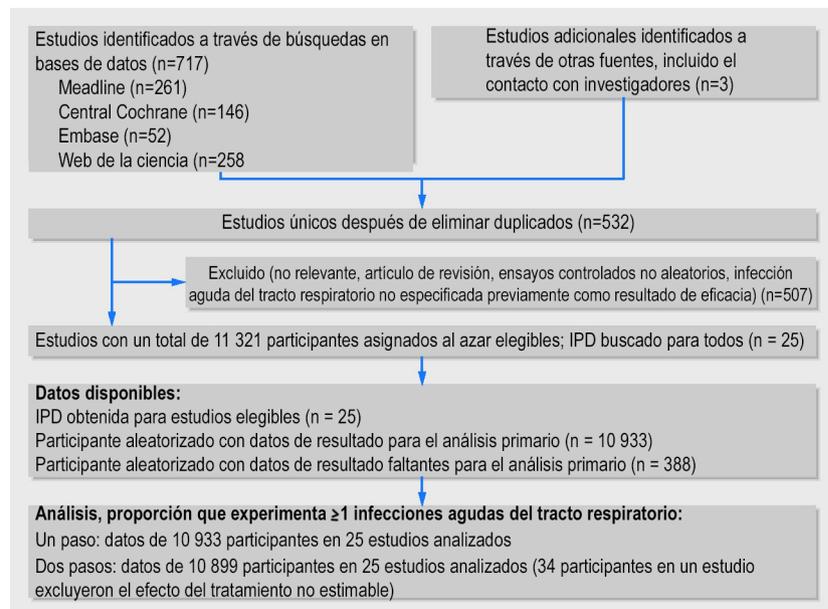


Fig. 1 Flujo de selección de estudio. IPD = datos de participantes individuales

elegibles y sus participantes. Se realizaron ensayos en 14 países en cuatro continentes y se inscribieron participantes de ambos sexos desde el nacimiento hasta los 95 años de edad. Las concentraciones séricas basales de 25-hidroxivitamina D se determinaron en 19/25 ensayos: la concentración basal media osciló entre 18,9 y 88,9 nmol/L. Las características basales de

tabla 1 Características de los 25 ensayos elegibles y sus participantes.

Referencia	Entorno (duración del estudio)	Participantes (hombres: mujeres)	Edad media (DE), años (rango)	25 (OH) D			No en intervención: grupo control	Dosis oral de vitamina D 3	ARTI		Sin ingresar al análisis primario / Sin aleatorizar (%)
				Ensayo, esquema EQA	Nivel de referencia medio (DE), nmol / L (rango)	Nivel de referencia <25 nmol / L (%)			Definición	Tipo de resultado	
Li-Ng 2009 ⁴¹	EE. UU. (3 meses)	Adultos sanos (34: 128)	57,9 (13,6) (21,4-80,6)	RIA (DiaSorin), DEQAS	63,7 (25,5) (16,0-156,0)	3/150 (2,0)	84:78	50 µg diarios, placebo	URTI: ≥2 síntomas de URTI en ausencia de síntomas de alergia	Primario	157/162 (96,9)
Urashima 2010 ²⁷	Japón (4 meses)	Escolares (242: 188)	10,2 (2,3) (6,0-15,0)	-	DAKOTA DEL NORTE	-	217:213	30 µg diarios, placebo	URTI: influenza A / B diagnosticada por RIDT o ILI negativo RIDT	Primario	334/430 (77,7)
Manaseki-Holland 2010 ⁴²	Afganistán (3 meses)	Niños en edad preescolar con neumonía (257: 196)	1,1 (0,8) (0,1-3,3)	-	DAKOTA DEL NORTE	-	224:229	2,5 mg en bolo una vez, placebo	LRTI: episodio repetido de neumonía: taquipnea específica por edad sin sibilancias	Secundario	453/453 (100,0)
Laaksi 2010 ³⁷	Finlandia (6 meses)	Reclutas militares (164: 0)	19,1 (0,6) (18,0-21,0)	EIA (IDS OCTEIA)	75,9 (18,7) (41,9-129,0)	0/73 (0,0)	80:84	10 µg diarios, placebo	ARTI: diagnóstico de historia clínica	Primario	164/164 (100,0)
Majak 2011 ⁴³	Polonia (6 meses)	Niños con asma (32:16)	10,9 (3,3) (6,0-17,0)	RIA (BioSource Europe), RIQAS	88,9 (38,2) (31,5-184,7)	0/48 (0,0)	24:24	12,5 µg diarios, placebo	ARTI: autoinforme	Secundario	48/48 (100,0)
Trilok-Kumar 2011 ⁴⁴	India (6 meses)	Bebés con bajo peso al nacer (970: 1109)	0,1 (0,0) (0,0-0,3)	-	DAKOTA DEL NORTE	DAKOTA DEL NORTE	1039:1040	35 µg semanalmente, placebo	ARTI: diagnóstico de registros médicos de eventos que resultan en ingreso hospitalario	Secundario	2064/2079 (99,3)
Lehouck 2012 ¹⁵	Bélgica (1 año)	Adultos con EPOC (145: 37)	67,9 (8,3) (48,0-86,0)	RIA (Diasorin), DEQAS	49,8 (29,2) (9,0-159,7)	31/182 (17,0)	91:91	2,5 mg de bolo mensual, placebo	URTI: autoinforme	Secundario	175/182 (96,2)
Manaseki-Holland 2012 ³⁵	Afganistán (1,5 años)	Infantes (1591: 1455)	0,5 (0,3) (0,0-1,0)	-	DAKOTA DEL NORTE	DAKOTA DEL NORTE	1524:1522	2,5 mg en bolo trimestral, placebo	LRTI: neumonía confirmada por radiografía de tórax	Primario	3011/3046 (98,9)

Camargo 2012 ²¹	Mongolia (7 semanas)	Escolares de 3er / 4to grado (129: 118)	10,0 (0,9) (7,0-12,7)	LC-MS / MS, DEQAS	18,9 (9,7) (3,3-61,2)	192/245 (78,4)	143: 104	7.5 µg diarios, placebo	ARTI: los padres informaron "infecciones de pecho o resfriados"	Secundario	244/247 (98,8)
Murdoch 2012 ²²	Nueva Zelanda (1,5 años)	Adultos sanos (81: 241)	48,1 (9,7) (18,0-67,6)	LC-MS / MS, DEQAS	72,1 (22,1) (13,0-142,0)	5/322 (1,6)	161: 161	2 × 5 mg en bolo mensualmente luego 2.5 mg en bolo mensualmente, placebo	URTI: evaluado con puntuación de síntomas	Primario	322/322 (100,0)
Bergman 2012 ⁴⁵	Suecia (1 año)	Adultos con mayor susceptibilidad a ARTI (38: 102)	53,1 (13,1) (20,0-77,0)	CLA (DiaSorin), DEQAS	49,3 (23,2) (8,0-135,0)	15/131 (11,45)	70:70	100 µg diarios, placebo	URTI: evaluado con puntuación de síntomas	Secundario	124/140 (88,6)
Marchisio 2013 ⁴⁶	Italia (6 meses)	Niños con otitis media aguda recurrente (64:52)	2,8 (1,0) (1,3-4,8)	CLA (DiaSorin), ISO9001	65,3 (17,3) (24,7-120,6)	2/116 (1,7)	58:58	25 µg diarios, placebo	URTI: el médico diagnosticó otitis media aguda	Primario	116/116 (100,0)
Rees 2013 ²³	Estados Unidos (13 meses, promedio)	Adultos con adenoma colorrectal previo (438: 321 *)	61,2 (6,6) (47,1-77,9)	RIA (IDS), DEQAS	62,5 (21,3) (30,2-171,6)	0/759 (0,0)	399: 360	25 µg diarios, placebo	URTI: evaluado a partir del diario de síntomas diario	Secundario	759/759 (100,0)
Tran 2014 ²⁵	Australia (1 año)	Adultos mayores sanos (343: 301)	71,7 (6,9) (60,3-85,2)	CLA (DiaSorin), DEQAS	41,7 (13,5) (12,6-105,0)	66/643 (10,3)	430: 214	0,75 mg en bolo v 1,5 mg en bolo mensual, placebo	URTI: auto reportado resfriado	Secundario	594/644 (92,2)
Goodall 2014 ⁴⁷	Canadá (8 semanas)	Estudiantes universitarios saludables (218: 382)	19,6 (2,2) (17,0-33,0)	-	DAKOTA DEL NORTE	-	300:300	0,25 mg por semana (factorial con gárgaras), placebo	URTI: auto reportado resfriado	Primario	492/600 (82,0)
Urashima 2014 ²⁶	Japón (2 meses)	Estudiantes de secundaria (162: 85)	16,5 (1,0) (15,0-18,0)	-	DAKOTA DEL NORTE	-	148: 99	50 µg diarios, placebo	URTI: influenza A diagnosticada por RIDT o ILI negativa RIDT	Primario	247/247 (100,0)
Subvención 2014 ⁴⁸	Nueva Zelanda (9 meses: 3 meses en el embarazo + 6 meses en la infancia)	Mujeres embarazadas y descendientes (0: 260 (madres) 121: 128 (descendientes))	no nacido	LC-MS / MS, DEQAS	54,8 (25,8) (8,0-128,0)	30/200 (15,0)	173: 87 (madres) 164: 85 (descendencia)	Madres: 25 µg v 50 µg diarias Bebés: 10 µg v 20 µg diarios, placebo	IRA: médico diagnosticado IRA que precipita la consulta de atención primaria	Secundario	236/260 (90,8)
Martineau 2015a ¹⁶ (ViDiCO)	Reino Unido (1 año)	Adultos con EPOC (144: 96)	64,7 (8,5) (40,0-85,0)	LC-MS / MS, DEQAS	46,1 (25,7) (0,0-160,0)	50/240 (20,8)	122: 118	Bolo de 3 mg 2 veces al mes, placebo	URTI: evaluado a partir del diario de síntomas diario	Coprimario	240/240 (100,0)

Martineau 2015b ⁴⁹ (ViDiAs)	Reino Unido (1 año)	Adultos con asma (109: 141)	47,9 (14,4) (16,0-78,0)	LC-MS / MS, DEQAS	49,6 (24,7) (0,0-139,0)	36/250 (14,4)	125: 125	Bolo de 3 mg 2 veces al mes, placebo	URTI: evaluado a partir del diario de síntomas diario	Coprimario	250/250 (100,0)
Martineau 2015c ⁵⁰ (ViDiFu)	Reino Unido (1 año)	Adultos mayores y sus cuidadores (82: 158)	67,1 (13,0) (21,4-94,0)	LC-MS / MS, DEQAS	42,9 (23,0) (0,0-128,0)	60/240 (25,0)	137: 103	Adultos mayores: 2,4 mg en bolo 2 veces al mes + 10 µg diarios. Cuidadores: 3 mg 2 meses mensuales, adultos mayores: placebo + 10 µg diarios. Cuidadores: placebo	URTI y LRTI, ambos evaluados a partir del diario de síntomas diario	Coprimario	240/240 (100,0)
Simpson 2015 ⁵¹	Australia (17 semanas)	Adultos sanos (14:20)	32,2 (12,2) (18,0-52,0)	LC-MS / MS, DEQAS	67,9 (23,0) (32,0-132,0)	0/33 (0,0)	18:16	0,5 mg por semana, placebo	ARTI evaluado con puntaje de síntomas	Primario	34/34 (100,0)
Dubnov-Raz 2015 ³⁶	Israel (12 semanas)	Nadadores adolescentes con insuficiencia de vitamina D (34:20)	15,2 (1,6) (12,9-18,6)	RIA (DiaSorin), DEQAS	60,4 (11,9) (28,0-74,6)	0/54 (0,0)	27:27	50 µg diarios, placebo	URTI evaluado con puntuación de síntomas	Primario	25/54 (46,3)
Denlinger 2016 ⁵²	Estados Unidos (28 semanas)	Adultos con asma (130: 278)	39,2 (12,9) (18,0-85,0)	CLA (DiaSorin), VDSP	47,0 (16,9) (10,0-74,6)	55/408 (13,5)	201: 207	2,5 mg en bolo luego 100 µg diarios, placebo	URTI evaluado con puntuación de síntomas	Secundario	408/408 (100,0)
Tachimoto 2016 ²⁴	Japón (6 meses)	Niños con asma (50:39)	9,9 (2,3) (6,0-15,0)	RIA (DiaSorin), CAP	74,9 (24,6) (20,0-187,2)	1/89 (1,1)	54:35	20 µg diarios, los primeros 2 meses, placebo	URTI: evaluado con puntuación de síntomas	Secundario	89/89 (100,0)
Ginde, 2016 ⁵³	Estados Unidos (1 año)	Residentes de hogares de ancianos (45:62)	80,7 (9,9) (60,0-95,0)	LC-MS / MS, VDSP	57,3 (22,7) (11,7-106,1)	12/107 (11,2)	55:52	2,5 mg de bolo mensual + ≤25 µg por día equivalente, placebo + 10-25 µg por día equivalente	ARTI: diagnóstico de historia clínica	Primario	107/107 (100,0)

25 (OH) D = 25-hidroxivitamina D; RIDT = prueba rápida de diagnóstico de influenza; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; D 3, vitamina D 3 (colecalférol); ARTI = infección aguda del tracto respiratorio; CAP = Colegio de Patólogos Americanos; CLA = ensayo quimioluminiscente; DEQAS = Esquema de evaluación de calidad externa de vitamina D; EIA = inmunoensayo enzimático; EQA = evaluación de calidad externa; LC-MS / MS = cromatografía líquida de espectrometría de masas en tándem; RIA = radioinmunoensayo; URTI = infección del tracto respiratorio superior; LRTI = infección del tracto respiratorio inferior; ILI = enfermedad similar a la gripe; RIQAS = Randox International Quality Assessment Scheme; VDSP = Programa de estandarización de vitamina D de la Oficina de Suplementos Dietéticos, Institutos Nacionales de Salud, EE. UU.

1 mg de vitamina D 3 = 40 unidades internacionales (UI); Las concentraciones de 25 (OH) D informadas en ng / ml se convirtieron a nmol / L (multiplicando por 2.496)

* Sexo perdido para dos participantes asignados al azar al brazo de intervención y posteriormente excluidos del análisis debido a la falta de datos de resultado.

los participantes asignados al azar a la intervención y al control fueron similares (ver tabla complementaria S1). Todos los estudios administraron vitamina D 3 oral a los participantes en el brazo de intervención: se administró en dosis de bolo cada mes a cada tres meses en siete estudios, dosis semanales en tres estudios, una dosis diaria

en 12 estudios y una combinación de dosis en bolo y dosis diarias en tres estudios. La duración del estudio varió de siete semanas a 1,5 años. La incidencia de infección aguda del tracto respiratorio fue el resultado primario o coprimario en 14 estudios y un resultado secundario en 11 estudios.

La integridad del IPD se confirmó mediante la replicación de los análisis primarios en los artículos publicados, cuando corresponde. El proceso de verificación de IPD identificó tres errores tipográficos en los informes publicados. Para el ensayo 2012 por Manaseki-Holland et al,³⁵ el número correcto de episodios repetidos de la radiografía de tórax confirmó la neumonía fue de 134, en lugar de 138 como se informó. Para el ensayo de Dubnov-Raz et al³⁶, el número de pacientes asignados al azar al brazo de intervención fue 27, en lugar de 28 como se informó. Para el ensayo de Laaksi et al³⁷, la proporción de hombres asignados al azar a placebo que no experimentaron ninguna infección aguda del tracto respiratorio fue 30/84, en lugar de 30/80 como se informó.

Riesgo de sesgo en los estudios.

La tabla complementaria S2 proporciona detalles sobre la evaluación del riesgo de sesgo. Todos menos dos ensayos fueron evaluados como de bajo riesgo de sesgo para todos los aspectos evaluados. Se evaluó que dos ensayos tenían un riesgo poco claro de sesgo debido a las altas tasas de pérdida durante el seguimiento. En el ensayo de Dubnov-Raz et al³⁶, el 52% de los participantes no completó todos los cuestionarios de síntomas. En el ensayo de Laaksi et al³⁷, el 37% de los participantes asignados al azar se perdieron durante el seguimiento.

Incidencia de infección aguda del tracto respiratorio

Resultados totales

La tabla 2 presenta los resultados del metanálisis de IPD de un solo paso que prueba los efectos de la vitamina D en la proporción de todos los participantes que experimentan al menos una infección aguda del tracto respiratorio, ajustando por edad, sexo y duración del estudio. La suplementación con vitamina D resultó en una reducción estadísticamente significativa en la proporción de participantes que experimentaron al menos una infección aguda del tracto respiratorio (odds ratio ajustado 0.88, intervalo de confianza del 95% 0.81 a 0.96, P = 0.003; P para heterogeneidad <0.001; NNT = 33, Intervalo de confianza del 95% de 20 a 101; 10 933 participantes en 25 estudios; ver gráfico de Cates, figura

complementaria S1). También se observaron efectos protectores estadísticamente significativos de la vitamina D para los análisis en un solo paso de la tasa de infección aguda del tracto respiratorio (tasa de incidencia ajustada 0,96, intervalo de confianza del 95%: 0,92 a 0,997, P = 0,04; P para heterogeneidad <0.001; 10 703 participantes en 25 estudios), pero no para el análisis del tiempo hasta la primera infección aguda del tracto respiratorio (razón de riesgo ajustada 0,95, intervalo de confianza del 95%: 0,89 a 1,01, P = 0,09; P para heterogeneidad <0,001; 9108 participantes en 18 estudios). Los análisis en dos pasos también mostraron efectos consistentes para la proporción de participantes que experimentaron al menos una infección aguda del tracto respiratorio (odds ratio ajustado 0.80, 0.69 a 0.93, P = 0.004; P para heterogeneidad 0.001; 10 899 participantes en 24 estudios; Fig. 2), tasa de infección aguda del tracto respiratorio (razón de tasa de incidencia ajustada 0.91, 0.84 a 0.98, P = 0.018; P para heterogeneidad <0.001; 10 703 participantes en 25 estudios), y tiempo hasta la primera infección aguda del tracto respiratorio (razón de riesgo ajustada 0.92 , 0.85 a 1.00, P = 0.051; P para heterogeneidad 0.14; 9108 participantes en 18 estudios). Esta evidencia se evaluó como de alta calidad (ver tabla complementaria S3).

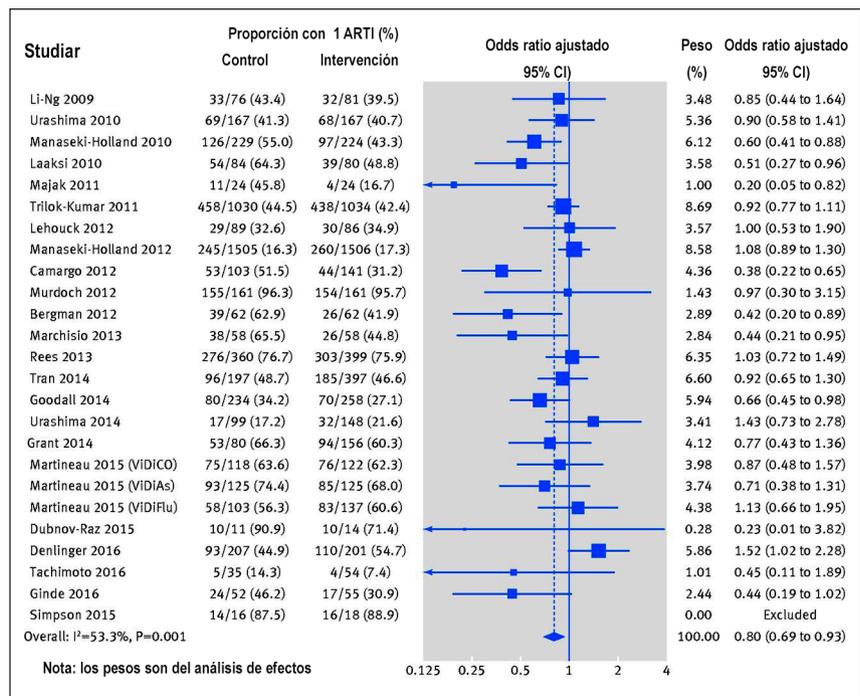


Fig. 2 Metanálisis de datos de participantes individuales en dos pasos: proporción de participantes que experimentan al menos una infección aguda del tracto respiratorio (IRA). Los datos del ensayo de Simpson et al _ENREF_51 no se incluyeron en este metanálisis de dos pasos, ya que no se pudo obtener una estimación del efecto de la intervención en el estudio en el modelo de regresión debido al pequeño tamaño de la muestra

Análisis de subgrupos

Para explorar las razones de la heterogeneidad, realizamos análisis de subgrupos para investigar si los efectos de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de infección aguda del tracto respiratorio diferían según el estado basal de vitamina D, la frecuencia de

dosificación, el tamaño de la dosis, la edad, el índice de masa corporal, la presencia o ausencia de comorbilidad (asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y estado de vacunación contra la influenza. No se investigó la raza o el origen étnico como un posible modificador del efecto, ya que faltaban datos para esta variable para

Tabla 2 Metanálisis de datos de un participante individual en un solo paso, proporción de participantes que experimentan al menos una infección aguda del tracto respiratorio (IRA): general y por subgrupo

Variables	No de ensayos*	Proporción con ≥ 1 ARTI, grupo control (%)	Proporción con ≥ 1 ARTI, grupo de intervención (%)	Odds ratio ajustado (IC 95%) †	Valor P	Valor de p para la interacción
En general	25	2204/5225 (42,2)	2303/5708 (40,3)	0,88 (0,81 a 0,96)	0,003	-
Línea de base 25 (OH) D (nmol / L):						
<25	14	137/249 (55,0)	117/289 (40,5)	0,58 (0,40 a 0,82)	0,002	0,01
≥ 25	19	1027/1639 (62,7)	1179/1995 (59,1)	0,89 (0,77 a 1,04)	0,15	
Tipo de régimen de dosificación:						
Dosis en bolo ≥ 30 000 UI administrada	10	994/2786 (35,7)	1097/3014 (36,4)	0,97 (0,86 a 1,10)	0,67	0,05
Dosis de bolo no administrada	15	1210/2439 (49,6)	1206/2694 (44,8)	0,81 (0,72 a 0,91)	<0,001	
Dosis diaria equivalente (μ g):						
<20	55	629/1321 (47,6)	619/1435 (43,1)	0,80 (0,68 a 0,94)	0,006	0,12
20-50	99	945/2796 (33,8)	1023/3077 (33,2)	0,90 (0,79 a 1,01)	0,08	
≥ 50	11	630/1108 (56,9)	661/1196 (55,3)	0,98 (0,81 a 1,18)	0,84	
Años de edad:						
≤ 1	44	832/2744 (30,3)	854/2827 (30,2)	0,94 (0,83 a 1,06)	0,33	0,61
1,1-15,9	8	241/513 (47,0)	194/566 (34,3)	0,60 (0,46 a 0,77)	<0,001	
16-65	17	854/1459 (58,5)	885/1592 (55,6)	0,93 (0,79 a 1,10)	0,41	
> 65	11	277/509 (54,4)	370/723 (51,2)	0,86 (0,67 a 1,09)	0,21	
Índice de masa corporal (kg/m ²):						
<25	19	972/1943 (50,0)	956/2074 (46,1)	0,85 (0,74 a 0,97)	0,02	0,29
≥ 25	17	659/1039 (63,4)	754/1235 (61,1)	0,95 (0,79 a 1,14)	0,58	
Asma:						
No	11	518/1008 (51,4)	520/1101 (47,2)	0,82 (0,68 a 0,99)	0,04	0,48
Si	11	296/534 (55,4)	285/542 (52,6)	0,95 (0,73 a 1,25)	0,73	
EPOC						
No	77	477/763 (62,5)	493/791 (62,3)	1,00 (0,80 a 1,26)	0,98	0,38
Si	66	122/230 (53,0)	120/238 (50,4)	0,84 (0,57 a 1,24)	0,38	
Vacunación contra la influenza:						
No	10	255/373 (68,4)	253/407 (62,2)	0,74 (0,52 a 1,03)	0,08	0,51
Si	10	564/779 (72,4)	577/826 (69,9)	0,86 (0,68 a 1,09)	0,22	

25 (OH) D = 25-hidroxivitamina D; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 1 g de vitamina D 3 = 40 unidades internacionales (UI).

* Algunos ensayos no contribuyeron con datos a un subgrupo dado, ya sea porque los individuos dentro de ese subgrupo no estaban representados o porque no se registraron datos relacionados con el posible modificador del efecto; en consecuencia, el número de ensayos representados varía entre subgrupos.

† Ajustado por edad, sexo y duración del estudio.

3680/10 933 (34%) participantes y el poder para los análisis de subgrupos estaba limitado por un pequeño número en muchos subgrupos raciales o étnicos que no podían ser significativamente conjunto. Tabla 2 presenta los resultados. El análisis de subgrupos reveló un fuerte efecto protector de la suplementación con vitamina D entre aquellos con niveles basales de 25-hidroxivitamina D circulantes inferiores a 25 nmol / L (odds ratio ajustado 0.58, 0.40 a 0.82, NNT = 8, 5 a 21; 538 participantes en 14 estudios; dentro del subgrupo P = 0.002; ver gráfico de Cates, figura complementaria S1) y ningún efecto estadísticamente significativo entre aquellos con niveles basales de 25 o más nmol / L (odds ratio ajustado 0.89, 0.77 a 1.04; 3634 participantes en 19 estudios; dentro del subgrupo P = 0,15; P para interacción 0,01). Esta evidencia se evaluó como de alta calidad (ver tabla complementaria S3). Un análisis exploratorio que prueba los efectos de la suplementación con vitamina D en aquellos con concentraciones basales de 25-hidroxivitamina D en los rangos 25-49.9 nmol / L, 50-74.9 nmol / L,

El metanálisis de los datos de los ensayos en los que se administró vitamina D usando un régimen diario o semanal sin dosis de bolo adicionales reveló un efecto protector contra la infección aguda del tracto respiratorio (odds ratio ajustado 0.81, 0.72 a 0.91, NNT = 20, 13 a 43; 5133 participantes en 15 estudios; dentro del subgrupo P <0.001; ver diagrama de Cates, figura complementaria S1). No se observó dicho efecto protector entre los participantes en los ensayos en los que se administró al menos una dosis en bolo de vitamina D (odds ratio ajustado 0.97, 0.86 a 1.10; 5800 participantes en 10 estudios; dentro del subgrupo P = 0.67; P para interacción 0.05). Esta evidencia se evaluó como de alta calidad (ver tabla complementaria S3). Los valores de P para la interacción fueron más de 0.05 para todos los demás modificadores de efectos potenciales investigados. Para ambos análisis de subgrupos,

Habiendo identificado dos factores potenciales que modificaron la influencia de la suplementación con vitamina D en el riesgo de infección aguda del tracto respiratorio (es decir, el estado basal de la vitamina D y la frecuencia de dosificación), procedimos a investigar si estos factores estaban actuando como modificadores de efectos independientes, o si fueron confundidos entre sí o por otro modificador de efecto potencial, como la edad. Las gráficas de puntos revelaron una tendencia hacia una concentración media de 25-hidroxivitamina D sérica media más baja y una edad media más alta para los estudios que utilizan bolo en comparación con la dosis diaria o semanal (ver figuras suplementarias S2

y S3). Para establecer cuál de estos modificadores de efectos potenciales actuaba de manera independiente, repetimos el análisis para incluir términos de interacción covariable-tratamiento para el estado basal de vitamina D, frecuencia de dosificación y edad en este modelo.

Luego procedimos a estratificar el análisis de subgrupos presentado en la tabla 2 de acuerdo con la frecuencia de dosificación, para proporcionar una mirada "más limpia" a los resultados de los análisis de subgrupos bajo el supuesto de que el uso de dosis en bolo no era efectivo. Tabla 3 presenta los resultados: estos revelan que el tratamiento diario o semanal con vitamina D se asoció con un grado aún mayor de protección contra la infección aguda del tracto respiratorio entre los participantes con concentraciones basales de 25-hidroxivitamina D circulantes menores de 25 nmol / L que en el análisis no estratificado (ajustado odds ratio 0.30, 0.17 a 0.53; NNT=4, 3 a 7; 234 participantes en seis estudios; dentro del subgrupo P <0.001; ver gráfico Cates, figura complementaria S4). Además, el uso de vitamina D diaria o semanal también protege contra la infección aguda del tracto respiratorio entre los participantes con concentraciones iniciales más altas de 25-hidroxivitamina D (odds ratio ajustado 0,75, 0,60 a 0,95; NNT = 15, 9 a 86; 1603 participantes en seis estudios; dentro del subgrupo P = 0.02; ver diagrama de Cates, figura complementaria S4). El valor P para la interacción para este análisis de subgrupos fue de 0.006, lo que indica que los efectos protectores de la suplementación diaria o semanal con vitamina D fueron estadísticamente significativamente mayores en el subgrupo de participantes con deficiencia profunda de vitamina D. No se observó ninguna otra interacción estadísticamente significativa; en particular, la administración de suplementos de vitamina D en dosis en bolo no ofreció ninguna protección contra la infección aguda del tracto respiratorio, incluso cuando se administró a aquellos con concentraciones circulantes de 25-hidroxivitamina D menores de 25 nmol / L (odds ratio ajustado de 0.82, 0.51 a 1.33; 304 participantes en ocho estudios; dentro del subgrupo P = 0,43). No se observó ninguna otra interacción estadísticamente significativa; en particular, la administración de suplementos de vitamina D en dosis en bolo no ofreció ninguna protección contra la infección aguda del tracto respiratorio, incluso cuando se administró a aquellos con concentraciones circulantes de 25-hidroxivitamina D menores de 25 nmol / L (odds ratio ajustado de 0.82, 0.51 a 1.33; 304 participantes en ocho estudios; dentro del subgrupo P = 0,43). No se observó ninguna otra interacción estadísticamente significativa; en particular, la administración de suplementos de vitamina D en

Tabla 3 Metaanálisis de datos de un participante individual en un paso, proporción de participantes que experimentan al menos una infección aguda del tracto respiratorio (IRA): general y por subgrupo, estratificada por frecuencia de dosificación

Variables	Dosificación en bolo						Dosificación diaria o semanal					
	Nº de ensayos	Proporción con ≥ 1 ARTI, grupo control (%)	Proporción con ≥ 1 ARTI, grupo de intervención (%)	Odds ratio ajustado (IC 95%) †	Valor p	Valor de p para la interacción	Nº de ensayos	Proporción con ≥ 1 ARTI, grupo control (%)	Proporción con ≥ 1 ARTI, grupo de intervención (%)	Odds ratio ajustado (IC 95%) †	Valor p	Valor de p para la interacción
En general	10	994/2786 (35,7)	1097/3014 (36,4)	0,97 (0,86 a 1,10)	0,67	-	15	1210/2439 (49,6)	1206/2694 (44,8)	0,81 (0,72 a 0,91)	0,001	-
Línea de base 25 (OH) D (nmol / L):												
<25	8	73/142 (51,4)	77/162 (47,5)	0,82 (0,51 a 1,33)	0,43	0,42	66	64/107 (59,8)	40/127 (31,5)	0,30 (0,17 a 0,53)	<0,001	0,006
≥25	8	550/910 (60,4)	663/1121 (59,1)	1,02 (0,83 a 1,24)	0,87		11	477/729 (65,4)	516/874 (59,0)	0,75 (0,60 a 0,95)	0,02	
Dosis diaria equivalente (µg):												
<20	-	-	-	-	-	0,56	55	629/1321 (47,6)	619/1435 (43,1)	0,80 (0,68 a 0,94)	0,006	0,82
20-50	3	467/1931 (24,2)	542/2127 (25,5)	0,95 (0,81 a 1,10)	0,50		66	478/865 (55,3)	481/950 (50,6)	0,81 (0,66 a 1,01)	0,06	
≥50	77	527/855 (61,6)	555/887 (62,6)	1,03 (0,83 a 1,28)	0,81		44	103/253 (40,7)	106/309 (34,3)	0,85 (0,58 a 1,24)	0,39	
Años de edad:												
≤1	2	321/1634 (19,6)	322/1637 (19,7)	0,99 (0,83 a 1,19)	0,93	0,72	2	511/1110 (46,0)	532/1190 (44,7)	0,91 (0,77 a 1,08)	0,30	0,37
1.1-15.9	1	50/100 (50,0)	35/93 (37,6)	0,62 (0,35 a 1,11)	0,11		77	191/413 (46,2)	159/473 (33,6)	0,59 (0,45 a 0,79)	<0,001	
16-65	8	432/678 (63,7)	466/716 (65,1)	1,15 (0,90 a 1,48)	0,27		99	422/781 (54,0)	419/876 (47,8)	0,79 (0,63 a 0,99)	0,04	
> 65	8	191/374 (51,1)	274/568 (48,2)	0,85 (0,65 a 1,12)	0,25		3	86/135 (63,7)	96/155 (61,9)	0,88 (0,52 a 1,52)	0,66	
Índice de masa corporal (kg/m ²):												
<25	8	215/372 (57,8)	231/417 (55,4)	1,01 (0,72 a 1,40)	0,97	0,70	11	757/1571 (48,2)	725/1657 (43,8)	0,82 (0,71 a 0,95)	0,009	> 0,99
≥25	8	406/677 (60,0)	509/867 (58,7)	1,00 (0,80 a 1,25)	0,98		99	253/358 (70,7)	245/367 (66,8)	0,83 (0,59 a 1,17)	0,30	

Asma:												
No	55	303/484 (62,6)	323/523 (61,8)	0,95 (0,71 a 1,28)	0,75	0,40	66	215/524 (41,0)	197/578 (34,1)	0,74 (0,58 a 0,95)	0,02	0,40
Si	44	224/371 (60,4)	232/364 (63,7)	1,18 (0,85 a 1,65)	0,32		77	72/163 (44,2)	53/178 (29,8)	0,60 (0,37 a 0,98)	0,04	
EPOC:												
No	55	410/632 (64,9)	436/656 (66,5)	- ‡	- ‡	- ‡	2	67/131 (51,1)	57/135 (42,2)	- ‡	- ‡	- ‡
Si	44	117/223 (52,5)	119/231 (51,5)	- ‡	- ‡	- ‡	2	5/7 (71.4)	1/7 (14.3)	- ‡	- ‡	- ‡
Vacunación contra la influenza												
No	55	119/163 (73,0)	121/178 (68,0)	- ‡	- ‡	- ‡	55	136/210 (64,8)	132/229 (57,6)	- ‡	- ‡	- ‡
Si	55	286/396 (72,2)	294/421 (69,8)	-	-	-	55	278/383 (72,6)	283/405 (69,9)			

25 (OH) D = 25-hidroxivitamina D; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; 1 g de vitamina D 3 = 40 unidades internacionales (UI).

* Algunos ensayos no contribuyeron con datos a un subgrupo dado, ya sea porque los individuos dentro de ese subgrupo no estaban representados o porque no se registraron datos relacionados con el posible modificador del efecto; en consecuencia, el número de ensayos representados varía entre subgrupos.

† Ajustado por edad, sexo y duración del estudio.

‡ No se pudieron estimar los valores ya que los modelos no convergieron.

dosis en bolo no ofreció ninguna protección contra la infección aguda del tracto respiratorio, incluso cuando se administró a aquellos con concentraciones circulantes de 25-hidroxivitamina D menores de 25 nmol / L (odds ratio ajustado de 0.82, 0.51 a 1.33; 304 participantes en ocho estudios ; dentro del subgrupo P = 0,43).

RESULTADOS SECUNDARIOS

Eficacia

La tabla 4 presenta los resultados del metaanálisis de IPD de un paso de resultados secundarios. Cuando todos los estudios se analizaron juntos, no se observó un efecto estadísticamente significativo de la vitamina D en la proporción de participantes con al menos una infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto respiratorio inferior, ingreso hospitalario o asistencia al servicio de urgencias por infección aguda del tracto respiratorio, curso de antimicrobianos para infección aguda del tracto respiratorio, o ausencia del trabajo o la escuela debido a infección aguda del tracto respiratorio. Sin embargo, cuando este análisis se estratificó por frecuencia de dosificación, se observó un efecto protector estadísticamente significativo límite de la suplementación

diaria o semanal con vitamina D contra la infección del tracto respiratorio superior (odds ratio ajustado 0.88, 0.78 a 1.00; 4483 participantes en 11 estudios, P = 0.05; tabla 5).

La seguridad

El uso de vitamina D no influyó en el riesgo de eventos adversos graves de cualquier causa (odds ratio ajustado 0,98, 0,80 a 1,20; 11 224 participantes en 25 estudios) o la muerte por cualquier causa (1,39, 0,85 a 2,27; 11 224 participantes en 25 estudios) (tabla 4). Los casos de posibles reacciones adversas a la vitamina D fueron poco frecuentes. Se detectó hipercalcemia en 21/3850 (0.5%) y se diagnosticaron cálculos renales en 6/3841 (0.2%); ambos eventos estuvieron representados de manera uniforme entre los brazos de intervención y control (tabla 4). La estratificación de este análisis por frecuencia de dosificación no reveló ningún aumento estadísticamente significativo en el riesgo de eventos adversos con la administración en bolo o la suplementación diaria o semanal (tabla 5).

Riesgo de sesgo entre los estudios

Un gráfico en embudo para la proporción de

Tabla 4 Metaanálisis de datos de participantes individuales de un paso de resultados secundarios

Resultados	Nº de ensayos	Proporción con evento ≥ 1		Odds ratio ajustado (IC 95%) *	Valor P
		Grupo de control (%)	Grupo de intervención (%)		
Infección del tracto respiratorio superior	19	1656/3286 (50,4)	1807/3733 (48,4)	0,93 (0,83 a 1,03)	0,15
Infección del tracto respiratorio inferior	99	542/3285 (16,5)	561/3413 (16,4)	0,96 (0,83 a 1,10)	0,52
Ingreso al hospital o asistencia al departamento de emergencias debido a ARTI	11	47/3886 (1,2)	40/3986 (1,0)	0,83 (0,54 a 1,27)	0,39
Uso de antimicrobianos para el tratamiento de ARTI	99	397/983 (40,4)	413/1121 (36,8)	0,84 (0,69 a 1,03)	0,10
Ausencia laboral o escolar debido a ARTI	77	321/632 (50,8)	319/684 (46,6)	0,87 (0,69 a 1,09)	0,22
Grave evento adverso de cualquier causa	25	216/5371 (4,0)	221/5853 (3,8)	0,98 (0,80 a 1,20)	0,83
Muerte por ARTI o insuficiencia respiratoria	25	7/5330 (0,1)	6/5802 (0,1)	0,70 (0,23 a 2,20)	0,55
Muerte por cualquier infección	25	15/5338 (0,3)	16/5812 (0,3)	0,95 (0,46 a 1,99)	0,90
Muerte por cualquier causa	25	48/5371 (0,9)	56/5853 (1,0)	1,39 (0,85 a 2,27)	0,18
Hipercalcemia	14	9/1739 (0,5)	12/2111 (0,6)	- †	- †
Piedras renales	14	4/1707 (0,2)	2/2134 (0,1)	- †	- †

ARTI = infección aguda del tracto respiratorio.
 * Ajustado por edad, sexo y duración del estudio.
 No se pudieron estimar los valores † ya que los modelos no convergieron.

participantes que experimentaron al menos una infección aguda del tracto respiratorio mostró un cierto grado de asimetría, lo que aumenta la posibilidad de que los ensayos pequeños que muestran los efectos adversos de la vitamina D podrían no haberse incluido en el metaanálisis (ver figura complementaria S5).

Análisis de respuesta

La tabla complementaria S7 presenta los resultados de los análisis de respuesta. Entre los participantes asignados al azar al brazo de intervención de los estudios incluidos para los que los datos finales del estudio sobre 25-hidroxivitamina D estaban disponibles, no se observó diferencia en el riesgo de infección aguda del tracto respiratorio entre aquellos que alcanzaron una concentración sérica de 75 o más nmol / L en comparación con los que no lo hicieron.

Análisis de sensibilidad

El metaanálisis de la DPI de la proporción de participantes que experimentaron al menos una infección aguda del tracto respiratorio, excluyendo dos ensayos evaluados como de riesgo poco claro de sesgo, 36 37 revelaron efectos protectores de la suplementación con vitamina D consistente con el análisis principal (odds ratio ajustado 0,82, 0,70 a 0,95, 10 744 participantes, P = 0,01). El análisis de sensibilidad para el mismo resultado,

restringido a los 14 ensayos que investigaron la infección aguda del tracto respiratorio como resultado primario o coprimario, también reveló efectos protectores de la suplementación con vitamina D consistente con el análisis principal (0,82, 0,68 a 1,00, 5739 participantes, P = 0,05).

DISCUSIÓN

En este metaanálisis de datos de participantes individuales (DPI) de ensayos controlados aleatorios, la suplementación con vitamina D redujo el riesgo de experimentar al menos una infección aguda del tracto respiratorio. El análisis de subgrupos reveló que la suplementación diaria o semanal de vitamina D sin dosis de bolo adicionales protegía contra la infección aguda del tracto respiratorio, mientras que los regímenes que contenían grandes dosis de bolo no. Entre los que recibieron vitamina D diaria o semanalmente, los efectos protectores fueron más fuertes en aquellos con deficiencia profunda de vitamina D al inicio del estudio, aunque aquellos con concentraciones iniciales más altas de 25-hidroxivitamina D también experimentaron beneficios. Esta evidencia se evaluó como de alta calidad, utilizando los criterios GRADE.³⁴ Dado que el estado basal de la vitamina D y el uso de dosis en bolo variaron considerablemente entre los estudios, nuestros resultados sugieren que el alto grado de heterogeneidad entre los ensayos puede atribuirse al menos en parte a estos factores. El uso de vitamina D fue seguro: las posibles reacciones

Tabla 5 Metaanálisis de datos de participantes individuales de un paso de resultados secundarios, estratificado por frecuencia de dosificación

Resultados	Dosificación en bolo					Dosificación diaria o semanal				
	Nº de ensayos	Proporción con ≥1 evento, grupo control (%)	Proporción con ≥1 evento, grupo de intervención (%)	Odds ratio ajustado (IC 95%) *	Valor P	Nº de ensayos	Proporción con ≥1 evento, grupo control (%)	Proporción con ≥1 evento, grupo de intervención (%)	Odds ratio ajustado (IC 95%) *	Valor P
Infección del tracto respiratorio superior	8	606/1052 (57,6)	730/1284 (56,9)	1.03 (0,86 a 1,24)	0,72	11	1050/2234 (47,0)	1077/2449 (44,0)	0,88 (0,78 a 1,00)	0,05
Infección del tracto respiratorio inferior	44	424/1889 (22,4)	427/1922 (22,2)	0,96 (0,82 a 1,13)	0,60	55	118/1396 (8,5)	134/1491 (9,0)	0,98 (0,75 a 1,28)	0,88
Uso de antimicrobianos para el tratamiento de ARTI	44	201/348 (57,8)	203/367 (55,3)	0,79 (0,56 a 1,10)	0,16	55	196/635 (30,9)	210/754 (27,9)	0,87 (0,67 a 1,13)	0,31
Ausencia laboral o escolar debido a ARTI	44	219/409 (53,5)	196/411 (47,7)	0,78 (0,59 a 1,04)	0,10	3	102/223 (45,7)	123/273 (45,1)	1,03 (0,71 a 1,48)	0,88
Grave evento adverso de cualquier causa	10	107/2822 (3,8)	115/3070 (3,7)	1,00 (0,74 a 1,35)	0,99	15	109/2549 (4,3)	106/2783 (3,8)	0,97 (0,73 a 1,30)	0,86
Muerte por cualquier causa	10	29/2822 (1,0)	35/3070 (1,1)	1,29 (0,71 a 2,35)	0,40	15	19/2549 (0,7)	21/2783 (0,8)	- †	- †
Muerte por ARTI o insuficiencia respiratoria	10	4/2797 (0,1)	3/3038 (0,1)	0,61 (0,12 a 3,02)	0,54	15	3/2533 (0,1)	3/2765 (0,1)	- †	- †
Muerte por cualquier infección.	10	8/2801 (0,3)	5/3040 (0,2)	0,55 (0,17 a 1,80)	0,32	15	7/2537 (0,3)	11/2773 (0,4)	- †	- †
Ingreso al hospital o asistencia al departamento de emergencias debido a ARTI	66	4/2081 (0,2)	6/2124 (0,3)	- †	- †	55	43/1805 (2,4)	34/1862 (1,8)	- †	- †
Hipercalcemia	8	8/1062 (0,8)	11/1303 (0,8)	- †	- †	66	1/677 (0,1)	1/808 (0,1)	- †	- †
Piedras renales	66	0/764 (0,0)	1/1011 (0,1)	- †	- †	8	4/943 (0,4)	1/1123 (0,1)	- †	- †

ARTI = infección aguda del tracto respiratorio.

* Ajustado por edad, sexo y duración del estudio.

† Los valores no se pudieron estimar ya que el modelo no convergió.

adversas fueron poco frecuentes y el riesgo de tales eventos fue el mismo entre los participantes asignados al azar a los brazos de intervención y control.

¿Por qué el uso de dosis en bolo de vitamina D puede ser ineficaz para la prevención de la infección aguda del tracto respiratorio? Una explicación se relaciona con los efectos potencialmente adversos de las grandes fluctuaciones en las concentraciones circulantes de 25-hidroxivitamina D, que se observan después del uso de dosis en bolo pero no con suplementos diarios o semanales. Vieth ha propuesto que las altas concentraciones circulantes después de la administración en bolo pueden desregular crónicamente

la actividad de las enzimas responsables de la síntesis y degradación del metabolito activo de la vitamina D 1,25-dihidroxivitamina D, lo que resulta en una disminución de las concentraciones de este metabolito en los tejidos extrarrenales.³⁸ Tal efecto podría atenuar la capacidad de la 25-hidroxivitamina D para soportar respuestas inmunes protectoras a los patógenos respiratorios. La mayor eficacia de la suplementación con vitamina D en aquellos con un estado basal más bajo de vitamina D se explica con mayor facilidad, en base al principio de que las personas que tienen la mayor deficiencia de un micronutriente serán las más propensas a responder a su reemplazo.

Fortalezas y limitaciones de este estudio

Nuestro estudio tiene varios puntos fuertes. Obtuvimos IPD para los 25 ensayos identificados por nuestra búsqueda; la proporción de participantes aleatorizados con datos de resultados faltantes fue pequeña (3.4%); los participantes con diversas características en múltiples entornos estuvieron representados; y los niveles de 25-hidroxivitamina D se midieron usando ensayos validados en laboratorios que participaron en esquemas externos de evaluación de calidad. Por lo tanto, nuestros hallazgos tienen un alto grado de validez interna y externa. Además, los efectos de subgrupos que informamos cumplen los "criterios de credibilidad" publicados relacionados con el diseño, el análisis y el contexto del estudio.³⁹ Específicamente, los modificadores de efectos relevantes se especificaron a priori y se midieron al inicio, los valores de P para la interacción se mantuvieron significativos después del ajuste por posibles factores de confusión y los efectos de los subgrupos fueron consistentes cuando se analizaron como proporciones y tasas de eventos. El análisis de supervivencia reveló tendencias consistentes que no alcanzaron significación estadística, posiblemente debido a la falta de poder (menos estudios contribuyeron con datos a los análisis de supervivencia que a los análisis de proporciones y tasas de eventos). Los conceptos de que la suplementación con vitamina D puede ser más efectiva cuando se administra a aquellos con niveles basales más bajos de 25-hidroxivitamina D y menos efectiva cuando se administran dosis en bolo, también son biológicamente plausibles. Una revisión Cochrane reciente de ensayos controlados aleatorios que informan que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de exacerbaciones graves del asma,⁴⁰ Aunque los resultados son consistentes con la hipótesis de que el estado basal de vitamina D y el régimen de dosificación modifican independientemente los efectos de la suplementación con vitamina D, no podemos excluir la posible influencia de otros modificadores de efectos vinculados a estos dos factores. El riesgo de confusión residual por otros modificadores del efecto aumenta para los análisis en los que relativamente pocos ensayos están representados dentro de un subgrupo, por ejemplo, donde los análisis de subgrupos se estratificaron por régimen de dosificación. Por lo tanto, sugerimos precaución al interpretar los resultados en la tabla 3.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Una explicación del grado de asimetría observado en el gráfico en embudo es que algunos ensayos pequeños que muestran efectos adversos de la vitamina D podrían haber escapado de nuestra atención. Con respecto al potencial de datos faltantes, realizamos grandes esfuerzos para identificar datos publicados y (en ese momento) no publicados, como lo ilustra el hecho de que nuestro

metaanálisis incluye datos de 25 estudios, 10 más que el metadato de datos agregados más grande. Análisis sobre el tema.¹³ Sin embargo, si surgieran uno o dos ensayos pequeños que mostraran grandes efectos adversos de la vitamina D, no anticipamos que alterarían en gran medida los resultados del metaanálisis de IPD de un solo paso, ya que cualquier señal negativa de un número modesto de participantes adicionales probablemente se diluiría con la señal protectora robusta generada a partir del análisis de datos de casi 11 000 participantes. Una segunda limitación es que nuestro poder para detectar los efectos de la suplementación con vitamina D fue limitado para algunos subgrupos (por ejemplo, individuos con concentraciones basales de 25-hidroxivitamina D <25 nmol / L que reciben regímenes de dosificación en bolo) y para algunos resultados secundarios (por ejemplo, incidencia de infección del tracto respiratorio inferior). Los resultados estadísticamente significativos nulos y limítrofes para el análisis de estos resultados pueden haber surgido como consecuencia del error tipo 2. Se están realizando ensayos controlados aleatorios adicionales que investigan los efectos de la vitamina D sobre el riesgo de infección aguda del tracto respiratorio, y la inclusión de datos de estos estudios en futuros metaanálisis tiene el potencial de aumentar el poder estadístico para evaluar los efectos de los subgrupos. Sin embargo, los tres estudios más grandes de este tipo (NCT01169259, ACTRN12611000402943 y ACTRN12613000743763) se están llevando a cabo en poblaciones donde la deficiencia profunda de vitamina D es rara, y dos están usando regímenes de dosificación en bolo intermitente: por lo tanto, es poco probable que los resultados alteren nuestro hallazgo de beneficio en personas que son muy deficientes en vitamina D o en aquellos que reciben suplementos diarios o semanales. Una tercera limitación potencial es que los datos relacionados con el cumplimiento de los fármacos del estudio no estaban disponibles para todos los participantes. Sin embargo, la inclusión de participantes no adherentes sesgaría los resultados de nuestro análisis de intención de tratar hacia el nulo: por lo tanto, concluimos que los efectos de la vitamina D en aquellos que son totalmente adherentes a la suplementación no serán menos que los informados para la población general del estudio. Finalmente, advertimos que las definiciones de estudio de infección aguda del tracto respiratorio fueron diversas, y se obtuvo confirmación virológica, microbiológica o radiológica para la minoría de eventos. Sin embargo, la infección aguda del tracto respiratorio suele ser un diagnóstico clínico en la práctica, y dado que todos los estudios fueron doble ciego y controlados con placebo, las diferencias en la incidencia de eventos entre los brazos del estudio no pueden atribuirse al sesgo de observación.

CONCLUSIONES E IMPLICACIONES POLÍTICAS

Nuestro estudio informa una nueva indicación importante para la suplementación con vitamina D: la prevención de la infección aguda del tracto respiratorio. También mostramos que las personas que son muy deficientes en vitamina D y las que reciben suplementos diarios o semanales sin dosis de bolo adicionales experimentaron un beneficio particular. Nuestros resultados se suman al cuerpo de evidencia que respalda la introducción de medidas de salud pública como el enriquecimiento de alimentos para mejorar el estado de la vitamina D, particularmente en entornos donde la deficiencia profunda de vitamina D es común.

Qué es lo que ya se sabe sobre este tema

- Los ensayos controlados aleatorios de suplementos de vitamina D para la prevención de la infección aguda del tracto respiratorio han arrojado resultados contradictorios.
- El metanálisis de datos de participantes individuales (DPI) tiene el potencial de identificar factores que pueden explicar esta heterogeneidad, pero esto no se había realizado previamente.

Lo que agrega este estudio

El metanálisis de IPD de 10 933 participantes en 25 ensayos controlados aleatorios mostró un efecto protector general de los suplementos de vitamina D contra la infección aguda del tracto respiratorio (número necesario para tratar (NNT) = 33).

El beneficio fue mayor en aquellos que recibieron vitamina D diaria o semanalmente sin dosis de bolo adicionales (NNT = 20), y los efectos protectores contra la infección aguda del tracto respiratorio en este grupo fueron más fuertes en aquellos con deficiencia profunda de vitamina D al inicio del estudio (NNT = 4).

Estos hallazgos respaldan la introducción de medidas de salud pública como el enriquecimiento de alimentos para mejorar el estado de la vitamina D, particularmente en entornos donde es común la deficiencia profunda de vitamina D.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*2009;356:758-66. doi:10.1001/jama.2009.1163 pmid:19690308.
2. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*2015;356:117-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2 pmid:25530442.
3. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*2006;356:1129-40. doi:10.1017/S0950268806007175 pmid:16959053.
4. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*2013;356:321-9. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.11.017 pmid:23220552.
5. Hansdottir S, Monick MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunninghake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. *J Immunol*2008;356:7090-9. doi:10.4049/jimmunol.181.10.7090 pmid:18981129.
6. Olliver M, Spelmink L, Hiew J, Meyer-Hoffert U, Henriques-Normark B, Bergman P. Immunomodulatory effects of vitamin D on innate and adaptive immune responses to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*2013;356:1474-81. doi:10.1093/infdis/jit355 pmid:23922371.
7. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*2015;356:4240-70. doi:10.3390/nu7064240 pmid:26035247.
8. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*2011;356:337-45. doi:10.1038/nrendo.2010.226 pmid:21263449.
9. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract

- Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*2013;356:e65835. doi:10.1371/journal.pone.0065835 pmid:23840373.
10. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*2012;356:300-3. doi:10.4103/0976-500X.103685 pmid:23326099.
 11. Mao S, Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis*2013;356:696-702. doi:10.3109/00365548.2013.803293 pmid:23815596.
 12. Xiao L, Xing C, Yang Z, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*2015;356:1026-34. doi:10.1017/S000711451500207X pmid:26310436.
 13. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*2016;356:e0162996. doi:10.1371/journal.pone.0162996 pmid:27631625.
 14. Martineau AR. Bolus-dose vitamin D and prevention of childhood pneumonia. *Lancet*2012;356:1373-5. doi:10.1016/S0140-6736(12)60405-X pmid:22494825.
 15. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*2012;356:105-14. doi:10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00004 pmid:22250141.
 16. Martineau AR, James WY, Hooper RL, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*2015;356:120-30. doi:10.1016/S2213-2600(14)70255-3 pmid:25476069.
 17. Steenhoff AP, Schall JI, Samuel J, et al. Vitamin D supplementation in Batswana children and adults with HIV: a pilot double blind randomized controlled trial. *PLoS One*2015;356:e0117123. doi:10.1371/journal.pone.0117123 pmid:25706751.
 18. Waterhouse M, Tran B, Armstrong BK, et al. Environmental, personal, and genetic determinants of response to vitamin D supplementation in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*2014;356:E1332-40. doi:10.1210/jc.2013-4101 pmid:24694335.
 19. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*2010;356:1815-22. doi:10.1001/jama.2010.594 pmid:20460620.
 20. Riley RD, Lambert PC, Abo-Zaid G. Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ*2010;356:c221. doi:10.1136/bmj.c221 pmid:20139215.
 21. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics*2012;356:e561-7. doi:10.1542/peds.2011-3029 pmid:22908115.
 22. Murdoch DR, Slow S, Chambers ST, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on upper respiratory tract infections in healthy adults: the VIDARIS randomized controlled trial. *JAMA*2012;356:1333-9. doi:10.1001/jama.2012.12505 pmid:23032549.
 23. Rees JR, Hendricks K, Barry EL, et al. Vitamin D3 supplementation and upper respiratory tract infections in a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*2013;356:1384-92. doi:10.1093/cid/cit549 pmid:24014734.
 24. Tachimoto H, Mezawa H, Segawa T, Akiyama N, Ida H, Urashima M. Improved control of childhood asthma with low-dose, short-term vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*2016;356:1001-9. doi:10.1111/all.12856 pmid:26841365.
 25. Tran B, Armstrong BK, Ebeling PR, et al. Effect of vitamin D supplementation on antibiotic use: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*2014;356:156-61. doi:10.3945/ajcn.113.063271 pmid:24108783.
 26. Urashima M, Mezawa H, Noya M, Camargo CA Jr. Effects of vitamin D supplements on influenza A illness during the 2009 H1N1 pandemic: a randomized controlled trial. *Food Funct*2014;356:2365-70. doi:10.1039/C4FO00371C pmid:25088394.
 27. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in

- schoolchildren. *Am J Clin Nutr*2010;356:1255-60. doi:10.3945/ajcn.2009.29094 pmid:20219962.
28. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. Cochrane Bias Methods Group Cochrane Statistical Methods Group. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*2011;356:d5928. doi:10.1136/bmj.d5928 pmid:22008217.
29. Department of Health. Department of Health Report on Health and Social Subjects, No. 49. Nutrition and bone health with particular reference to calcium and vitamin D. London; 1998.
30. Reid IR. Towards a trial-based definition of vitamin D deficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*2016;356:376-7. doi:10.1016/S2213-8587(16)00079-6 pmid:26944420.
31. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*2009;356:384-90. doi:10.1001/archinternmed.2008.560 pmid:19237723.
32. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML. Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*2010;356:e11088. doi:10.1371/journal.pone.0011088 pmid:20559424.
33. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Contour-enhanced meta-analysis funnel plots help distinguish publication bias from other causes of asymmetry. *J Clin Epidemiol*2008;356:991-6. doi:10.1016/j.jclinepi.2007.11.010 pmid:18538991.
34. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*2008;356:924-6. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD pmid:18436948.
35. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial. *Lancet*2012;356:1419-27. doi:10.1016/S0140-6736(11)61650-4 pmid:22494826.
36. Dubnov-Raz G, Rinat B, Hemilä H, Choleva L, Cohen AH, Constantini NW. Vitamin D supplementation and upper respiratory tract infections in adolescent swimmers: a randomized controlled trial. *Pediatr Exerc Sci*2015;356:113-9. doi:10.1123/pes.2014-0030 pmid:25050610.
37. Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H. Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection: a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis*2010;356:809-14. doi:10.1086/654881 pmid:20632889.
38. Vieth R. How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anticancer Res*2009;356:3675-84. pmid:19667164.
39. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ*2010;356:c117. doi:10.1136/bmj.c117 pmid:20354011.
40. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*2016;356:CD011511. pmid:27595415.
41. Li-Ng M, Aloia JF, Pollack S, et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect*2009;356:1396-404. doi:10.1017/S0950268809002404 pmid:19296870.
42. Manaseki-Holland S, Qader G, Isaq Masher M, et al. Effects of vitamin D supplementation to children diagnosed with pneumonia in Kabul: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health*2010;356:1148-55. doi:10.1111/j.1365-3156.2010.02578.x pmid:20723187.
43. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy Clin Immunol*2011;356:1294-6. doi:10.1016/j.jaci.2010.12.016 pmid:21315433. Kumar GT, Sachdev HS, Chellani H, et al. Effect of weekly vitamin D supplements on mortality, morbidity, and growth of low birthweight term infants in

- India up to age 6 months: randomised controlled trial. *BMJ*2011;356:d2975. doi:10.1136/bmj.d2975 pmid:21628364.
44. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open*2012;356:e001663. doi:10.1136/bmjopen-2012-001663 pmid:23242238.
 45. Marchisio P, Consonni D, Baggi E, et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J*2013;356:1055-60. doi:10.1097/INF.0b013e31829be0b0 pmid:23694840.
 46. Goodall EC, Granados AC, Luinstra K, et al. Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis*2014;356:273. doi:10.1186/1471-2334-14-273 pmid:24885201.
 47. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr*2015;356:396-404. doi:10.1111/apa.12819 pmid:25283480.
 48. Martineau AR, MacLaughlin BD, Hooper RL, et al. Double-blind randomised placebo-controlled trial of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (ViDiAs). *Thorax*2015;356:451-7. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206449pmid:25724847.
 49. Martineau AR, Hanifa Y, Witt KD, et al. Double-blind randomised controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their carers (ViDiFlu). *Thorax*2015;356:953-60. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206996 pmid:26063508.
 50. Simpson SJ, van der Mei I, Stewart N, Blizzard L, Tettey P, Taylor B. Weekly cholecalciferol supplementation results in significant reductions in infection risk among the vitamin D deficient: results from the CIPRIS pilot RCT. *BMC Nutr*2015;356(7).
 51. Denlinger LC, King TS, Cardet JC, et al. NHLBI AsthmaNet Investigators. Vitamin D Supplementation and the Risk of Colds in Patients with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med*2016;356:634-41. doi:10.1164/rccm.201506-1169OC pmid:26540136.
 52. Ginde AA, Blatchford P, Breese K, et al. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. *J Am Geriatr Soc*2016;. doi:10.1111/jgs.14679 pmid:27861708.

FINANCIADO

profer

Nada más comer

Ferrimanitol ovoalbúmina

En anemia ferropénica



40 mg

Prevención ^(1, 2)

SOBRES

1 sobre al día*



Sin sorbitol
Sin gluten

sabor
vainilla-plátano

COMPRIMIDOS

1 comprimido al día*



sabor
café

BLISTER UNIDOSIS

Sin azúcar Sin lactosa
Sin sorbitol Sin gluten

Profer 40 mg granulado para solución oral: también indicado en niños y adolescentes (1)
*2 dosis/día con 40 mg en caso de Anemia Ferropénica (1,2)



80 mg

Tratamiento ⁽³⁾

SOBRES

1 sobre al día



sabor
vainilla-plátano

Sin sorbitol
Sin gluten



PROFER-03/20-005

meiji

Meiji Pharma Spain, S.A.

Ejerce un efecto protector de la mucosa gastroduodenal frente a la toxicidad habitual del hierro observada en otras formulaciones

ESTUDIO COMPARATIVO vs. hierro proteinsuccinilato y sulfato ferroso ⁽¹⁻⁴⁾

TRIBUNA HUMANÍSTICA

CORANOVIRUS LECCIONES APREDIDAS E INCOGNITAS EMERGIDAS

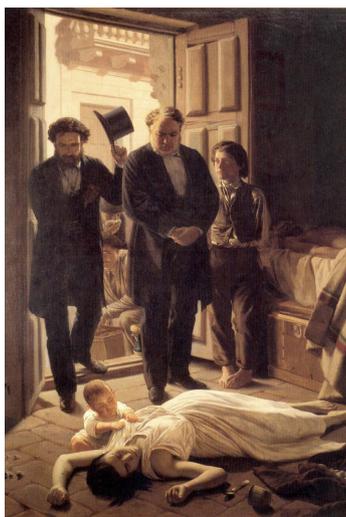


Figura 1. Fiebre amarilla de Juan Manuel Blanes

Como bien sabemos la Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene como responsabilidad, fundamental e histórica, a través de la Asamblea Mundial de la Salud, adoptar reglamentos (RSI) «destinados a prevenir la propagación internacional de enfermedades» que, si bien en un principio abarcaba 6 enfermedades cuarentenables, se redujeron a 3 en 1981 fiebre amarilla (figura 1), peste (figura 2) y cólera (figura 3).

Posteriormente, ante el enorme aumento de los viajes y el comercio internacionales, así como la aparición y reaparición de nuevas amenazas para la salud pública, se pidió una revisión sustancial del RSI que se hizo imperativo tras la aparición del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), primera emergencia de salud pública de alcance mundial del siglo XXI que apareció en noviembre del 2002 y desapareció, afortunadamente, en el 2004 de forma natural, sin tratamiento ni inmunización. Como consecuencia, la Asamblea Mundial de la Salud estableció en 2003 un Grupo de Trabajo que fue aprobado en el 2005 por la 58ª Asamblea y entró en vigor el 15 de junio de 2007. La particularidad de ésta es que no limita la aplicación del RSI ni a enfermedades, ni a mecanismos de transmisión en concreto. Su finalidad y el alcance son «prevenir la propagación internacional de enfermedades, proteger contra esa propagación, controlarla y darle una respuesta de salud pública proporcionada y restringida a los riesgos para la salud pública y evitando al mismo tiempo las interferencias innecesarias con el tráfico y el comercio internacionales».



Figura 2. Corral apestados de Goya

Así las cosa, ¿Qué es lo que ha ocurrido y qué hemos aprendido? Si de la primera emergencia por coronavirus aprendimos

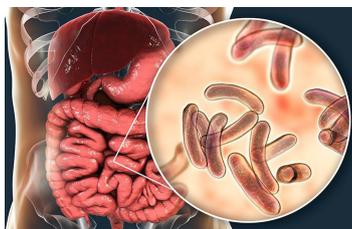


Figura 3. Cólera

algo, no fue precisamente la existencia de fronteras para las enfermedades, (figura 4) todo lo contrario, reafirmaba que vivimos en un mundo sin fronteras en la que todos somos igual de responsables y necesarios para la contención de las enfermedades. E igualmente se reafirmó la posibilidad real de una veloz propagación de cualquier enfermedad. El exponencial aumento de circulación de personas y mercancías y la



Figura 4. Los 4 jinetes del apocalipsis

facilidad de pasar de un continente a otro en pocas horas lo atestiguaban.

Pero lo más curioso es que no era la primera vez que un virus procedente de China había producido pandemias, la “gripe asiática” de 1957-58, o la “gripe de Hong Kong” de 1968 produjeron, cada una de ellas millones de muertos en todo el mundo, y no hubo aislamientos, ni confinamientos, ni paro en el sector productivo, ni cierre de aduanas.

Y entonces ¿Qué ha ocurrido en esta segunda emergencia por coronavirus? ¿Qué hemos aprendido? Lo primero, es que no supimos valorar las advertencias, ni lo que se nos podía avecinar. Creímos que los avances tecnológicos en todas las materias, incluso en la sanitaria, nos permitiría controlar las enfermedades transmisibles como se hizo con la “gripe A”, “gripe aviar” “Ébola”, e incluso el “SARS”. Ninguna de éstas tres últimas llegó a los mil muertos oficiales, según la OMS. Posiblemente este hecho nos ha llevado a menospreciar a los microorganismos, y olvidar que por muy pequeños que sean, o nos parezcan, aun no disponemos de las armas necesarias para protegernos y, es más, carecemos de sistemas sanitarios preparados para éstas avalanchas puntuales, como ha quedado demostrado.

En la década de los 70, ante el gran auge de los antibióticos e inmunizaciones (la viruela se consideró erradicada el 9 de diciembre de 1979), numerosos científicos, como los estimados microbiólogos Macfarlane Burnet y David White, proclamaron a los cuatro vientos el éxito de la ciencia en la lucha contra las enfermedades infecciosas. La erradicación de ellas era cuestión de tiempo. Grave error.

Hemos aprendido que el virus se contagia a gran velocidad dada la globalización mundial, lo que antes tardaba años, ahora solo requiere semanas.



Periodo prepatogénico

Hemos aprendido que se cumple escrupulosamente el periodo prepatogénico de la enfermedad, y por lo tanto nuestros objetivos han de ir encaminados a prevenir la relación agente-huésped.

Hemos confirmado con Rosemberg y experimentado en nuestras carnes que las epidemias se desarrollan como dramas sociales en tres actos. Los primeros signos son sutiles. Ya sea influenciado por un deseo de tranquilidad o una necesidad de proteger los intereses económicos, los políticos ignoran las pistas de que algo está mal hasta que la aceleración de la enfermedad y la muerte obliga a un reconocimiento renuente.

El reconocimiento lanza el segundo acto, en el que los ciudadanos exigen explicaciones que los políticos con circunloquios a duras penas pueden dar. Es un aspecto dramático. Acusaciones recíprocas donde los gobiernos buscan desesperadamente asignar responsabilidad y

lavarse las manos. Se toman medidas y se desarrollan protocolos de prevención, contención y tratamientos, y se multiplica la inversión en la investigación encaminadas a paliar, curar o inmunizar a la población. El dinero no es problema ante el miedo a la muerte, y más de uno multiplicará sus beneficios. Estos dos actos son los que llevamos con el coronavirus.

El último acto no lo sabemos aún con el COVID-19. Sabemos el acto final de las pandemias. (figura 5) Siempre terminan resolviéndose, ya sea porque les ganamos la partida, con tratamientos o vacunas, o porque agotan el suministro de víctimas susceptibles tras inmunizarse gran parte de la población sobreviviente.

Hemos aprendido a valorar qué es lo que verdaderamente nos importa, y cuáles son los agentes más valiosos dentro de la sociedad, que son más de los que podíamos sospechar, así como a reconocer la intrascendencia de las vanidades.

Cuando la penicilina estuvo disponible, la sífilis (figura 6) podría haberse erradicado más fácilmente, pero algunos médicos advirtieron contra su uso por temor a que eliminaría la penalidad de la promiscuidad. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (figura 7) podría, en teoría, haber estado contenido en la década de 1980, pero no fue así, y aunque el advenimiento de la terapia antirretroviral efectiva en 1996 redujo drásticamente la mortalidad relacionada con el SIDA, no le puso fin, simplemente nos hemos acostumbrado a convivir con él a pesar de los 32 millones de fallecidos que se estiman que llevamos. Si una enfermedad no se vence terminamos adaptándonos, como al cáncer o a los accidentes de tráfico. Y así ocurre también con el paludismo, tuberculosis y otras tantas enfermedades infecciosas.

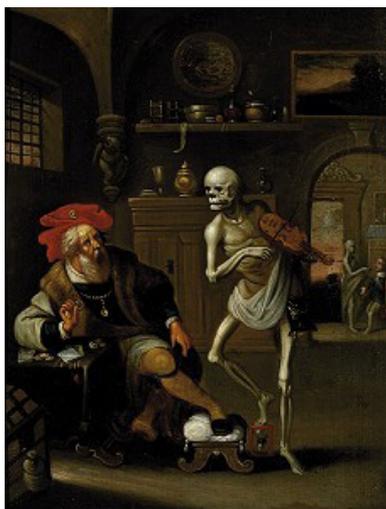


Figura 5. Danza de la muerte



Figura 6. Siphilis. Richard Tennant

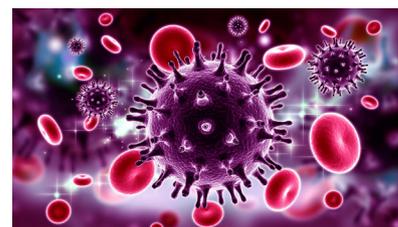


Figura 7. Virus VIH

Lección aprendida. Las epidemias no son nada nuevo, siempre han cobrado muchas vidas en la población como han sido la viruela, sarampión, gripe de 1918, la peste negra, (figura 8) tuberculosis, lepra o el VIH, matando, cada una de ellas a millones de personas incluidas las recientes gripes, ya comentadas, de 1957 y 1968. Ocasionalmente algunas ciudades quedaron arrasadas, como Atenas, en los albores del 500 A.C. Los médicos, los peores malparados murieron durante los brotes de peste en la Europa medieval, (figura 9) durante brotes de fiebre amarilla, la peste, el cólera y más cercana la gripe de Hong Kong. Y ahora, éste nuevo virus vuelve a afectar especialmente al personal sanitario. Si bien dicha mortalidad refleja la voluntad de los profesionales de la salud de ponerse en riesgo al cuidar a otros, también puede acusarse a los gobiernos de mandarles al frente de batalla sin el material, espacio y sistemas" que necesitan para ser exitosos porque no estaban prevenidos. Las pandemias llegan sin avisar.



Figura 8. Peste



Figura 9. Peste en Marsella. 1720 Michel Apriete (Museo Atger, Montpellier).

¿A cuánto se elevará el número de muertos?. Imposible de prever dadas las grandes incógnitas sin posibilidad de respuesta a medio plazo. Algunos expertos advierten que la mitad de la población mundial estará infectada para fin de año, una incidencia que podría provocar más de 100 millones de muertes. Personalmente creo que de no haberse tomado las medidas de confinamiento se hubiese cumplido con creces. A falta de conocer la resistencia al calor, posible mutación, duración de la inmunidad adquirida, desarrollo de fármacos, vacunas eficaces, y otras variables impredecibles, nadie puede contestar la pregunta. Imposible saber si el virus sobrevivirá varios años y será capaz de ocasionar más brotes, el peor de los escenarios.

También hay que contemplar que intervengan nuevos actores. Vivimos en un mundo globalizado donde paradójicamente conviven civilizaciones o sociedades dispares. Unas confinadas en el Amazona, África, tundra Ártica, islas de Oceanía o en diversa regiones de China, (figura 10) donde se da el contacto humano-animal poco tranquilizador. Por otro lado poblaciones que viven hacinadas en grandes urbes, con desigualdades sociales, mayor estrés, flujo constante de viajeros. Combinación explosiva para nuevas epidemias y pandemias.



Figura 10. Fotograma de la película El velo pintado

Nos queda ahora y no es poca cuestión, afrontar las consecuencias del confinamiento. Unas serán de corte psicologico. Dificiles siempre de interpretar, recordemos que, en la primera guerra mundial, la población admitía y daba calor a los soldados que volvían con traumas psicológicos. En la segunda guerra mundial, cambiaron las tornas. Muchas ciudades fueron bombardeadas con la consiguientes muertes de civiles. Esta vez no se admitieron traumas psicologicos y se les tachó más bien de cobardes. Queda por despejar qué pasará ahora y si será distinta la postura dada la variedad de países y civilizaciones afectadas.

Las consecuencias económicas serán mayores cuanto más dure el confinamiento. No somos los indicados para analizarlas pero es obvio que cuanto mayor sea el deterioro y la pérdida financiera mayor probabilidad de que surjan los problemas psicologicos antes mencionados.

Concluyendo. Es necesario concienciarse que las pandemias no son del pasado. Cíclicamente las hemos tenido y tan solo con las ocurridas desde 1957 han provocado millones de muertos. (figura 11) No es del medioevo. Y peor aún, cuanto más avancemos en las comunicaciones y tecnología mayor será el riesgo, y urgen una serie de medidas que conlleve a mantener un Sistema de Salud Público preparado para cualquier eventualidad. Se requiere, inevitablemente, manejo de información y registros mediante un Sistema de Vigilancia Epidemiológica eficiente. Control veterinario de las zoonosis y de la contaminación medioambiental. Especialistas en

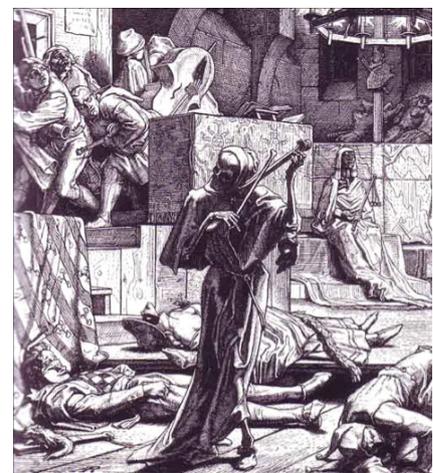


Figura 11. "Danza de la muerte" Alfred Retbe



Figura 12. Nube tóxica del Volcan en Islandia

Medicina Preventiva y Salud Pública que formen al personal sanitario y a la población en técnicas de protección eficaces. Todo ello servirá a los Políticos a tomar decisiones basadas en hechos y no en intereses particulares. No es de recibo que sean los políticos los que influyan, y/o manipulen, la información que han de difundir los técnicos y los medios de comunicación que deben informar adecuadamente y evitar que cunda el pánico. La historia de las epidemias ofrece consejos considerables, pero solo si las personas conocen la historia y responden con sabiduría.

Por último, si queremos avanzar, se requiere formar a la población. Comenzando en los colegios. Hay que instruir sobre los posibles escenarios que nos podemos encontrar ya sean por enfermedades infecciosas, contaminación ambiental o fenómenos naturales (como la

nube tóxica del glaciar Eyjafjallajökull en Islandia en el 2009) (figura 12). Cada uno de ellos requerirá distintos mecanismos de protección. Hay que enseñar a protegerse correctamente, a usar la tecnología a distancia, e inculcar la importancia de ser disciplinados. Las autoridades sanitarias han de estar preparadas para poder suministrar oportunamente los equipos de protección individual que la población no alcance a autoabastecerse. Así cabe pensar en no destruir el tejido industrial, poder seguir produciendo y que la economía se vea influenciada lo menos posible por la aparición cíclica de epidemias o pandemias. Es lo que deseamos.

Juan Bajo Arenas
Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública



Seguro de Automóvil



Juan necesitó ayuda de *confianza* para montar la silla

Y uno de nuestros profesionales lo hizo, gracias al nuevo **“Servicio Manitas Auto”**.

Así de fácil...

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 / 902 30 30 10

Síguenos en     

y en nuestra APP 



A.M.A.
agrupación mutual
aseguradora



TRIBUNA HUMANÍSTICA

ET PESTILENCIA REDIIIT AD ORBEM

La humanidad a lo largo de su historia ha estado azotada por pestes o epidemias. La peste toma su nombre del latín “*pestis*” de etimología incierta que se aplicaba a enfermedades contagiosas y que en nuestros días por extensión a cualquier mal muy diseminado incluso no infeccioso. La palabra epidemia sin embargo deriva del griego, y significa visita, llegada, y a la postre ambas han venido a coincidir para expresar lo mismo en nuestro idioma.

Aunque griegos y romanos tenían enfermedades contagiosas eran localizadas y pocas referencias hay de ellas.

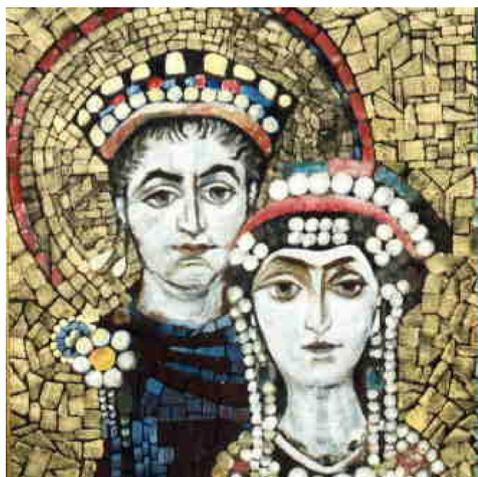


Figura 1. Justiniano y Teodora



Figura 2. Santa Sofía en Estambul

La primera medianamente documentada asoló al poderoso imperio de Bizancio en la década del 540 y fue llamada “*La peste de Justiniano*”, por aparecer en tiempos de este soberbio jefe supremo del imperio romano de oriente (figura 1) que reconquistó Roma construyó Sta. Sofía en Constantinopla (figura 2) y compiló el derecho romano en la obra “*Corpus Iuris Civilis*” que se estudia en las facultades de derecho aún en nuestros días. Aunque entonces todavía no identificada, hoy sabemos que fue producida por la “*Yesinia pestis*” teniendo como reservorio los roedores y transmitida al hombre por las pulgas (figura 3). Como toda epidemia trajo consigo dos consecuencias contundentes. Primera la muerte. Se estima (imposible saberlo con exactitud con los datos de aquella época) que causó más de 30 millones de muertos, un 20% de la población mundial del siglo VI. (figura 4) La segunda el desplome de la economía cuando no la ruina o la hambruna. Los campos no tenían quien los cultivara y el comercio, sobre todo el marítimo, cayó a plomo. Con ella empezó la decadencia del imperio de Justiniano que ya no levantaría cabeza. Me sirve esto para dar introducción a otras dos características, estas no de tanta aceptación por lo tanto rebatibles que galvanizan a las epidemias. Han venido casi todas de Asia y en etapas de relativa bondad económica o por lo menos no de extremada pobreza. La de Justiniano sin duda reunía estas peculiaridades.



Figura 3. Pulga con *Yesinia Pestis*



Figura 4. Peste de Justiniano

La de Justiniano sin duda reunía estas peculiaridades.



Figura 5. Bubones negros



Figura 6. Giovanni Boccaccio



Figura 7. Decamerón

Figura 8. Lazareto vechio
Venecia

Nueva oleada arreció en la Baja Edad Media, siglo XIV, marcando de forma indeleble, inmarcesible, a este periodo de tiempo. Esta vez conocida, por su forma de aparición de bubones negros y fétidos, (figura 5) como “*peste bubonica o peste negra*” producida por una variante de la “*Yersinia pestis*”. Llegó a Florencia en 1348 y Boccaccio (figura 6) la describe magistralmente, en la introducción del Decamerón. (figura 7) “*Tal pestilencia universalmente funesta y digna de llanto había comenzado en las partes orientales privándolas de una gran cantidad de vivientes, y extendiéndose sin descanso de un lugar a otro, no valiendo contra ella ningún saber ni providencia humana. Salían en las ingles y axilas ciertas hinchazones que algunas crecían hasta el tamaño de unas manzanas y otras de un huevo que eran llamadas bubas por el pueblo y manchas negras o lívidas que aparecían a muchos en los brazos y otros en el cuerpo y para curar tal enfermedad no parecía que valiese consejo de médico ni virtud de medicina alguna*”.

Fue una demolición demográfica catastrófica y por ello el mismo Boccaccio escribió “*Cuantos hombres valientes, cuántas mujeres hermosas desayunaron con sus familiares y cenaron con sus antepasados en el otro mundo*”. Fue tal la mortalidad que el Papa Clemente consagró el río Ródano para que los muertos que se arrojaron al mismo se considerasen en “*cristiana sepultura*”. Esta vez tampoco se sabe exactamente la mortalidad, pero se calcula que mató a la mitad de la población europea causando gran hambruna. En Venecia y Génova, ciudades ricas, llegó la peste por las mismas embarcaciones que otrora generaron gran riqueza. Y fue en Venecia donde se dispuso por primera vez la famosa cuarentena, del italiano “*quarenta giorni*” manteniendo aislados a todo barco y navegantes que arribaban a puerto enviándolos a una pequeña isla, en la laguna veneciana, denominada “*lazzaretto Vechio*” (figura 8) durante 40 días. Los retenían, sin dejarlos entrar en la ciudad y obligándoles a limpiar barco y mercancías, para asegurarse que no traían enfermedad contagiosa. Los descubrimientos posteriores demostraron que el aislamiento era acertado y lo de los 40 días carecía de fundamento científico.

La VIRUELA tiene una historia tan apasionante como dramática, pero en este caso con un final feliz. Es de la más antigua de todas las enfermedades infecciosas (junto con la lepra y la tuberculosis) y parece ser que ya la sufrían civilizaciones muy anteriores a Jesucristo en Asia y Egipto. Atacaban a cualquier edad, también a los niños, pero los que sobrevivían se inmunizaban. Con el descubrimiento de América la llevamos al nuevo mundo donde no la habían padecido nunca y estaban pues indefensos. Se ha dicho no sin razón que, sin saberlo, fue el arma más potente que llevamos los españoles. Diezmó a aztecas (el propio hermano y sucesor



Figura 9. Cuitláhuac

del emperador Moctezuma, Cuitláhuac, (figura 9) falleció de ella) e incas facilitando las conquistas de Hernán Cortes y Francisco Pizarro.

En Europa campeó en los siglos XVIII y XIX aniquilando a múltiples ciudadanos, pero a su favor hay que reconocerle un gran servicio a la humanidad: Fue la que inspiró a un humilde pero inteligente médico rural inglés Edwards Jenner el descubrimiento de las vacunas. Apercibido que las campesinas ordeñadoras por su contacto con las vacas, que padecían unas formas menos agresivas de la enfermedad “*viruela de la vaca*” y quedaban inmunes al virus variola virus humana, inoculó de forma empírica a un niño de 8 años



Figura 10. Jenner vacunando a Joseph Philips



Figura 11. Dr Balmis



Figura 12. Real Expedición Filantrópica de la Vacuna. Singladura



Figura 13. Delta Ganges

que también ha pasado a la posteridad, Joseph Philips, (figura 10) pus de la pústula de vaca. Habían nacido las vacunas que toman por este motivo su nombre del latín “vaccina”. Memorable y harto conocida es también la hazaña del médico alicantino Francisco Javier Balmis (figura 11) que zarpó rumbo a los dominios españoles de ultramar, donde morían miles de niños, al frente de la Real Expedición Filantrópica de la vacuna, con 22 infantes a los que iba inyectando progresivamente el virus para mantenerlo vivo, durante todo el tiempo que duró la circunnavegación, (figura 12) y así poder inmunizar a ingente población en nuestra Américas y en Filipinas en una expedición que duró desde 1803 a 1806. La financió el rey Español Carlos IV, poco afecto a reinar, y quizás lo mejor que hizo en su monarquía, muy posiblemente motivada por el fallecimiento de su hija, la infanta María Teresa, de ésta enfermedad. En estos momentos da nombre a la operación de despliegue de efectivos que el ejército español hace sobre territorio nacional .

El cólera era enfermedad endémica en la India y está causada como es bien sabido por el “*vibrio cholera*” que tiene su hábitat en el delta del Ganges (figura 13). Desde la antigüedad había contaminado a regiones cercanas, pero decidió atacar también a Europa y aquí se instaló con virulencia en el primer tercio del siglo XIX. A España estuvo golpeándonos por oleadas hasta finales de dicho siglo. Vigo y Cádiz fueron las puertas de entrada, lo que evidentemente da, una vez más, a los barcos un papel predominante. El obispo de Cádiz en 1833, fecha de la primera invasión era Domingo de Silos Moreno, monje benedictino. En nuestra última estancia en la hospedería del monasterio de Silos, el prior del mismo, fray Moisés Salgado tuvo la deferencia de dejarnos consultar los escritos del obispo en la extraordinaria biblioteca (figura 14) que poseen y encontramos allí una referencia suya sobre el cólera morbo, como lo denomina.



Figura 14. Biblioteca Sto Domingo Silos

“Ella entra acompañada de los más crueles síntomas, ella no da tregua para la aplicación de los oportunos remedios. Estos ocupan muchas manos y mucho tiempo: el menor descuido o dilación en propinarlos acarrea la muerte, y por lo menos en un tercio de los que son acometidos de esa espantosa enfermedad”

Mató en nuestro país cerca de 1 millón de personas en sus repetidos ataques y pasó a América. La que asoló a Cartagena de Indias sirvió a García Márquez para ambientar los amores de Fermina Daza y Florentino Ariza en “*El amor en los tiempos de cólera*” (figura 15) una de las más bellas novelas de amor escritas. Citemos, no porque fuera pandémica sino por lo reciente, el brote de cólera en Haití que siguió al terremoto acaecido en enero de 2010.

Preciso es recordar cuando hablamos de pandemias a la Gripe Española que en 1918 dejó 500 millones de afectados y 50 millones de muertos. En ese año triunfaba en España la zarzuela La canción del Olvido y especialmente una melodía coral de ella “*Soldado de Nápoles*”.



Figura 15. El amor en los tiempos de cólera



Figura 16. Gripe española



Figura 17. Mascariillas para la gripe española

*“ Si muero queriéndote
que muerte tan buena”*

Tan pegadiza era como la gripe por lo que se dio en llamar a la enfermedad con este nombre alternativo que en verdad era tan putativo como el primero. La gripe no era española. Nació probablemente en Asia y de allí pasó a América o vino directamente de oriente a las trincheras europeas de la primera guerra mundial, que aún no había terminado. Existía censura de prensa en ambos bandos en conflictos, no así en España que se declaró neutral. Los periódicos hispanos (figura 16) tras una primera fase de minusvaloración, publicaron la gravedad del proceso por los que nos cayeron encima los muertos, nunca mejor dicho, y a la gripe se le puso el epíteto nuestro. Nos dejó imágenes que hoy nos son familiares. (figura 17)

Después de la segunda guerra mundial, la humanidad, aunque con epidemias de gripe anuales, se había olvidado de lo que eran pestilencias de las características nombradas. Los países desarrollados vivían en la abundancia con sus ciudadanos creyendo, cuando no exigiendo, derecho a vivir longevos y con buena salud, medicamentos, pensiones, y servicios múltiples (policías, bomberos, basureros, transportes) que se daban por básicos y se valoraban poco. El estado de bienestar daba por inherentes a él, la libertad, el aire libre, la capacidad adquisitiva, el ocio, los restaurantes, las tabernas .

Y de repente un virus coronado una simple cadena de ARN rodeada de una capsula, inopinadamente, se ha encargado de ponernos en nuestro sitio. Escancia sobre nosotros una epidemia como las vividas en otros tiempos y nos recuerda lo que es consustancial con el ser humano: la vulnerabilidad. Vuelve la muerte y la crisis económica a campear por el mundo, y a recordarnos lo débiles que somos, trayendo luto y miedo. Nos ha confinado y obligado a trabajar en circunstancias a las que no estábamos acostumbrados y hemos tenido que cambiar hábitos y aptitudes. Estoy seguro que una vez superado saldremos fortalecidos, pero para los contemporáneos el mundo postcoronavirus no será igual. Mientras tanto hay

que aprender de los que ya las vivieron y en esto Bocaccio también nos sirve de espejo.

“Es una montaña áspera y empinada después de la cual se halla escondida una llanura hermosísima y deleitosa que les es más placentera cuanto mayor ha sido la dureza de la subida y la bajada. Y así como el final de la alegría suele ser el dolor, las miserias se redimen con el gozo que las sigue. Que quiera Dios que así sea.”

JM Bajo Arenas
Catedrático Obstetricia y Ginecología
Universidad Autónoma de Madrid

FICHA TÉCNICA. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. PROFER 40 mg Comprimidos solubles. PROFER 80 mg Granulado para solución oral. PROFER 40 mg Granulado para solución oral **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: Cada comprimido contiene 300 mg (aprox.) de ferrimanitol ovoalbúmina (equivalente a 40 mg de Fe³⁺). PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Cada sobre contiene 600 mg (aprox.) de ferrimanitol ovoalbúmina (equivalente a 80 mg de Fe³⁺). PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Cada sobre contiene 300 mg (aprox.) de Ferrimanitol ovoalbúmina (equivalente a 40 mg de Fe³⁺). Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: Comprimido soluble. Los comprimidos son oblongos y de color blanco con gotas marrones. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Granulado para solución oral. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Granulado para solución oral. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles y PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Profilaxis y tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro. **4.2. Posología y forma de administración.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: 1 ó 2 comprimidos diarios después de la comida principal. Disuélvase el comprimido en 100 ml ó 200 ml de agua y agítese hasta conseguir una disolución uniforme. La solución debe ingerirse inmediatamente. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Adultos: 1 sobre diario de PROFER 80 mg Granulado para solución oral después de la comida principal. Viértase el contenido del sobre en 200 ml de agua y agítese hasta conseguir una disolución uniforme. La solución debe ingerirse inmediatamente. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: **Adultos:** 1 sobre diario después de la comida principal. **Niños mayores de 3 años:** ½ sobre diario después de la comida principal. **Niños menores de 3 años:** ¼ sobre diario después de la comida principal. Viértase el contenido del sobre en 100 ml de agua y agítese hasta conseguir una disolución uniforme. La solución debe ingerirse inmediatamente. **4.3. Contraindicaciones.** No debe administrarse en casos de: - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento. Este medicamento contiene ovoalbúmina y, por tanto, no debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a proteínas del huevo. - Hemosiderosis y hemocromatosis. - Anemias no relacionadas con déficit de hierro, tales como anemia aplásica, hemolítica y sideroblástica. - Pancreatitis crónica y cirrosis hepática. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: En caso de deficiencia de hierro o anemia, debe establecerse la causa antes de iniciar el tratamiento, que deberá supervisarse por un médico. Se administrará con precaución a pacientes con úlcera gastro-duodenal, inflamaciones intestinales o insuficiencia hepática. PROFER 80 mg Granulado para solución oral y PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Se administrará con precaución a pacientes con úlcera gastro-duodenal, inflamaciones intestinales o insuficiencia hepática. **Advertencias sobre excipientes:** Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa o galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), insuficiencia de sacarasa-isomaltasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los derivados del hierro pueden reducir la absorción o biodisponibilidad de las tetraciclinas, quinolonas (ciprofloxacino, etc), micofenilato mofetilo, bifosfonatos, penicilamina, hormonas tiroideas, levodopa, carbidopa, α-metildopa, sales de calcio. La administración de PROFER se distanciará como mínimo 2 horas de la administración de cualquiera de estos medicamentos. La absorción del hierro puede incrementarse por la administración simultánea de 200 mg de ácido ascórbico y reducirse con la administración simultánea de antiácidos, colestiramina o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, etc). El cloranfenicol también puede retrasar la respuesta terapéutica al tratamiento con hierro. Las sustancias que pueden formar complejos con el hierro como los fosfatos, fitatos y oxalatos contenidos en algunos alimentos vegetales y en la leche, café y té inhiben la absorción del hierro, por lo que debería espaciarse la administración de PROFER al menos 2 horas de la toma de cualquiera de estos alimentos. PROFER no debe ser administrado conjuntamente con leche ni derivados lácteos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Se han administrado dosis diarias de 300 mg de ferrimanitol ovoalbúmina en dos ensayos clínicos controlados a mujeres embarazadas. En uno de estos ensayos se administró dicho principio activo a 172 pacientes embarazadas desde la semana 24 de gestación a la semana 32. En un segundo ensayo clínico se administró a 201 pacientes embarazadas desde la semana 12 de gestación hasta el parto. En ningún caso se detectaron problemas para el feto. No se dispone de datos referentes a la excreción de ferrimanitol ovoalbúmina por la leche materna. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de PROFER sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Las siguientes reacciones adversas, se agrupan según su frecuencia en muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas: Trastornos gastrointestinales. Raros: Ocasionalmente, han sido descritas molestias gastrointestinales (dolor epigástrico, náuseas, estreñimiento o diarrea), que suelen remitir al disminuir la dosis administrada o, en su caso, tras la suspensión del tratamiento. Deposiciones con pigmentación negra. Trastornos hepatobiliares. Muy raros: Se ha descrito un único caso de elevación de enzimas hepáticas. **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>. **4.9. Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. En caso de sobredosis, podría producirse un cuadro de irritación gastrointestinal con náuseas y vómitos. Se recomienda un tratamiento sintomático y la rápida eliminación del fármaco no absorbido. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** La DL50 de ferrimanitol ovoalbúmina en ratas y ratones machos y hembras tras la administración oral fue >2000 mg/kg. La DL50 de ferrimanitol ovoalbúmina en ratas machos tras administración intravenosa fue 400-1000 mg/kg y en hembras fue >1000 mg/kg. En estudios de protección gastroduodenal con ratas normales y anémicas se ha visto que ferrimanitol ovoalbúmina ejerce un efecto protector frente a la toxicidad habitual del hierro observada en otras formulaciones. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: manitol, croscarmelosa sódica, polivinil pirrolidona, estearil fumarato sódico, hidroxipropil celulosa, esencia de café, glicina, sacarina sódica, Pearlitol 200 SD y estearato magnésico. PROFER 80 mg Granulado para solución oral y PROFER 40 mg Granulado para solución oral: esencia de plátano, etil vainillina, lactosa, cloruro sódico y sacarosa. **6.2. Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3. Periodo de validez.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: 2 años. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: 5 años conservado en el embalaje original. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: los comprimidos solubles de PROFER 40 mg se envasan en blísters de Al/Al. Envases de 30 comprimidos. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Envases conteniendo 15 ó 30 sobres monodosis de papel complejo de aluminio con 600 mg de ferrimanitol ovoalbúmina. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Envase conteniendo 30 sobres monodosis de papel complejo de aluminio con 300 mg de ferrimanitol ovoalbúmina. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. 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.** Meiji Pharma Spain, S.A. Avda. de Madrid, 94. 28802 Alcalá de Henares, Madrid (España). **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: 72.852. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: 69298. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: 59.098. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: Octubre de 2010. Fecha de la última renovación: Enero 2015. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Fecha de la primera autorización: Septiembre 2007. Fecha de la última renovación: Marzo 2012. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Fecha de la primera autorización: Julio 1991. Fecha de la última renovación: Septiembre 2008. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: Septiembre 2009. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Diciembre 2018. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Octubre 2009. **11. PRESENTACIÓN, C.N. y PVP (IVA).** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: envase conteniendo 30 comprimidos solubles de 40 mg de Fe³⁺. C.N.: 672587. PVP (IVA): 14,36 €. PROFER 80 mg Granulado para solución oral, envase con 15 sobres monodosis de 80 mg de Fe³⁺. C.N.: 661499. PVP IVA 14,05 €. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: envase conteniendo 30 sobres monodosis de 40 mg de Fe³⁺. C.N.: 656798. PVP (IVA): 14,36 €. *Aportación al SNS: Normal.*

REFERENCIAS: 1. Ficha Técnica de Profer 40 mg granulado para solución oral. 2. Ficha Técnica de Profer 40 mg comprimidos solubles. 3. Ficha Técnica de Profer 80 mg granulado para solución oral. 4. Idoate Gastearena MA, Gil AG, Azqueta A, Coronel MP y Gimeno M. A comparative study on the gastroduodenal tolerance of different antianaemic preparations. Human & Experimental Toxicology (2003) 22: 137-141

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*3. Estudio en mujeres sin útero.

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

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