

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Noviembre-Diciembre 2020

Año MMXX

774

FELICITACIÓN DE NAVIDAD

Bajo Arenas, JM

ARTÍCULO ORIGINAL

Estrategia para mejorar la fertilidad de la mujer en la consulta de ginecología: uso de un suplemento nutricional basado en mio-inositol/D-chiro-inositol y antioxidantes

Mendoza N, Losa F

Terminología ecografica para describir embarazos normoimplantados y ectópicos. Adaptación de las recomendaciones de la ESHRE para buenas prácticas

Kirk E, Ankum P, Jakab A, Le Clef N, Ludwin A, Small R, Tellum T, Töyli M, Van den Bosch T, Jurkovic D

REVISIÓN

Suplementos nutricionales más allá del primer trimestre de la gestación

Bartha Rasero JL

CASO CLÍNICO

Condiloma acuminado en uretra de mujer: A propósito de un caso

Isla León R, Díaz-Toledo Núñez de Arenas B, Villegas Ceballos YL, Nieto Arranz S, Escribano Tórtola JJ

Leiomioma ovárico gigante

Alarza R, San Frutos L, Verdú E, Ortiz L, Fuentes L, Engels V, Pérez-Medina T

TRIBUNA HUMANÍSTICA

El tren: más allá de un medio de transporte

Bajo Arenas JM

LIBROS

Manual de tocurgia operatoria en el parto y postparto

Bajo Arenas, JM





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

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

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

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:
Calle Jérez, 21
28231 Las Rozas
Madrid

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

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

Correl electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

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

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

Palacios Gil-Antuñano, S
Mendoza Ladrón de Guevara, N

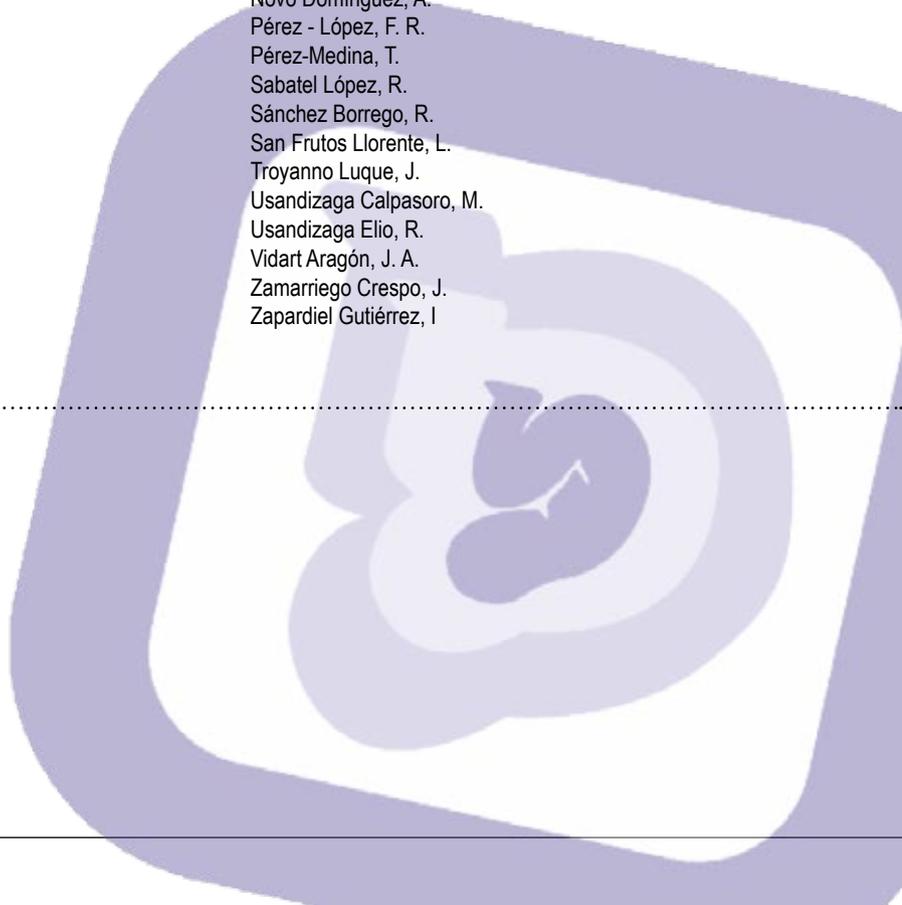
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano Tórtola, J.J
Marcos Fernández, M

COMITE CIENTÍFICO

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

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





SUMARIO

AÑO MMXX ♦ NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2020 ♦ NÚMERO 774

FELICITACIÓN DE NAVIDAD

Bajo Arenas, JM 388

ARTÍCULO ORIGINAL

Estrategia para mejorar la fertilidad de la mujer en la consulta de ginecología: uso de un suplemento nutricional basado en mio-inositol/D-chiro-inositol y antioxidantes

Mendoza N, Losa F 390

Terminología ecografica para describir embarazos normoimplantados y ectópicos. Adaptación de las recomendaciones de la ESHRE para buenas prácticas

Kirk E, Ankum P, Jakab A, Le Clef N, Ludwin A, Small R, Tellum T, Töyli M, Van den Bosch T, Jurkovic D 397

REVISIÓN

Suplementos nutricionales más allá del primer trimestre de la gestación

Bartha Rasero JL 406

CASO CLÍNICO

Condiloma acuminado en uretra de mujer: A propósito de un caso

Isla León R, Díaz-Toledo Núñez de Arenas B, Villegas Ceballos YL, Nieto Arranz S, Escribano Tórtola JJ 413

Leiomioma ovárico gigante

Alarza R, San Frutos L, Verdú E, Ortiz L, Fuentes L, Engels V, Pérez-Medina T 418

TRIBUNA HUMANÍSTICA

El tren: más allá de un medio de transporte

Bajo Arenas JM 423

LIBROS

Manual de tocurgia operatoria en el parto y postparto

Bajo Arenas, JM 426



CONTENTS

MMXX YEARS ♦ NOVEMBER-DECEMBER 2020 ♦ NUMBER 774

CHRISTMAS CARD

Bajo Arenas, JM 388

ORIGINAL ARTICLES

Strategy to improve the fertility of women in the gynecology office: use of a nutritional supplement based on myo-inositol / D-chiro-inositol and antioxidants

Mendoza N, Losa F 390

Terminology for describing normally-sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice

Kirk E, Ankum P, Jakab A, Le Clef N, Ludwin A, Small R, Tellum T, Töyli M, Van den Bosch T, Jurkovic D 397

REVISION

Nutritional supplements beyond the first trimester of pregnancy

Bartha Rasero JL 406

CASE REPORT

Condyloma acuminata in a woman's urethra: About a case

Isla León R, Díaz-Toledo Núñez de Arenas B, Villegas Ceballos YL, Nieto Arranz S, Escribano Tórtola JJ 413

Giant ovarian leiomyoma

Alarza R, San Frutos L, Verdú E, Ortiz L, Fuentes L, Engels V, Pérez-Medina T 418

TRIBUNA HUMANÍSTICA

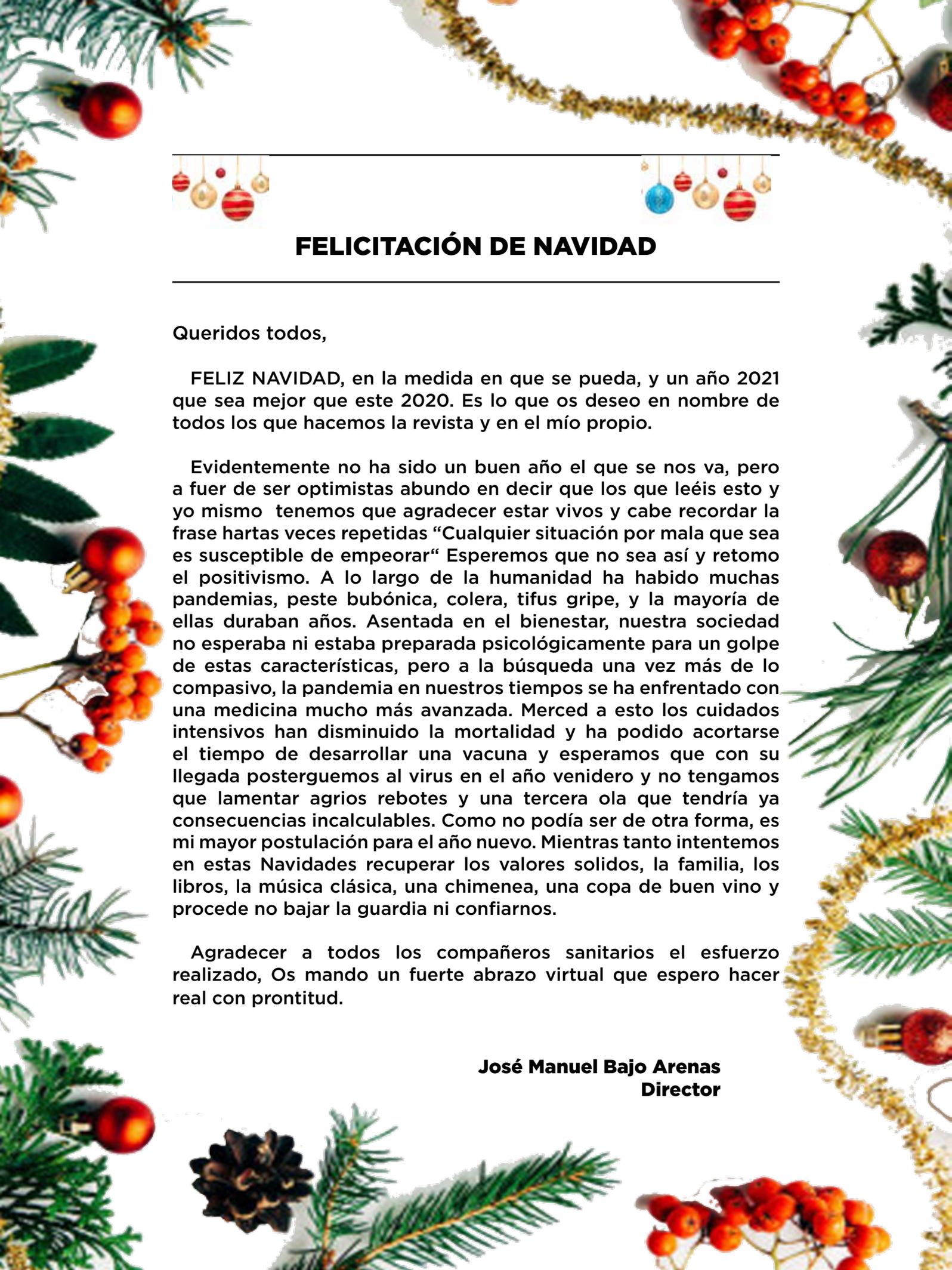
The train: beyond a means of transportation

Bajo Arenas JM 423

LIBROS

Manual de tocurgia operatoria en el parto y postparto

Bajo Arenas, JM 426



FELICITACIÓN DE NAVIDAD

Queridos todos,

FELIZ NAVIDAD, en la medida en que se pueda, y un año 2021 que sea mejor que este 2020. Es lo que os deseo en nombre de todos los que hacemos la revista y en el mío propio.

Evidentemente no ha sido un buen año el que se nos va, pero a fuer de ser optimistas abundo en decir que los que leéis esto y yo mismo tenemos que agradecer estar vivos y cabe recordar la frase tantas veces repetidas “Cualquier situación por mala que sea es susceptible de empeorar” Esperemos que no sea así y retomo el positivismo. A lo largo de la humanidad ha habido muchas pandemias, peste bubónica, colera, tifus gripe, y la mayoría de ellas duraban años. Asentada en el bienestar, nuestra sociedad no esperaba ni estaba preparada psicológicamente para un golpe de estas características, pero a la búsqueda una vez más de lo compasivo, la pandemia en nuestros tiempos se ha enfrentado con una medicina mucho más avanzada. Merced a esto los cuidados intensivos han disminuido la mortalidad y ha podido acortarse el tiempo de desarrollar una vacuna y esperamos que con su llegada posterguemos al virus en el año venidero y no tengamos que lamentar agrios rebotes y una tercera ola que tendría ya consecuencias incalculables. Como no podía ser de otra forma, es mi mayor postulación para el año nuevo. Mientras tanto intentemos en estas Navidades recuperar los valores sólidos, la familia, los libros, la música clásica, una chimenea, una copa de buen vino y procede no bajar la guardia ni confiarnos.

Agradecer a todos los compañeros sanitarios el esfuerzo realizado, Os mando un fuerte abrazo virtual que espero hacer real con prontitud.

José Manuel Bajo Arenas
Director

En el déficit de **vitamina D**^{1*}

Colecalciferol Rovi[®]

30.000 UI



NUEVA PRESENTACIÓN

4 COMPRIMIDOS

Medicamento en copromoción con Meiji Pharma Spain S.A.



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

Pacientes ficticios. DE: Unidades Internacionales.

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

Artículo Original

Estrategia para mejorar la fertilidad de la mujer en la consulta de ginecología: uso de un suplemento nutricional basado en mio-inositol/D-chiro-inositol y antioxidantes

Strategy to improve the fertility of women in the gynecology office: use of a nutritional supplement based on myo-inositol / D-chiro-inositol and antioxidants

Mendoza N (1), Losa F(2)

1 Director del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Granada

2 Servicio de Ginecología, Clínica Sagrada Familia de Barcelona

RESUMEN

La infertilidad es más que un problema de calidad de vida y tiene considerables consecuencias para la salud pública. El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es una de las causas más frecuentes de infertilidad y afecta a una de cada diez mujeres en edad reproductiva. En mujeres con SOP sometidas a tratamientos de reproducción asistida, el tratamiento a base de mio-inositol y altas dosis de D-chiro-inositol ha demostrado aumentar la tasa de embarazos y número de nacidos vivos, reducir el síndrome de hiperestimulación ovárica y mejorar la calidad ovárica. Un preparado a base de mio-inositol y altas dosis de D-chiro-inositol, junto con antioxidantes, vitaminas y minerales, podría tener efectos beneficiosos y ser una buena estrategia para mejorar la fertilidad de la mujer en la consulta del ginecólogo general.

Palabras clave: infertilidad, síndrome del ovario poliquístico, mio-inositol, D-chiro-inositol, antioxidantes

ABSTRACT

Infertility is more than a quality-of-life problem, and it has substantial consequences for public health. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common causes of infertility, affecting one in ten women in reproductive age. In women with PCOS undergoing assisted reproduction treatments, treatment based on myo-inositol and high doses of D-chiro-inositol has been shown to increase the pregnancy rate and number of live births, reduce ovarian hyperstimulation syndrome and improve the ovarian quality. A preparation based on myo-inositol and high doses of D-chiro-inositol, together with antioxidants, vitamins and minerals, could have beneficial effects and be a good strategy to improve the fertility of women in the general gynecologist's office.

Keywords: infertility, polycystic ovary syndrome, myo-inositol, D-chiro-inositol, antioxidants

Introducción

La subfertilidad es la incapacidad de conseguir una gestación espontánea en un periodo de tiempo superior al de la media de la población. En general, se considera que la subfertilidad es más que un problema de calidad de vida, y que tiene considerables consecuencias para la salud pública que incluyen estrés psicológico, estigmatización social y carga económica. Más de 70 millones de parejas tienen problemas de fertilidad. En los países occidentales la infertilidad afecta al 15 % de la población en edad reproductiva, es decir, a una de cada seis parejas¹.

CORRESPONDENCIA:

Nicolas Mendoza

Director del Departamento de
Obstetricia y Ginecología
Universidad de Granada

En la mayoría de las sociedades, prepararse para tener un hijo después de la unión de pareja es común e, incluso en los países desarrollados, tener un hijo propio se considera un logro significativo. Por tanto, la subfertilidad podría considerarse como una crisis en la vida de la pareja, debido a la percepción real o irreal de sentirse rechazado por la sociedad, y pudiendo tener un impacto psicológico y emocional importante².

La subfertilidad es percibida de forma distinta por mujeres y varones. Para muchas mujeres que sufren abortos de repetición o en las que fracasan las técnicas de reproducción asistida, la infertilidad es vivida como un estigma asociado con un sentimiento de vergüenza, o como una sensación de luto, de pérdida. Los varones, en cambio, perciben la infertilidad como la puesta en entredicho de su masculinidad².

La disponibilidad, el acceso y la calidad de las intervenciones para abordar la infertilidad siguen siendo un reto en muchos países. El diagnóstico y el tratamiento de la infertilidad a menudo no se priorizan en las políticas nacionales de salud y rara vez se cubren a través de los sistemas públicos de salud. Así, aunque se dispone desde hace más de tres décadas de técnicas de reproducción asistida, estas son en gran medida inaccesibles en muchas partes del mundo, pero también son inasequibles para muchas parejas de países desarrollados, donde el acceso a estas técnicas depende en gran medida de la capacidad económica individual³.

La infertilidad puede ser de causa masculina, femenina o mixta. En casi un tercio de los casos, hay dos o más causas de infertilidad. Entre los varones, la infertilidad es causada más comúnmente por problemas en la eyeción de semen, ausencia o niveles bajos de espermatozoides, o morfología o motilidad anormales de los espermatozoides. Entre las mujeres, la infertilidad puede ser causada por una variedad de anomalías de los ovarios, el útero, las trompas de Falopio y el sistema endocrino. Entre las anomalías endocrinas, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las más prevalentes³. Además, la infertilidad aumenta con la edad de la mujer, algunos hábitos tóxicos (fundamentalmente el tabaco), la obesidad, el estrés psicológico y algunos fármacos.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP)

El SOP es una de las causas más frecuentes de anovulación crónica y afecta a una de cada diez mujeres en edad reproductiva. Las mujeres con SOP presentan un perfil reproductivo adverso, que incluye un alto riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y diabetes mellitus gestacional. Las pacientes con SOP presentan no solo una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, como hipertensión,

dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2, sino también de factores de riesgo cardiovascular no clásicos, incluidos los trastornos del estado de ánimo, como depresión y ansiedad. Además, las mujeres con SOP muestran un mayor riesgo de cáncer endometrial en comparación con las mujeres sanas que no padecen SOP, particularmente durante el periodo premenopáusico⁴.

El SOP es un cuadro muy heterogéneo y parece muy complicado de tratar, pero, si bien un pequeño porcentaje de las mujeres con SOP presenta muchos síntomas y complicaciones que pueden dificultar el diagnóstico y el tratamiento, en la gran mayoría de los casos el SOP puede tratarse en las consultas generales de ginecología, sin necesidad de derivar a las pacientes a las unidades de fertilidad de referencia.

El SOP es un proceso multifactorial, un ejemplo clásico de interacción de la fertilidad y el metabolismo energético, en el que la resistencia a la insulina parece desempeñar un papel fisiopatológico fundamental. Aunque no ha habido en los últimos años grandes avances en la búsqueda de la clave genética que relacione SOP y resistencia a la insulina/diabetes, se ha visto que ambas son entidades poligénicas y con gran influencia del ambiente, en concreto, del ambiente intrauterino donde se desarrolla el feto hembra, que por razones epigenéticas va a expresar los genes que predisponen al SOP o a la diabetes^{5,6}.

Existe un vínculo directo entre las alteraciones endocrinas del SOP y las metabólicas del trastorno del metabolismo hidrocarbonado. Así, la insulina actúa directamente en el ovario, estimulando la producción de testosterona en las células de la teca interna de los folículos del ovario, lo que origina el hirsutismo, la oligomenorrea, el acné, la anovulación crónica y otros rasgos característicos del SOP, pero también intervienen sustancias que mejoran la respuesta tanto a la insulina como a los andrógenos, como el inositol^{5,6}. Algunos estudios publicados sugieren que hasta el 50 % de las mujeres con SOP tienen hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina en el músculo tejido adiposo y esquelético, si bien también se ha informado que las células de la teca y granulosa ováricas son extremadamente sensibles a la insulina y no son resistentes a la insulina. Existiría, por tanto, una dicotomía entre la resistencia a la insulina del tejido periférico y la sensibilidad a la insulina ovárica⁷.

TRATAMIENTO DEL SOP

El tratamiento para las mujeres con SOP debe ser individualizado, dependiendo de la voluntad reproductiva y de los síntomas (infertilidad relacionada con la disfunción ovulatoria, trastornos menstruales o síntomas relacionados con el hiperandrogenismo). Independientemente de la estrategia elegida, el cambio

en el estilo de vida (dieta y ejercicio) forma parte siempre del tratamiento, habiéndose demostrado beneficios de las intervenciones sobre el estilo de vida en el índice de andrógenos libres, el peso y el índice de masa corporal (IMC)^{8,9}. El principal objetivo de la terapia nutricional en estas pacientes debe ser alcanzar metas específicas como mejorar la resistencia a la insulina, las funciones metabólicas y las reproductivas, lo que será posible mediante el diseño de una dieta hipocalórica para lograr la pérdida de peso o mantener un peso saludable, limitar la ingesta de azúcares simples e hidratos de carbono refinados, así como de alimentos con bajo índice glucémico, reducir los ácidos grasos saturados y trans y prestar atención a posibles deficiencias de ciertos nutrientes, como vitamina D, cromo y omega-3^{9,10}.

Actualmente, hay publicadas diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre el uso de diversos suplementos nutricionales, como antioxidantes, vitamina D, melatonina e inositol, entre otros, para mejorar la fertilidad femenina, masculina o mixta. Todos estos trabajos coinciden en señalar que los estudios existentes son muy heterogéneos e incluyen poblaciones pequeñas de pacientes, pero que sus resultados sugieren un efecto beneficioso de estos compuestos sobre la fertilidad, aunque la evidencia no es de alta calidad¹¹⁻¹⁵. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos estudios han valorado un solo compuesto individualmente, lo que puede dificultar la detección de un efecto consistente, mientras que su uso combinado podría lograr un beneficio más evidente.

IMPORTANCIA DEL INOSITOL Y SUS ISÓMEROS

En mujeres con SOP, un defecto en la biodisponibilidad tisular o en el metabolismo del inositol puede contribuir a la aparición y mantenimiento de la resistencia a la insulina. El inositol y sus isómeros, mio-inositol (MI) y D-chiro-inositol (DCI), actúan aumentando la sensibilidad a la insulina y disminuyendo el hiperandrogenismo. Las mujeres con SOP presentan niveles de DCI muy bajos, lo que puede ser debido a un déficit de epimerasa, la enzima que permite la transformación de MI en DCI. El DCI se considera sensibilizador de la insulina, por lo que, cuando los niveles de DCI están disminuidos, aumenta la resistencia a la insulina, lo que, a su vez, conduce a las complicaciones metabólicas de la hiperinsulinemia. Pero además se ha constatado que el MI y su transformación en DCI participan también en la maduración del ovocito, de modo que no son solamente intermediarios de la insulina en la célula de la teca, sino que probablemente influyen también en la calidad ovocitaria¹⁶.

Se ha observado que los suplementos de MI mejoran el perfil metabólico y el hiperandrogenismo

de las mujeres con SOP, además de aumentar la tasa de embarazo clínico en mujeres infértiles sometidas a inducción de la ovulación por inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o fecundación in vitro y transferencia embrionaria (FVI-TE), probablemente mejorando la calidad de los embriones y reduciendo la cantidad de ovocitos inadecuados. Sin embargo, una revisión sistemática reciente mostró que la suplementación con MI no es suficiente para mejorar la maduración de los ovocitos, la calidad del embrión o la tasa de embarazo^{17,18}.

La existencia de proporciones de MI/DCI específicas de tejido en el ovario ha llevado a los investigadores a desarrollar un tratamiento basado en ambas moléculas en la proporción de 40 (MI) a 1 (DCI). Esta relación se ha mostrado eficaz para mejorar los parámetros endocrinos y metabólicos en mujeres obesas con SOP, si bien, en base a los datos disponibles, no se pudo establecer una relación MI: DCI específica que debería administrarse a las pacientes con SOP¹⁹.

Con el fin de comprobar la eficacia de administrar suplementos de DCI, se llevó a cabo un ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, en el que participaron cinco centros españoles, para comparar el efecto de dos dosis de DCI (13,8 vs. 150 mg) en combinación con MI durante 12 semanas en 60 mujeres con SOP sometidas a ICSI. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir cápsulas de gelatina blanda oral de 550 mg de MI + 150 mg de DCI dos veces al día (3,6: 1; grupo de estudio) o 550 mg de MYO + 13,8 mg de DCI dos veces al día (40: 1; grupo control) durante 12 semanas hasta el día de la punción ovárica. No se podían administrar otros compuestos, como vitamina D o melatonina, que parecen ser también beneficiosos, para no enmascarar los efectos de la combinación de MI/DCI. Los resultados fueron claramente superiores en las mujeres tratadas con la dosis alta de DCI: tasa de embarazo de 55,2% vs. 14,8%; número de nacidos vivos 16 vs. 4, y tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica de 3,4% vs. 18,5%¹⁹.

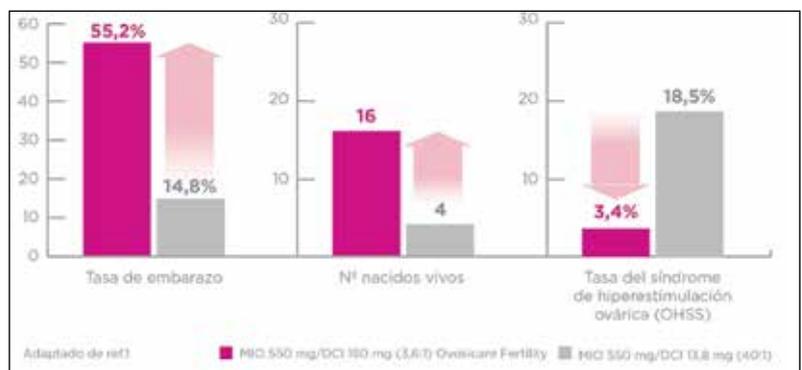


Figura 1. Resultados de la dosis alta vs dosis baja de DCI en la tasa de embarazo, número de nacidos vivos y tasa de OHSS.

El análisis retrospectivo de los ovocitos de las mujeres de uno de los centros participantes mostró que las mujeres que habían recibido las dosis altas de DCI tenían mejor calidad ovocitaria, y lo más significativo,

trombofilia congénita o deficiencia de la enzima metil ttrahidrofolato reductasa (MTHFR), que no solo es un factor de riesgo trombótico, sino que también incrementa el riesgo de aborto. El 5-methyltetrahydrofolato contribuye al crecimiento de los tejidos maternos durante el embarazo, el proceso de división celular y al metabolismo normal de la homocisteína. Por sus propiedades, disminuye las probabilidades de sufrir un aborto prematuro, un evento frecuente entre las mujeres con problemas de fertilidad²³.

Contiene además extracto de granada (Pomanox P30®), un potente antioxidante, que previene del daño oxidativo en el líquido folicular y favorece el mantenimiento de la presión arterial en rangos normales; melatonina 1,9 mg, a las dosis máximas permitidas para que un producto sea nutritivo y no farmacológico, y vitamina D3 y otras vitaminas y minerales, que pueden ayudar en la implantación del embrión y

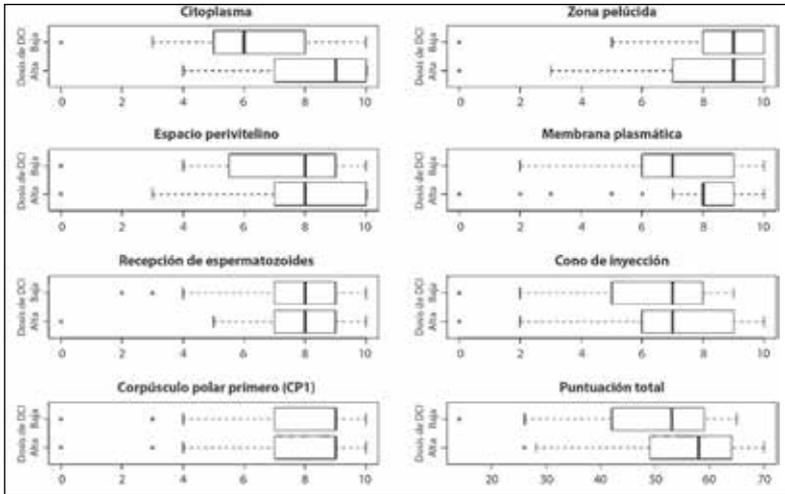


Figura 2. Diagrama de caja para marcadores de OQ

mejor calidad del citoplasma de los ovocitos. Estos datos son consistentes con la suposición de que los cambios citoplasmáticos graves, como la presencia de granulaciones citoplasmáticas granulares ubicadas en el centro, agregados del retículo endoplásmico liso o una vacuolización excesiva podrían afectar el desarrollo embrionario y su potencial de implantación²⁰.

Estos resultados justifican el uso de DCI en dosis altas, y ya han sido reproducidos en otros trabajos, que han encontrado beneficios en la calidad ovocitaria en mujeres con SOP^{21,22}.

COMPLEMENTO ALIMENTICIO PARA MEJORAR LA FERTILIDAD

Basándose en los resultados obtenidos con MI/DCI y otros compuestos para mejorar la fertilidad en la mujer, se ha desarrollado Ovosicare Fertility®, un complemento alimenticio que contiene ingredientes innovadores, patentados y con evidencia clínica demostrada: DCI y MI (Caronositol®), ácido fólico (Quatrefolic®), extracto de granada (Pomanox P30®), melatonina, vitamina D3, vitamina E y vitaminas del grupo B, zinc y otros minerales (Tabla 1).

Además de 550 mg de MI + 150 mg de DCI (Caronositol®), contiene 5-methyltetrahydrofolato (Quatrefolic®), que es la forma activa del ácido fólico que no precisa metabolización para ejercer su actividad. Está indicado en aquellas mujeres que tienen algún defecto en su transformación, como las que tienen

Tabla 1. Información nutricional de Ovosicare Fertility®		
Información nutricional	Por dosis diaria (2 cápsulas)	Por dosis diaria % VRN
Caronositol Ferliity®	1.400 mg	-
• D-Chiro-inositol	300 mg	-
• Mio-inositol	1.099 mg	.
Pomanox® P30 (extracto de granada)	50 mg	-
• Punicalaginas y punicalinas	15 mg	-
• Ácido elágico	4 mg	-
Vitamina B3	18 mg	113 %
Vitamina E	15 mg	125 %
Zinc	15 mg	150 %
Extracto de Polygonum cuspidatum, de los cuales	19 mg	-
• Resveratrol	9,5 mg	-
Vitamina B6	2 mg	143 %
Melatonina	1,9 mg	
Vitamina B2	1,6 mg	114 %
Vitamina B1	1,4 mg	127 %
Ácido fólico	400 µg	200%
• Quatrefolic®		
• Ácido pteroilmonoglutámico		
Yodo	200 µg	113 %
Selenio	70 µg	118 %
Vitamina D3	15 µg	300 %
Vitamina B12	30 µg	1.040 %

durante el embarazo.

El estrés oxidativo es un estado de desequilibrio entre los prooxidantes (especies de oxígeno reactivo y especies de nitrógeno reactivo) y las defensas antioxidantes, y desempeña un papel fundamental en los problemas de infertilidad. La infertilidad o subfertilidad y algunas complicaciones del embarazo, como aborto espontáneo, preeclampsia, diabetes gestacional, rotura de membranas y restricción del crecimiento intrauterino también están asociadas con el estrés oxidativo. Por ello, mantener un equilibrio oxidantes-antioxidantes es importante para evitar resultados desfavorables en la madre o el feto^{24,25}, y puede beneficiar a las mujeres con subfertilidad²⁶.

Teniendo en cuenta estas evidencias, un suplemento nutricional que incluya MI y DCI en dosis altas, así como antioxidantes, como es Ovosicare Fertility®, puede tener efectos beneficiosos y ser una buena estrategia para mejorar la fertilidad de la mujer en la consulta del ginecólogo general.

CONCLUSIONES

La infertilidad es una condición relativamente común, que tiene un impacto médico, psicológico y económico importante. Tanto si se utilizan tratamientos farmacológicos para abordar la entidad médica asociada a la infertilidad, como el SOP, o técnicas de reproducción asistida, es recomendable incorporar mejoras en el estilo de vida para optimizar la fertilidad natural o aumentar la efectividad de los tratamientos de infertilidad. Los complementos alimenticios que incluyen compuestos con efectos beneficiosos clínicamente demostrados sobre la fertilidad son una herramienta eficaz, segura y accesible para mejorar la salud de estas pacientes e incrementar sus probabilidades de llevar un embarazo a término.

BIBLIOGRAFÍA

- Sun H, Gong TT, Jiang YT, Zhang S, Zhao YH, Wu QJ. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017. *Aging*. 2019; 11(23):10952-91.
- Taebi M, Kariman N, Montazeri A, Majd HA. Development and psychometric evaluation of the female infertility stigma instrument (ISI-F): protocol for a mixed method study. *Reproductive Health*. 2020; 17:70.
- Organización Mundial de la Salud [sede Web]. WHO; 2020 [acceso 27 de noviembre de 2020]. Infertility. Key facts. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>.
- Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2015; 7:745-63.
- Mendoza N. Common genetic aspects between polycystic ovary syndrome and diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2011; 7(6):377-91.
- Obermayer-Pietsch B, Trummer C, Schwetz V, Schweighofer N, Pieber T. Genetics of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18(4):401-6.
- Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J*. 2014; 61(2):111-7.
- Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 3:CD007506.
- Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011; 3:25-35.
- Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnough M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr*. 2017; 11(1):S429-32.
- Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1):CD007411.
- Cozzolino M, Busnelli A, Pellegrini L, Riviello E, Vitagliano A. How vitamin D level influences in vitro fertilization outcomes: results of a systematic review and meta-analysis. *Fert Esteril*. 2020; 114(5):1014-25.
- Yang Y, Cheung HH, Zhang C, Wu J, Chan WY. Melatonin as Potential Targets for Delaying Ovarian Aging. *Curr Drug Targets*. 2019; 20(1):16-28.
- Kalaitzopoulos DR, Lempesis IG, Athanasaki F, Schizas D, Samartzis EP, Kolibianakis EM, Goulis DG. Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review. *Hormones (Athens)*. 2020; 19(2):109-21.
- Arab A, Hadi A, Moosavian SP, Askari G, Nasirian M. The association between serum vitamin D, fertility and semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2019; 71:101-9.
- Kalra B, Kalra S, Sharma JB. The inositols and polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol*

- Metab. 2016;20(5):720-4.
17. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 12(12):CD012378.
 18. Mendoza N, Pérez L, Simoncini T, Genazzani A. Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online.* 2017; 35(5):529-35.
 19. Mendoza N, Diaz-Ropero MP, Aragon M, Maldonado V, Llana P, Lorente J, et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *J Gynecol Endocrinol.* 2019; 35(8):695-700.
 20. Mendoza N, Galan MI, Molina C, Mendoza-Tesarik R, Conde C, Mazheika M, et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36 (5):398-401.
 21. Pericuesta E, Laguna-Barraza R, Ramos-Ibeas P, Gutierrez-Arroyo JL, Navarro JA, Vera K, et al. D-Chiro-Inositol Treatment Affects Oocyte and Embryo Quality and Improves Glucose Intolerance in Both Aged Mice and Mouse Models of Polycystic Ovarian Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17):6049.
 22. Lei W, Gao Y, Hu S, Liu D, Chen Q. Effects of inositol and alpha lipoic acid combination for polycystic ovary syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2020; 99(30):e20696.
 23. Cid Sánchez AB, Sáez Zafra A. Pérdida gestacional recurrente y trombofilia. *Med Gen Fam.* 2015; 4(1):16-7.
 24. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009; 21(3):219-22.
 25. Mora Agüero SA, Zeledón Aguilera AS, Vargas Rubio T. Estrés oxidativo y antioxidantes: efectos en el embarazo. *Rev Méd Sinergia.* 2019; 4(5):89-100.
 26. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; 8:CD007807.

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos



✓ 4-5 veces más efectivo
que colecalciferol¹

⌚ Más rápido y 3-6
veces más potente²

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

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

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

10 cápsulas blandas



FINANCIADO POR EL SNS

Calcifediol



Fácil
deglución

Sin
lactosa

Apto para
celiacos

Apto para
diabéticos

La vitamina D referencia

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



35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE
LA HIPOVITAMINOSIS D

 FAES FARMA

Artículo Original

Terminología ecográfica para describir embarazos normoimplantados y ectópicos Adaptación de las recomendaciones de la ESHRE para buenas prácticas

Terminology for describing normally-sited and ectopic pregnancies on ultrasound: ESHRE recommendations for good practice

Kirk E, Ankum P, Jakab A, Le Clef N, Ludwin A, Small R, Tellum T, Töyli M, Van den Bosch T, Jurkovic D

Grupo de trabajo de ESHRE sobre embarazo ectópico

INTRODUCCIÓN

La ecografía es la modalidad de imagen más utilizada para evaluar a mujeres con sospecha de complicaciones tempranas del embarazo. Un examen de ultrasonido del embarazo temprano tiene cuatro objetivos:

1. Confirmar la ubicación del embarazo,
2. Diferenciar entre embarazos bien implantados y embarazos ectópicos
3. Establecer si un implantado normalmente el embarazo tiene el potencial de desarrollarse más allá del primer trimestre
4. Evaluar riesgo para la salud materna que representa el embarazo ectópico.

En la actualidad la mayoría de los exámenes de ultrasonido que se realizan al comienzo del embarazo se realizan vía transvaginal. Esto facilita estudios detallados de los órganos pélvicos (Cacciatore, et al., 1989). Sin embargo, hay casos en los que una exploración transabdominal también está indicada como en aquellos con un útero miomatoso grande o adherencias que fijan el útero a la parte anterior abdomen .

Si bien se ha avanzado en la consecución de un consenso sobre criterios para diferenciar entre embarazos potencialmente en curso (vivos) y fallidos en el primer trimestre (abortos espontáneos) (Doubilet, et al., 2013) se ha trabajado poco para perfeccionar los criterios para el diagnóstico de la ubicación del embarazo y diferenciar entre embarazos con localización normal y anormal. El primer paso hacia mejorar el diagnóstico ecográfico del embarazo ectópico es un claro acuerdo sobre la definición de un embarazo que se implanta en el lugar fisiológico correcto. Siguiendo eso debería también haber consenso en cuanto a criterios diagnósticos para diferenciar entre varios tipos de embarazos ectópicos. Los criterios diagnósticos actuales estipulan que cada tipo de embarazo ectópico pueden definirse por claros hitos anatómicos que facilitan llegar a un diagnóstico correcto (Elson, et al., 2016). Sin embargo, no existen barreras anatómicas definidas entre el útero , sus cavidades, trompas de Falopio y cavidad abdominal. De hecho, los embarazos pueden potencialmente implantar a lo largo de este trayecto desde el ovario hasta el canal cervical, con algunos embarazos implantados parcialmente dentro y parcialmente fuera de la cavidad uterina (Jurkovic, et al., 2003). La clasificación integral del embarazo ectópico debe tener en cuenta estas posibilidades.

CORRESPONDENCIA:

Emma Kirk

*Grupo de trabajo de ESHRE
sobre embarazo ectópico,*

RECOMENDACIONES

Todos los embarazos pueden describirse

1. Bien implantados. Localizados normalmente
2. Ectópicos
3. Localización desconocida. (Pregnant unknown localization) (PUL), Este término se reserva para

cuando no se visualiza ningún embarazo en ecografía transvaginal en mujeres clínicamente estables con orina positiva para prueba de embarazo (Condous, et al., 2006). Es fundamental que la ecografía se realice de manera sistemática y se examinen todas las posibles ubicaciones de una gestación.

También es importante enfatizar que a todas las mujeres que presentan PUL se les debe ofrecer seguir hasta aclarar la situación clínica que pudiera ser

- a) Embarazo en un lugar normal en curso que ha aparecido tardíamente.
- b) Embarazo en lugar normal pero interrumpido.
- c) Embarazo ectópico en lugar desconocido resuelto espontáneamente. Se clasifica así cuando la hCG disminuye a niveles previos al embarazo sin que este sea identificado en cualquiera de las exploraciones de seguimiento.

Al realizar una exploración al comienzo del embarazo, es importante registrar el número de embarazos y describir la ubicación de cada uno. Cabe señalar que en caso de más de un embarazo, pueden ser:

1. Ambos o todos ubicados normalmente (gemelos, trillizos, etc.) Lo más frecuente.
2. Uno bien localizado y otro ectópico (heterotópico)
3. Todos o ambos en localizaciones anormales (coexistente embarazos ectópicos).

EMBARAZO EN SITUACIÓN NORMAL

El término "embarazo intrauterino normal" se refiere "Normal" a la evidencia de actividad cardíaca, mientras que el término "intrauterino" implica que el embarazo se encuentra en el lugar correcto, es decir dentro del útero.

La dificultad es que muchos embarazos ectópicos dentro de los confines del útero, como un embarazo cervical o intramural, también puede contener un embrión / feto vivo. Por lo tanto, el término "embarazo intrauterino normal" no discrimina obviamente entre un embarazo que normalmente se implanta dentro de la cavidad uterina de un embarazo ectópico que se encuentra dentro del útero, pero fuera de la cavidad uterina. Esta falta de diagnóstico claro criterios pueden resultar en diagnósticos falsos negativos y falsos positivos de estos "intrauterinos" embarazos ectópicos. Los resultados negativos falsos provocan un retraso en el inicio del tratamiento adecuado y se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad materna. Diagnóstico falso positivo podría conducir a la interrupción de un embarazo deseado y saludable. Tales eventos son trágicos

para las mujeres y sus familias y pueden tener serias implicaciones médico-legales. La cavidad uterina es la única estructura anatómica dentro del cuerpo humano, que puede obtener el desarrollo normal del embarazo hasta el término. El músculo uterino circundante tiene suficiente elasticidad para expandirse y adaptarse a un embarazo en crecimiento. Además, su contráctilidad es suficiente para facilitar la expulsión del feto y la placenta y para lograr una hemostasia tras el parto. Solo los embarazos que se encuentran dentro de la cavidad uterina con la invasión placentaria que no se extienda más allá de la unión endometrial-miometrial debe ser considerados normalmente implantados (Brosens, et al., 2002).

Ubicación

Aunque el embarazo ectópico es un término claro y ampliamente aceptado para describir cualquier embarazo fuera de la cavidad uterina, no existe un término único acordado en la literatura médica para referirse a un embarazo que normalmente se implanta dentro de la cavidad uterina. Hay dos términos.

- a. Entopic - del griego antiguo en-, ento- ("dentro") + topos ("lugar") (medicina) en el lugar habitual, refiriéndose a objetos médicos o anatómicos.
- b. Eutópico - del griego antiguo eu- ("bueno", "bien") + topos ("lugar") (medicina) (de un órgano u otra parte del cuerpo) Estar en el lugar correcto, tener una posición normal.

Viabilidad

Embarazo vivo

El término embarazo "vivo" sería el más apropiado para describir un embarazo en el primer trimestre con evidencia de actividad cardíaca embrionaria / fetal.

Cuando todavía no es posible visualizar un feto con actividad cardíaca embrionaria / fetal. La denominación recomendada es embarazo temprano en un lugar normal (eutópico).

Aborto espontáneo

Aborto espontáneo es un término específico que se usa ampliamente para describir la pérdida de un implante temprano normalmente embarazo confirmado por ecografía o histología (Kolte, et al., 2015).

El término "aborto espontáneo tubárico" debería abandonarse para facilitar el uso del término aborto espontáneo para un embarazo en situación normal (eutópica) con desarrollo anormal. Este desarrollo anormal no incluye anomalías fetales o genéticas.

EMBARAZO ECTÓPICO

El término embarazo ectópico a menudo se ha considerado sinónimo de extrauterino ya que la mayoría de los embarazos ectópicos se localizan en las trompas de Falopio. En los últimos años, ha habido un aumento significativo en el número de embarazos ectópicos que se encuentran fuera de la cavidad uterina, pero dentro de los confines del útero como cicatriz cesárea, cervical, embarazos intramuros e intersticiales. Estos tipos de embarazos ectópicos suelen ser causados por cicatrización uterina incompleta después de un traumatismo quirúrgico en el útero durante procedimientos como cesárea, miomectomía e histeroscopia operatoria,

Los diagnóstico diferencial entre estos embarazos ectópicos "no tubáricos" o "uterinos" y embarazos implantados normalmente dentro de la cavidad uterina suelen ser difíciles. Un embarazo ectópico uterino con frecuencia se extienden solo parcialmente fuera de la cavidad uterina, lo que lo convierte en es difícil diferenciarlos de los embarazos normalmente implantados. Además, "ectopicos intrauterinos" tienden a presentarse inicialmente con síntomas clínicos leves y a menudo contienen un embrión o feto vivo (Timor-Tritsch, et al., 2015).

Embarazo ectópico vivo y fallido

- Los embarazos ectópicos que contienen un embrión o feto con evidencia de la actividad cardíaca debe describirse como embarazos ectópicos vivos. Solo representan una minoría de los embarazos ectópicos, pero su potencial de causar daño es alto y deben describirse como una entidad separada.
- En la mayoría de los casos, la actividad cardíaca embrionaria o fetal está ausente. Esto refleja el tendencia de los embarazos a desarrollarse anormalmente en localizaciones ectópicas. En algunos de estos casos los hallazgos de ultrasonido y resultados de análisis de sangre pueden indicar que el embarazo ectópico está en regresión con tendencia a resolverse espontáneamente. Tales ectópicos deberían ser referidos como "embarazos ectópicos fallidos".
- La característica del desarrollo anormal debe enfatizarse y el término "aborto espontáneo tubárico" no debe usarse.

Ubicación del embarazo ectópico

- Es importante que la ubicación exacta de un embarazo ectópico se describa con tanta precisión como sea posible para facilitar una planificación óptima de la conducta.

- Esto es particularmente relevante en el útero, embarazos ectópicos donde la ubicación exacta del embarazo dentro de la cavidad uterina y el grado de afectación miometrial son características críticas para ayudar a ofrecer a las mujeres la opción entre manejo conservador y quirúrgico.
- En mujeres diagnosticadas con ectópico extrauterino un embarazo ectópico que contiene un embrión / feto con evidencia de pulsaciones cardíacas debe describirse como un embarazo ectópico vivo.
- El embarazo ectópico con desarrollo anormal debe describirse como embarazo ectópico fallido si el desarrollo anormal es una característica diagnóstica de relevancia para la planificación del tratamiento del embarazo.
- Información preoperatoria precisa sobre la ubicación del embarazo ayuda a planificar de intervención quirúrgica y minimiza el riesgo de que el ectópico no se identifique correctamente en cirugía.

Ectópicos uterinos y extrauterinos

Los embarazos fuera del útero (tubárico, ovárico y abdominal) deben clasificarse como extrauterino. Los embarazos que se encuentran dentro del útero pero que rompen el unión endometrial / miometrial y extenderse hacia el miometrio debe describirse como embarazos ectópicos uterinos.

Los términos embarazos ectópicos uterinos y extrauterinos deberían reemplazar términos previamente utilizados como embarazos ectópicos tubáricos y no tubáricos.

Embarazo angular

El término "embarazo angular" se definió inicialmente como "implantación del embrión justo medial a la unión útero-tubárica, en el ángulo lateral de la cavidad uterina" (Jansen y Elliott, 1981). Es una entidad clínica mal definida y el término también se usa a menudo indistintamente con embarazos cornuales e intersticiales.

- Literatura publicada sobre embarazos angulares es escasa y en la actualidad no existen criterios ecográficos acordados aceptados para la condición. Con los avances en el uso de la ecografía al comienzo del embarazo, ha sido posible detectar los embarazos de implantación lateral más temprano en mujeres sintomáticas y asintomáticas.
- En un estudio prospectivo reciente que incluyó 42 casos, los autores encontraron que el 80% de estos embarazos resultaron en un nacido vivo y el 20% en un aborto espontáneo. No hubo casos de rotura

de útero, muerte materna, placentación anormal o histerectomía (Bollig y Schust, 2020). Por eso se concluyó que el embarazo angular es una variación de un implante intrauterino en lugar de una forma de embarazo ectópico.

- El embarazo angular no es una entidad clínica y es sinónimo de embarazo que normalmente se implanta en la cara lateral superior de la cavidad uterina.
- El término no es útil y debería ser abandonado.

Embarazo ectópico artial versus completo

- Todos los ectópicos e intersticiales uterinos pueden ser completos o parciales.
- Los embarazos ectópicos uterinos que están completamente confinados al miometrio sin conexión visible con el útero cavidad debe describirse como completa.
- Aquellos que involucran el miometrio pero también en parte dentro de la cavidad uterina deben etiquetarse como parciales.

Embarazos ectópicos uterinos

Todos los embarazos ectópicos uterinos se definen por la evidencia de invasión del trofoblasto más allá de unión endometrial / miometrial, pero no fuera del ligamento visceral / ancho uterino peritoneo. Dependiendo del historial y la ubicación anteriores, esto se puede especificar más para ya sea un embarazo con cicatriz, un embarazo cervical o un embarazo intramural. El peritoneo visceral puede romperse durante la rotura, pero esto es una complicación de cualquier embarazo ectópico y no debe utilizarse para la clasificación. En muchos ectópicos uterinos embarazos, el saco gestacional está invadiendo solo parcialmente el miometrio y estos casos debe describirse como un embarazo parcial de cicatriz, cervical parcial o intramural parcial, independientemente de la proporción de invasión.

Embarazo en cicatriz por cesárea

Un embarazo en cicatriz de cesárea es un embarazo implantado en el segmento inferior transversal de cicatriz de cesárea. Esta entidad clínica generalmente aceptada se define por las siguiente características:

- Saco gestacional ubicado bajo en el útero cerca del orificio interno
- Anterior con trofoblasto que invade el miometrio (Elson, et al., 2016).
- El examen Doppler es esencial para documentar la evidencia de circulación placentaria funcional evitan los diagnósticos falsos positivos de implantación de cicatrices (Harb, et al., 2018).

- La mayoría de las cicatrices de cesárea embarazos son parciales lo que facilita su evacuación quirúrgica transcervical
- Los embarazos en cicatrices de cesárea del segmento inferior son el tipo más pero también es posible que un embarazo se implante en una cicatriz en el útero de un miomectomía o una cesárea clásica.
- La ubicación de estos embarazos en el cuerpo uterino es variable y es mucho más difícil determinar su vínculo con el lugar de la cicatriz quirúrgica. Deben clasificarse como embarazos intramurales.

Embarazo cervical

Un embarazo cervical se implanta en el miometrio por debajo del nivel del orificio interno. Los siguientes criterios ecográficos podrían utilizarse para el diagnóstico de embarazo ectópico cervical:

- Saco gestacional presente por debajo del nivel del orificio cervical interno.
- Ausencia del "deslizamiento y el flujo sanguíneo alrededor del saco gestacional usando Doppler color (Elson, et al., 2016).
- El ectópico cervical también se puede clasificar como parcial o completo según la presencia o ausencia de su comunicación con el canal cervical.

Embarazo intramural

Los embarazos intramurales son relativamente raros.

- Ocurren después de una miomectomía previa, pero también pueden ser causadas por cicatrices después de perforación o después de una cesárea clásica.
- En algunos casos, el embarazo intramural se desarrollan en un foco de adenomiosis (Ginsburg, et al., 1989).
- La característica definitoria es la extensión más allá la unión endometrial-myometrial y también pueden ser clasificados como completos o parciales

Embarazos ectópicos extrauterinos

Embarazo ectópico tubárico

- Un saco gestacional puede implantarse en cualquier parte de la trompa de Falopio. -.Dependiendo de su ubicación, los embarazos ectópicos tubáricos se pueden dividir en intersticial, ístmico y ampular.
- Los embarazos tubáricos ubicados más cerca del útero tienen una mayor potencial de crecer y contener un embrión / feto vivo, lo que aumenta

el riesgo de complicaciones. --Todos los embarazos ubicados dentro de la trompa de Falopio deben clasificarse como ectópicos tubáricos .

- A medida que se desarrollan, la mayor parte de los embarazo intersticiales tienden a crecer lateralmente en el segmento proximal de la trompa y embarazos ectópicos que se limitan a la segmento intersticial de la trompa son relativamente raros.
- Una característica de diagnóstico crítica de embarazos ectópicos proximales / intersticiales es la visualización de un segmento delgado intramural / intersticial de la trompa de Falopio junto a la cara medial del saco gestacional y la cara lateral de la cavidad uterina, a menudo denominado signo de la línea intersticial (Ackerman, et al., 1993)
- Por razones prácticas, todos los casos en los que el saco gestacional está envuelto parcial o completamente por el miometrio deben clasificarse como embarazos intersticiales. Un embarazo cercano al útero pero no rodeado por miometrio podría describirse como ístmico mientras que el embarazo ubicado más lejos y cerca del ovario podría etiquetarse como ampular .
- La diferenciación entre ectópico ístmico y ampular no es de gran importancia clínica y debería ser opcional.
- La reclasificación de embarazo intersticial facilitaría un abordaje quirúrgico más conservador para tratar este tipo de embarazo ectópico y desalientan a los cirujanos de realizar una resección en cuña uterina que se asocia con un mayor riesgo de complicaciones intraoperatorias y posoperatorias (Liao, et al., 2017).

Embarazo ovárico

- Un embarazo ovárico se localiza total o parcialmente dentro del parénquima ovárico. -En el la mayoría de los casos de embarazo ovárico es ipsilateral al cuerpo lúteo (Dooley, et al., 2019).
- La característica clave del diagnóstico es la incapacidad de separar el embarazo del ovario a la palpación durante el examen de ultrasonido. Sin embargo, este hallazgo no es del todo específico, ya que también puede estar presente en embarazos tubáricos firmemente adheridos al útero o al ovario.
- Embarazos ováricos iniciales son más fáciles de diagnosticar correctamente que los embarazos más grandes o rotos (Comstock, et al., 2005).
- Algunos embarazos de ovario muy pequeños sin un embrión o un saco vitelino se asemejan a un cuerpo lúteo. En vista de eso, es importante

utilizar Doppler color en sospechas embarazos de ovario que facilita la detección del cuerpo lúteo y la demostración de otro área de vascularización aumentada dentro del ovario que representa el flujo sanguíneo peritrofolástico de un ectópico ovárico.

Embarazo abdominal

- Un embarazo abdominal es el resultado de la implantación en la cavidad peritoneal, fuera del útero, ovarios y trompas de Falopio.
- En un embarazo abdominal primario, el sitio original de la implantación es la cavidad peritoneal. Los embarazos abdominales secundarios son el resultado de aborto o rotura y reimplantación en la cavidad abdominal.
- Los sitios más comunes son el ligamento ancho, saco de Douglas, repliegue uterovesical y las superficies del trompas y útero (Poole, et al., 2012).
- Los embarazos abdominales precoces suelen ser difíciles de diagnosticar. Por lo general, habrá una cavidad uterina vacía y no habrá evidencia de trompa dilatada o una masa anexial (Elson, et al., 2016).
- El diagnóstico debe sospecharse si una gestación se ve en una ubicación inusual, como Douglas o la bolsa vesicouterina o si está rodeada de asas intestinales .
- El examen Doppler es útil para confirmar la presencia de flujo sanguíneo peri-trofolástico

Embarazo cornual

- Un embarazo cornual es un embarazo en el cuerno rudimentario de un útero unicorne. -Es extraño, con una incidencia informada de 1 en 75.000 -150.000 embarazos (Tesemma, 2019).
- Si no diagnosticados al principio del embarazo pueden avanzar hasta bien entrado el segundo trimestre, cuando a menudo se presentan con dolor severo y ruptura (Jayasinghe, et al., 2005, Li, et al., 2019).
- Deben utilizarse los siguientes criterios de ecografía para el diagnóstico de un embarazo cornual:
 - a) visualización de una sola porción intersticial de la trompa de Falopio en el cuerpo de útero principal unicorne
 - b) saco gestacional / productos de la concepción vistos móviles y separados del unicornio cavidad y completamente rodeado por miometrio,
 - c) Pedículo vascular contiguo al saco gestacional al útero unicorne (Elson, et al., 2016)

Sin embargo, el diagnóstico puede ser más difícil cuando se fusionan dos cuernos uterinos y el contorno uterino externo es normal (útero de Robert). En estos casos, la única forma de llegar al diagnóstico correcto es demostrar la falta de comunicación entre los cuernos rudimentario que contiene el saco gestacional y el canal cervical. El diagnóstico de un embarazo en un cuerno rudimentario comunicante de útero unicornes es particularmente difícil sin un conocimiento previo de la presencia de anomalía uterina congénita. El embarazo que contiene el cuerno rudimentario aumenta rápidamente, lo que hace que a menudo imposible diferenciar esta anomalía del útero bicorne o tabicado.

Los embarazos en otros tipos de úteros anómalos como tabicado, bicorne, didelfo y otro cuando el embarazo no se localiza en el cuerno rudimentario no debe clasificarse como ectópicos siempre que no rompan la unión endometrial / miometrial.

Embarazo ectópico residual

Un embarazo ectópico puede permanecer visible también después de la disminución de la HCG sérica. Pero debe rechazarse el término "embarazo ectópico crónico" término "ectópico crónico", aunque se usa regularmente en la práctica clínica (Tempfer, et al., 2019),

- Descartar el término "crónico" y utilizar el de embarazo ectópico residual, teniendo en cuenta la claridad y la aceptabilidad de las pacientes y médicos y la posibilidad de utilizarlo en diferentes idiomas.
- El término se utilizará para describen un embarazo ectópico que se presenta como una masa discreta en la ecografía en mujeres con una prueba de embarazo negativa. Este suele ser un hallazgo incidental en mujeres. atendiendo ecografías por otras indicaciones.
- Un estudio reciente mostró que el 95% de los pacientes tratados de forma conservadora por embarazos ectópicos tubáricos se volvieron indetectables en la ecografía tres meses después del regreso de hCG sérica a niveles previos al embarazo (Dooley, et al., 2020).
- El término embarazo ectópico residual también podría usarse cuando queda un embarazo ectópico controlado de forma conservadora visible en una ecografía más de tres meses después de que la prueba de embarazo en orina se vuelve negativa o después de que la hCG sérica disminuya a <20 UI/l.

DESCRIPCIONES CUALITATIVAS Y CUANTITATIVAS DEL EMBARAZO ECTÓPICO

Morfología del embarazo ectópico

Después de identificar la ubicación de un embarazo, sea cual sea el sitio, es fundamental comentar sobre la morfología. Como es habitual en los embarazos intrauterinos, es importante documentar si hay un saco gestacional presente y si hay un saco vitelino o polo fetal con o sin actividad cardíaca dentro del saco. En el caso de un embarazo ectópico, también puede haber solo un engrosamiento.

Midiendo un embarazo ectópico

- Los embarazos ectópicos también deben medirse en tres planos perpendiculares
- Los márgenes exterior a exterior del trofoblasto deben medirse en todos los casos para incluir el tamaño completo de tejido trofoblástico
- En embarazos ectópicos que presentan un saco gestacional bien definido, el interior interior márgenes de la cavidad celómica también deben medirse de una manera similar a la medición del tamaño del "saco gestacional" en embarazos normalmente implantados
- En mujeres con evidencia de hematosalpinx, las mediciones deben tomarse entre márgenes internos de la trompa de Falopio distendidos con sangre. Esta técnica asegura una mejor correlación entre la ecografía preoperatoria y los hallazgos quirúrgicos.

Deben notificarse las medidas de los tres planos y el diámetro medio puede ser calculado. El tamaño del saco gestacional en embarazos normalmente ubicados se mide generalmente desde la interfaz de la pared del saco interno / líquido coriónico que corresponde al tamaño de la cavidad celómica en embarazos tempranos y la cavidad amniótica en embarazos posteriores. En muchos embarazos ectópicos, el tamaño de la cavidad celómica es muy pequeño en comparación con el tamaño de anillo trofoblástico o hematosalpinx. Crean una impresión de discordancia entre hallazgos ecográficos y quirúrgicos (Rajah, et al., 2018).

- La cantidad exacta de sangre en la pelvis es difícil de medir por ultrasonido (Fauconnier, et al., 2007). El hemoperitoneo debe clasificarse semicuantitativamente como leve, cuando solo hay líquido ecogénico presente en la bolsa de Douglas, moderado cuando hay coágulos de sangre

visibles y grave cuando había coágulos de sangre y líquido ecogénico presentes tanto en la bolsa de Douglas y en el espacio utero-vesical. Presencia de sangre en la bolsa de Morrison (hepato-espacio renal) es también una indicación de hemorragia intraabdominal grave (Bignardi y Condous, 2009).

Se debe realizar todas las mediciones posibles en casos de embarazo ectópico, incluido el tamaño del hematosalpinx en embarazos ectópicos tubáricos.

- Muchos protocolos para el manejo conservador del embarazo ectópico se refieren al tamaño del embarazo, pero ninguno de los estudios ofrece información sobre la técnica de medición para determinar el tamaño de embarazo ectópico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ackerman TE, Levi CS, Dashefsky SM, Holt SC, Lindsay DJ. Interstitial line: sonographic finding in interstitial (cornual) ectopic pregnancy. *Radiology* 1993;189: 83-87.
2. Bignardi T, Condous G. Does tubal ectopic pregnancy with hemoperitoneum always require surgery? *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009;33: 711-715.
3. Bollig KJ, Schust DJ. Refining Angular Pregnancy Diagnosis in the First Trimester: A Case Series of Expectant Management. *Obstetrics and gynecology* 2020;135: 175-184.
4. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies: a review of the literature. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002;187: 1416-1423.
5. Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P. Comparison of abdominal and vaginal sonography in suspected ectopic pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 1989;73: 770-774.
6. Comstock C, Huston K, Lee W. The ultrasonographic appearance of ovarian ectopic pregnancies. *Obstetrics and gynecology* 2005;105: 42-45.
7. Condous G, Timmerman D, Goldstein S, Valentin L, Jurkovic D, Bourne T. Pregnancies of unknown location: consensus statement. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2006;28: 121-122.
8. Dooley W, De Braud L, Memtsa M, Thanatsis N, Jauniaux E, Jurkovic D. Physical resolution of tubal ectopic pregnancy on ultrasound imaging following successful expectant management. *Reproductive biomedicine online* 2020.
10. Dooley WM, Chaggar P, De Braud LV, Bottomley C, Jauniaux E, Jurkovic D. Effect of morphological type of extrauterine ectopic pregnancy on accuracy of preoperative ultrasound diagnosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2019;54: 538-544.
11. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M, Barnhart KT, Benacerraf BR, Brown DL, Filly RA, Fox JC,
12. Goldstein SR et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *The New England journal of medicine* 2013;369: 1443-1451.
13. Elson CJS, R., Potdar NC, M., Ross JAK, E.J. on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Diagnosis and Management of Ectopic Pregnancy: Green-top Guideline No. 21. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016;123: e15-e55.
14. Fauconnier A, Mabrouk A, Salomon LJ, Bernard JP, Ville Y. Ultrasound assessment of haemoperitoneum in ectopic pregnancy: derivation of a prediction model. *World journal of emergency surgery : WJES* 2007;2: 23.
15. Ginsburg KA, Quereshi F, Thomas M, Snowman B. Intramural ectopic pregnancy implanting in adenomyosis. *Fertility and sterility* 1989;51: 354-356.
16. Harb HM, Knight M, Bottomley C, Overton C, Tobias A, Gallos ID, Shehmar M, Farquharson R, Horne A,
17. Latthe P et al. Caesarean scar pregnancy in the UK: a national cohort study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2018;125: 1663-1670.
18. Jansen RP, Elliott PM. Angular intrauterine pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 1981;58: 167-175.
19. Jayasinghe Y, Rane A, Stalewski H, Grover S. The presentation and early diagnosis of the rudimentary uterine horn. *Obstetrics and gynecology* 2005;105: 1456-1467.
20. Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, Lawrence A, Salim R, Elson CJ. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2003;21: 220-227.
21. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby

- S, Farquharson RG, Goddijn M, Stephenson MD. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015;30: 495-498.
22. Li X, Peng P, Liu X, Chen W, Liu J, Yang J, Bian X. The pregnancy outcomes of patients with rudimentary uterine horn: A 30-year experience. *PloS one* 2019;14: e0210788.
23. Liao CY, Tse J, Sung SY, Chen SH, Tsui WH. Cornual wedge resection for interstitial pregnancy and postoperative outcome. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2017;57: 342-345.
24. Poole A, Haas D, Magann EF. Early abdominal ectopic pregnancies: a systematic review of the literature. *Gynecologic and obstetric investigation* 2012;74: 249-260.
25. Rajah K, Goodhart V, Zamora KP, Amin T, Jauniaux E, Jurkovic D. How to measure size of tubal ectopic pregnancy on ultrasound. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2018;52: 103-109.
26. Tempfer CB, Dogan A, Tischoff I, Hilal Z, Rezniczek GA. Chronic ectopic pregnancy: case report and systematic review of the literature. *Archives of gynecology and obstetrics* 2019;300: 651-660. Tesemma MG. Pregnancy in Noncommunicating Rudimentary Horn of Unicornuate Uterus: A Case Report and Review of the Literature. *Case reports in obstetrics and gynecology* 2019;2019: 1489751.
27. Timor-Tritsch IE, Khatib N, Monteagudo A, Ramos J, Berg R, Kovacs S. Cesarean scar pregnancies: experience of 60 cases. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2015;34: 601-610.
28. Votino A, Van den Bosch T, Installe AJ, Van Schoubroeck D, Kaijser J, Kacem Y, De Moor B, Van Pachterbeke C, Timmerman D. Optimizing the ultrasound visualization of the endometrial-myometrial junction (EMJ). *Facts, views & vision in ObGyn* 2015;7: 60-63.

Nuevo



OVOSICARE[®] FERTILITY

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



Complemento alimenticio



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



Resultados presentados en la **GINEP 2020**

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

- Multiplica **x3** la tasa de embarazo
- Multiplica **x4** el nº de nacidos vivos

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

¡Sí, CONSÍGUELO



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

Bibliografía: 1. Mendoza N, Díaz-Ropero MP, Aragón M, et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. Gynecol Endocrinol. 2019; 35(8):695-700.

Revisión

Suplementos nutricionales más allá del primer trimestre de la gestación

Nutritional supplements beyond the first trimester of pregnancy

Bartha Rasero JL

Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz, Madrid. Catedrático de Obstetricia y Ginecología, Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

El propósito del presente estudio es evaluar la evidencia surgida en los últimos años sobre el efecto de suplementos nutricionales más allá del primer trimestre de la gestación sin mención al uso del hierro para la prevención de la anemia ferropénica gestacional. Se revisan específicamente cuatro apartados: el suplemento con vitamina D, el suplemento con folatos más allá del primer trimestre, el suplemento con ácidos grasos omega-3 y el uso de probióticos durante la gestación. La hipovitaminosis D se ha presentado durante los últimos años como un problema quizás sorprendentemente prevalente en la población general y más específicamente en la población obstétrica. Las dosis habituales de vitamina D contenidas en la dieta parecen ser claramente insuficientes. El uso de suplementos se ha relacionado con una reducción en diferentes complicaciones del embarazo e incluso con una mejora en el estado de salud de la descendencia más allá de la mejor en la homeostasis del calcio. El suplemento con ácido fólico más allá del primer trimestre ha sido también relacionado con la disminución en algunas complicaciones como la tasa de recién nacidos de bajo

peso y también complicaciones a largo plazo. El porcentaje de embarazadas que toma insuficiente número de raciones semanales de pescado es elevado. Los suplementos con omega-3 en la dieta se han relacionado con disminución de la tasa de prematuridad y otras complicaciones. El uso de probióticos cada día más extendido en la población general y en la de embarazadas está siendo evaluado con resultados prometedores en algunas condiciones. En conclusión la evidencia surgida en los últimos años va consolidando nuevas recomendaciones que se van incorporando paulatinamente a las guías clínicas más actualizadas si bien es cierto que la falta de evidencia científica en muchos de estos campos de conocimiento enlentece en muchas ocasiones este proceso.

INTRODUCCION

A día de hoy nadie duda de la obligatoriedad de la suplementación y/o fortificación alimentaria con ácido fólico en el periodo periconcepcional y durante el primer trimestre del embarazo para la prevención de, al menos, tres cuartas partes de los casos que podrían producirse de defectos del tubo neural fetal. Otros suplementos como el de yodo han sido más controvertidos aunque actualmente son ampliamente aceptados. Lo mismo podría decirse del suplemento con hierro en la segunda mitad de la gestación que se lleva a cabo sistemáticamente o tras un cribado de los niveles del mineral en los últimos periodos del embarazo. No obstante, la suplementación nutricional durante el embarazo, más allá de lo mencionado, ha sido y es un tema ampliamente debatido. Somos conscientes del aumento de las necesidades nutricionales en unos meses de gran desarrollo ponderal fetal y de cambios

CORRESPONDENCIA:

José Luis Bartha Rasero

Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo de la Castellana 261
28046. Madrid

muy significativos en el metabolismo materno, así como de los problemas y particularidades de la dieta en la mujer gestante actual, pero la falta de evidencia científica, dada muchas veces la escasa calidad de los estudios realizados, hace complicada una recomendación basada en la evidencia. Esto favorece la dicotomía entre la falta de recomendaciones a nivel colectivo por un lado, frente al amplio uso que se realiza en la práctica clínica diaria sobre gestantes de forma individualizada de estos suplementos por otro. En los últimos años se ha ido acumulando evidencia científica de mayor calidad, lo que ha sido especialmente importante en algunos aspectos muy concretos como son la suplementación con vitamina D dada la alta prevalencia de hipovitaminosis en la población y su posible relación con la patología obstétrica, empleo de ácido fólico más allá del primer trimestre, vitamina B6 especialmente relevante en la prevención y tratamiento de las náuseas del embarazo sobre todo en el primer trimestre de la gestación, ácidos grasos poliinsaturados especialmente tipo omega-3 cuyo déficit de consumo podría estar ligado a la aparición de complicaciones gravídicas. En esta misma línea, el uso de probióticos durante la gestación es hoy día motivo de debate y un creciente número de ensayos clínicos. Muchas han sido las argumentaciones a favor y en contra y en el momento actual todavía quedan muchos aspectos por esclarecer si bien el cúmulo de evidencias es cada vez mayor y merece la pena al menos ser tenido en cuenta. La mayoría de las guías clínicas de las sociedades científicas más relevantes no han sido puestas al día teniendo en cuenta esta nueva evidencia. El motivo de este trabajo es revisar la actualidad de la evidencia sobre este tema.

HIPOVITAMINOSIS D DURANTE EL EMBARAZO: UN PROBLEMA SORPRENDENTEMENTE PREVALENTE

De todos es conocida la implicación de esta vitamina en numerosas funciones que van mucho más allá del metabolismo del calcio. De la misma forma, su déficit ha sido implicado como causante o factor concomitante en la aparición de determinadas enfermedades autoinmunes, infecciosas, metabólicas y cardiovasculares. Por otro lado, el estudio de los niveles de vitamina D en la población general ha demostrado que su déficit es mucho más frecuente de lo que podría esperarse especialmente en países como el nuestro donde la exposición al sol no ha sido nunca problema alguno. Los estudios realizados al respecto nos han demostrado realidades clínicas muy sorprendentes. **En un estudio realizado por nuestro grupo tanto en embarazos únicos como en gemelares comprobamos que el 63% de las embarazadas presentaba niveles insuficientes y un 26% deficientes**

de vitamina D de forma que únicamente un 11% presentaba niveles adecuados (1).

Precisamente, con respecto al embarazo la hipovitaminosis D se ha relacionado con diferentes complicaciones tanto maternas como fetales incluyendo hipertensión inducida por el embarazo incluyendo preeclampsia, diabetes gestacional, bajo peso al nacer, y hemorragia postparto (2). Más conflictivo son los resultados acerca de la prematuridad (2). También depresión durante el embarazo y postparto (3) y vaginosis bacteriana durante la gestación entre otras. Incluso los niveles de vitamina D durante la gestación se han relacionado con el desarrollo neurológico posterior de los recién nacidos (4). Siguiendo la misma línea un meta análisis demostró que la suplementación con vitamina D durante la gestación se relacionó con un aumento en el peso y la talla de los recién nacidos. Una hipovitaminosis clara se relaciona con evidencia de desorden en la homeostasis esquelética en el recién nacido así como con fracturas o deformaciones congénitas óseas.

Otra revisión sistemática sobre 95 estudios sobre la relación entre factores dietéticos en el embarazo y atopía en la adolescencia concluyó que la suplementación con vitamina D a las madres reducía el riesgo de asma ((OR: 0.72; 95% CI: 0.56-0.92). También el suplemento con omega 3 tuvo una tendencia aunque no significativa a la reducción del asma (OR: 0.70; 95% CI: 0.45-1.08) al igual que la rinitis alérgica (OR: 0.76; 95% CI: 0.56-1.04). Ninguno de los dos suplementos alteró el riesgo de alergia cutánea tipo dermatitis atópica ni alergia alimenticia si bien algunos estudio sí encuentran efectos de protección (5).

Independientemente del debate abierto sobre la conveniencia o no de suplementar a todas las embarazadas parece prudente que al menos en gestantes con mayor riesgo de hipovitaminosis D tales como obesas, aquellas con factores de riesgo de preeclampsia, poca exposición al sol o las sometidas a cirugías gastrointestinales que interfieran con la absorción de vitamina D sean suplementadas.

En 2010 un reporte del IOM (Institute of Medicine) sugirió una dosis de 600 UI de vitamina D en todas la edad reproductiva de la mujer incluyendo el embarazo y la lactancia (6) y en 2011 el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), aunque reconoce que no existe aún evidencia para el cribado sistemático del déficit de vitamina D durante la gestación, en las mujeres en las que de forma individual se consideren a mayor riesgo recomendó el suplemento nutricional (7). La dosis estándar de 400 UI que es lo que contienen la mayoría de los multivitamínicos que se emplean en el embarazo puede ser insuficiente. **En nuestro trabajo (1),**

a pesar de realizar las determinaciones tres semanas después de una suplementación diario con 200 U.I. (5 microgramos) la mayoría de la población obstétrica seguía siendo deficiente o insuficiente. Se reconoce que hasta dosis de 1.000-2.000 U.I. son seguras durante el embarazo. Incluso un estudio con suplementos de 4000 U.I. de colecalfiferol al día demostró su seguridad en las embarazadas y una mayor eficacia comparado con las dosis bajas (Hollis). Conviene recordar que 1 UI de vitamina D equivale a 0.025 microgramos de colecalfiferol/ergocalciferol.

Entre las recomendaciones del **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists británico en su guía sobre Vitamina D y embarazo de 2015 (9)** no se incluye la del cribado de vitamina D a todas las embarazadas aunque la medida en las mujeres hipocalcémicas o que presenten síntomas de deficiencia está aconsejada. En cambio sí que se recomiendan al menos 400 UI de vitamina D diarios como guía general si bien **se reconoce que las mujeres de alto riesgo se recomienda tomar al menos 1000 UI al día.** En mujeres claramente deficientes se recomiendan tratamientos con dosis superiores para rellenar los depósitos y continuar con tratamientos de mantenimiento de 1000 UI al día.

Entre los suplementos convendría elegir aquellos que contienen colecalfiferol (D3) más que ergocalciferol (D2) ya que conlleva una mejor biodisponibilidad.

ACIDO FOLICO MÁS ALLÁ DEL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACION

La suplementación con al menos 400 microgramos de ácido fólico durante el periodo periconcepcional y durante los primeros tres meses del embarazo es práctica obligado en los cuidados prenatales. Una vez iniciado un tratamiento es más fácil mantenerlo y esto ha llevado a preguntarnos las posibles ventajas más allá del primer trimestre de esta suplementación. Está demostrado que la adición de estos suplementos en los trimestres segundo y tercero eleva significativamente sus niveles plasmáticos no solo en sangre materna sino también en sangre de cordón al nacer con los posibles efectos beneficiosos para el recién nacido (10). En cuanto a la madre, este hecho obviamente tiene efectos beneficiosos entre aquellas mujeres con una mayor demanda de ácido fólico como pueden ser aquellas con una historia previa de defectos del tubo neural, aquellas tomando medicación antiepiléptica o cualquier tipo de medicación que afecte a la actividad de los folatos, aquellas con afecciones médicas que reduzcan los niveles de ácido fólico, mujeres con diabetes pregestacional, obesidad o determinados polimorfismos de la MTHFR. Al menos en estas mujeres parecería

indicado mantener los suplementos de ácido fólico hasta el final de la gestación o lactancia.

Sobre los potenciales beneficios más allá del primer trimestre se han descrito algunos como la reducción de otras anomalías además de la espina bífida, reducciones en las tasas de crecimiento intrauterino retardado y riesgo de autismo en la descendencia. Otros efectos han sido más controvertidos como su acción beneficiosa sobre las tasas de preeclampsia, parto pretérmino o aborto. **En cuanto a la hora de elegir preparados, hay que tener en cuenta básicamente la dosis (hasta 10 veces mayor en las gestantes de alto riesgo) y la biodisponibilidad que es diferente entre los diferentes folatos reducidos (11).**

OMEGA-3: CONSUMO DE PESCADO PARA REDUCIR EL RIESGO. ¿TOMAMOS SUFICIENTE?

El ácido docosahexaenoico (DHA) es junto al eicosapentanoico (EPA) y al alfa-linoleico (ALA) uno de los tres principales ácidos grasos poliinsaturados tipo omega-3 de la dieta. Están presentes principalmente en el pescado y en el marisco. En el embarazo tienen diferentes beneficios para la madre y para el feto basados especialmente en su efecto antiinflamatorio y se han descrito acciones beneficiosas especialmente sobre la reducción de la tasa de parto pretérmino y en menor instancia sobre la de preeclampsia. En la descendencia se ha descrito una relación entre el consumo materno y una menor tasa de procesos de alergia y atopia, así como un mejor desarrollo neurológico si bien en este último apartado los resultados siguen pendiente de una confirmación estadística más potente. **Una revisión sistemática reciente para asesorar sobre la eficacia de los omega-3 como suplementos o como adiciones dietéticas durante el embarazo incluyendo 70 estudios demostró una reducción significativa de las tasas de parto pretérmino tanto < 37 semanas (RR 0.89 (95% IC 0.81-0.97) como < 34 semanas RR 0.58 (95% IC 0.44-0.77) (12)** así como un riesgo reducido de recién nacidos de bajo peso (RR 0.90 95% IC 0.82-0.99). **Con respecto al asma un estudio randomizado sobre 695 niños incluidos en el Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood demostró reducciones significativas de asma y afecciones bronquiales persistentes** así como de infecciones asociadas en aproximadamente un 7% cuando las madres consumieron omega-3 durante la gestación. No obstante las mujeres incluidas en este estudio tomaron altas dosis de DHA y aunque al ajustar por la dosis no se observaron cambios significativos en los resultados queda por ver en otros estudios específicamente dirigidos

a evaluar las diferencias en dosificación si los efectos persistirían (13).

Es ampliamente conocido que muchas embarazadas no consumen pescado en cantidad suficiente para alcanzar los niveles dietarios recomendados por lo que se sugiere que puede ser beneficioso o bien la ingesta de alimentos fortificados o bien suplementos nutricionales. **En una encuesta nutricional realizada en nuestro Servicio (datos no publicados) un 72.8% de las embarazadas tomaba menos de tres raciones semanales de pescado e incluso un 15,5% afirmaba no tomar nunca pescado.** De la misma forma la frecuencia semanal de pescado en la dieta se relacionó de forma significativa con el percentil de peso al nacer ($r = 0.39$, $p = 0.01$) lo que está de acuerdo con lo previamente reportado en la literatura. Por otro lado el consumo excesivo de pescado en los últimos tiempos se ha relacionado también con una mayor posibilidad de intoxicación por mercurio lo que ha provocado diferentes alertas sanitarias especialmente dirigidas a niños menores de 3 años, mujeres embarazadas o en búsqueda de embarazo y madres en periodo de lactancia. Se ha hecho especial hincapié en no abusar de algunos tipos de pescado como el pez espada, el emperador, el atún rojo, el tiburón y el lucio que son los que suelen contener cantidades mayores de mercurio. Estas alarmas, aunque de forma intermitente, también han repercutido negativamente sobre el consumo de pescado durante la gestación. Por estas razones y especialmente en aquellas embarazadas en la que su dieta no incluya sistemáticamente varias veces en semana el consumo de pescado la toma de alimentos fortificados con aceite de pescado o bien el suplemento nutricional con al menos 200 mg/día de omega-3 deberían ser recomendados (14). Algunas sociedades científicas como la Asociación Mundial de Medicina Perinatal incluyen tanto los DHA como la vitamina D en sus recomendaciones desde hace ya tiempo (15).

BENEFICIOS POTENCIALES DEL USO DE PROBIÓTICOS EN EL EMBARAZO

Los probióticos son cada día más consumidos por la población general estando ya presente cada día en nuestras dieta. Existen algunas evidencias que aquellos probióticos, especialmente aquellos que contienen *Lactobacillus* y cadenas de *Bifidobacterias*, podrían ejercer efectos beneficiosos durante la gestación más allá de sus efectos beneficiosos sobre el equilibrio de la flora intestinal (16). Concretamente una revisión sistemática (17) demostró la reducción de los parámetros proinflamatorios así como los niveles de colesterol y triglicéridos en casos de diabetes gestacional, donde además ayudaban al control glucémico. Otros autores

han demostrado también reducciones del riesgo de algunas complicaciones del embarazo como no solo diabetes gestacional sino también preeclampsia aunque este punto es muy debatido. En una revisión sistemática y meta-análisis sobre mujeres con diabetes gestacional incluyendo 11 estudios randomizados y 719 mujeres se objetivó una reducción en el riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal y un mejor control metabólico durante el embarazo así como mejores perfiles lipídicos y menor inflamación y estrés oxidativo (18). Finalmente, **en otra revisión Cochrane aún más reciente sobre 8 estudios randomizados incluyendo 695 mujeres con diabetes gestacional se confirmó el efecto antiinflamatorio de estos preparados y la mejora en el perfil lipídico y en los marcadores de resistencia a la insulina y de secreción insulínica** si bien el efecto sobre las complicaciones relacionadas con la diabetes fue más incierto debido al pequeño tamaño muestral con el que se siguen realizando los estudios (19). En lo concerniente a la seguridad, una revisión reciente de la Cochrane sobre prevención de morbilidad en recién nacidos prematuros que incluyó 12 estudios elegidos entre 450 analizando un total de 1450 madres y 1204 recién nacidos concluyó que no existían evidencias ni de daños ni de beneficios si bien la suplementación postnatal en las madres podría disminuir hasta en un 50% las necesidades de alimentación enteral en estos nacidos prematuros (20). Aunque los probióticos probablemente no sean transferidos a la leche materna sí que podrían mejorar de alguna forma la calidad de la misma.

Uno de los problemas a la hora de evaluar los efectos de los probióticos en el embarazo es la diferencia en la composición y en la dosificación de los mismos. Por tanto se necesitan más estudios en este sentido y con un mayor tamaño muestral para alcanzar conclusiones definitivas. Por el momento se evalúan otras posibilidades como la de la reducción en la colonización por estreptococo del grupo B si bien los resultados continúan siendo controvertidos (21,22).

En general, un problema cuando se evalúan los efectos de todos estos nuevos suplementos es la asociación entre varios de ellos, con lo que el efecto final no puede conocerse si se debe a la suplementación de uno, otro o a la interacción recíproca entre los efectos de los mismos.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha acumulado evidencia sobre la necesidad de fortificación alimentaria o suplementación más allá del primer trimestre especialmente con vitamina D y ácidos grasos poliinsaturados tipo omega-3. Estos suplementos han demostrado reducciones de algunas complicaciones del embarazo como el parto pretérmino

y la tasa de recién nacidos de bajos peso. Su efecto sobre otras complicaciones es más cuestionado. No obstante potenciales beneficios ligados a una mejor nutrición de la embarazada en términos de salud global del embarazo no deben ser descartados en tanto se acumule la evidencia para elaborar recomendaciones al colectivo de mujeres gestantes.

BIBLIOGRAFIA

- De la Calle M, García S, Duque M, Bartha JL. Concentraciones disminuidas de vitamina D en las gestantes de embarazos únicos y gemelares. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147: 371-2.
- Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 26;7(7):CD008873.
- Ribamar A, Almeida B, Soares A, Peniche B, Jesus P, Cruz SPD, Ramalho A. Relationship between vitamin D deficiency and both gestational and postpartum depression. *Nutr Hosp*. 2020 Nov 6. English. doi: 10.20960/nh.02953. Epub ahead of print. PMID: 33155475.
- Voltas N, Canals J, Hernández-Martínez C, Serrat N, Basora J, Arija V. Effect of Vitamin D Status during Pregnancy on Infant Neurodevelopment: The ECLIPSES Study. *Nutrients*. 2020 Oct 19;12(10):3196. doi: 10.3390/nu12103196. PMID: 33086652; PMCID: PMC7603368.
- Venter C, Agostoni C, Arshad SH, Ben-Abdallah M, Du Toit G, Fleischer DM, Greenhawt M, Glueck DH, Groetch M, Lunjani N, Maslin K, Maiorella A, Meyer R, Antonella M, Netting MJ, Ibeabughichi Nwaru B, Palmer DJ, Palumbo MP, Roberts G, Roduit C, Smith P, Untersmayr E, Vanderlinden LA, O'Mahony L. Dietary factors during pregnancy and atopic outcomes in childhood: A systematic review from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020 Jun 10. doi: 10.1111/pai.13303.
- Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> (Accessed on December 01, 2010).
- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011 Jul;118(1):197-8.
- Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011 Oct;26(10):2341-57.
- https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/vitamin_d_sip43_june14.pdf
- McNulty B, McNulty H, Marshall B, Ward M, Molloy AM, Scott JM, Dornan J, Pentieva K. Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of Folic Acid Supplementation in the Second and Third Trimesters. *Am J Clin Nutr*. 2013 Jul;98(1):92-8.
- Miraglia N, Agostinetti M, Bianchi D, Valoti E. Enhanced oral bioavailability of a novel folate salt: comparison with folic acid and a calcium folate salt in a pharmacokinetic study in rats. *Minerva Ginecol*. 2016 Apr;68(2):99-105.
- Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 15;11(11):CD003402. doi: 10.1002/14651858.CD003402.pub3. PMID: 30480773; PMCID: PMC6516961.
- Bisgaard H, Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH, Bjarnadóttir E, Schoos AM, Wolsk HM, Pedersen TM, Vinding RK, Thorsteinsdóttir S, Følsgaard NV, Fink NR, Thorsen J, Pedersen AG, Waage J, Rasmussen MA, Stark KD, Olsen SF, Bønnelykke K. Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2530-9.
- Koletzko B, Cetin I, Brenna JT; Perinatal Lipid Intake Working Group; Child Health Foundation; Diabetic Pregnancy Study Group; European Association of Perinatal Medicine; European Association of Perinatal Medicine; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Committee on Nutrition; International Federation of Placenta Associations; International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *Br J Nutr*. 2007 Nov;98(5):873-7.
- Koletzko B, Bauer CP, Bung P, Cremer M, Flothkötter M, Hellmers C, Kersting M, Krawinkel M, Przyrembel H, Rasenack R, Schäfer T, Vetter K, Wahn U, Weissenborn A, Wöckel A. German national consensus recommendations on nutrition

- and lifestyle in pregnancy by the 'Healthy Start - Young Family Network'. *Ann Nutr Metab.* 2013;63(4):311-22.
16. VandeVusse L, Hanson L, Safdar N. Perinatal outcomes of prenatal probiotic and prebiotic administration: an integrative review. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2013 Oct-Dec;27(4):288-301.
 17. Dallanora S, Medeiros de Souza Y, Deon RG, Tracey CA, Freitas-Vilela AA, Wurdig Roesch LF, Hack Mendes R. Do probiotics effectively ameliorate glycemic control during gestational diabetes? A systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2018 Sep;298(3):477-485
 18. Zhang J, Ma S, Wu S, Guo C, Long S, Tan H. Effects of Probiotic Supplement in Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Diabetes Res.* 2019 Sep 5;2019:5364730. doi: 10.1155/2019/5364730. PMID: 31583250; PMCID: PMC6748202.
 19. Okesene-Gafa KA, Moore AE, Jordan V, McCowan L, Crowther CA. Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 24;6(6):CD012970. doi: 10.1002/14651858.CD012970.pub2. PMID: 32575163; PMCID: PMC7386668.
 20. Grev J, Berg M, Soll R. Maternal probiotic supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Dec 12;12(12):CD012519.
 21. Farr A, Sustr V, Kiss H, Rosicky I, Graf A, Makristathis A, Foessleitner P, Petricevic L. Oral probiotics to reduce vaginal group B streptococcal colonization in late pregnancy. *Sci Rep.* 2020 Nov 12;10(1):19745.
 22. Ho M, Chang YY, Chang WC, Lin HC, Wang MH, Lin WC, Chiu TH. Oral Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus reuteri RC-14 to reduce Group B Streptococcus colonization in pregnant women: A randomized controlled trial. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Aug;55(4):515-8.

Seguros de llegar al objetivo

COLPOFIX[®]

El único gel vaginal en spray
efectivo para las lesiones de
cérvix debidas al VPH

NUEVO



CPhI
Pharma
Awards

Highly Commended 2020

Excellence in Pharma:
Finished Formulation
Uriach - Colpofix

Eficacia demostrada en la regresión de las lesiones CIN 1¹ y eliminación del VPH²

Tratamiento útil para el mantenimiento y control de las condiciones fisiológicas de las áreas de transformación de la mucosa cérvico-vaginal, así como alternaciones debidas al VPH



1. Stentella, P. et al. Efficacy of carboxymethyl beta-glucan in cervical intraepithelial neoplasia: A retrospective, case-control study. *Minerva Ginecol.* (2017). doi:10.23736/S0026-4784.17.04053-9. 2. Lavitola G, Della Corte L, De Rosa N, Nappi C, Bifulco G. Effects on Vaginal Microbiota Restoration and Cervical Epithelialization in Positive HPV Patients Undergoing Vaginal Treatment with Carboxy-Methyl-Beta-Glucan. *BioMed Research International.* Volume 2020, Article ID 5476389. <https://doi.org/10.1155/2020/5476389>.

Información dirigida exclusivamente a profesionales sanitarios.

Caso Clínico

Condiloma acuminado en uretra de mujer: A propósito de un caso

Condyloma acuminata in a woman's urethra: About a case

Isla León R (1), Díaz-Toledo Núñez de Arenas B (2), Villegas Ceballos YL (3), Nieto Arranz S (4),
Escribano Tórtola JJ (5).

1 Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid.

2 Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid.

3 Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid.

4 Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés, Madrid.

5 Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Severo Ochoa de Leganés, Madrid.

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una mujer con diagnóstico de condiloma uretral, entidad muy poco frecuente que requiere un manejo multidisciplinar entre ginecólogos y urólogos. Es importante llevar a cabo un correcto diagnóstico puesto que, aunque en la mayoría de ocasiones se trata de una entidad que cursa de manera asintomática, puede conllevar alto riesgo de aparición de otras lesiones en el mismo o a otros niveles, tanto benignas como malignas. En caso de cursar de manera sintomática, lo más frecuente es que lo haga en forma de hematuria (incluso coitorragia) y, de manera menos frecuente, en forma de obstrucción urinaria o disuria. A pesar de tratarse de una patología poco frecuente debemos tenerla en cuenta y hacer un correcto diagnóstico diferencial, con un manejo multidisciplinar, ya que puede causar grandes afecciones a la calidad de vida de nuestras pacientes.

Palabras clave: Condiloma acuminado. Uretra. Mujer. Hematuria. Disuria.

ABSTRACT

We present the clinical case of a woman with a diagnosis of urethral condyloma, a very rare entity that requires multidisciplinary management between gynecologists and urologists. It is important to carry out a correct diagnosis because, although in most cases it is an entity that occurs asymptotically, it can produce lesions in the same or at other levels, both benign and malignant. If it occurs symptomatically, it most often occurs in the form of hematuria (even coitorrhagia) and, less frequently, in the form of urinary obstruction or dysuria. Despite being a rare pathology, we must take it into account and make a correct differential diagnosis, with multidisciplinary management, because it can cause major effects on the quality of life of our patients.

Keywords: Condyloma acuminata. Urethra. Woman. Hematuria. Dysuria.

CORRESPONDENCIA:

Raquel Isla León

Hospital Universitario Severo Ochoa.

Avenida de Orellana s/n.

28914. Leganés (Madrid)

E-mail: islaleon13@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los condilomas acuminados son tumoraciones epiteliales benignas que pueden afectar a mucosas y regiones cutáneas. Éstos son producidos fundamentalmente por los tipos de bajo riesgo oncogénico del virus del papiloma humano, siendo hasta el 95% de los mismos producidos por los tipos 6 y 11.

Se transmite principalmente por contacto genital-genital o anal-genital, siendo el principal predictor de infección genital por VPH la actividad sexual. En las mujeres las localizaciones más frecuentes son horquilla, periné, introito, labios mayores y menores y región perianal, pero también se ven casos, menos frecuentes, en clítoris, pubis, meato uretral, vagina, cérvix y canal anal. En concreto, los condilomas uretrales, son una entidad que raramente se observa en mujeres y que puede cursar de manera asintomática o producir síntomas como flujo miccional dividido, disuria, hematuria o infección hasta en un 50% de los casos, y en caso raros, obstrucción urinaria.

Se deben tener en cuenta las lesiones uretrales benignas y malignas para establecer un correcto diagnóstico diferencial, en el cual se incluye otros tumores epiteliales benignos de la uretra, así como entidades poco frecuentes pero con alta capacidad de comportamiento agresivo como el condiloma acuminado gigante, y realizar un correcto examen pélvico para descartar lesiones a otros niveles.

Es importante tener en cuenta que para llevar a cabo un correcto manejo de esta entidad se debe llevar a cabo de manera multidisciplinaria incluyendo tanto a ginecólogos como a urólogos.

Por tanto, los condilomas uretrales son un reto terapéutico tanto para urólogos como ginecólogos, por lo que realizaremos un análisis sobre la identificación y el manejo de esta entidad para llevar a cabo un correcto abordaje en futuros casos.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 41 años sin antecedentes personales de interés que consultó por disuria y hematuria macroscópica de una semana de evolución. Aportó varios estudios de orina realizados previamente en su médico de atención primaria donde se descartó infección del tracto urinario, con bacteriuria y nitritos negativos en todos ellos.

El examen pélvico evidenció una formación polipoidea hiperémica, sangrante al roce y dolorosa a la palpación, que protruía a través del meato uretral.

Se derivó a la paciente a las consultas de urología donde se realizó una cistoscopia evidenciándose un formación polipoidea eritematosa que dependía de cara posterior uretral y que protruía hacia el exterior.

Se decidió la exéresis del mismo en quirófano tras la cual cesó por completo la sintomatología. El diagnóstico definitivo anatomopatológico fue de condiloma acuminado uretral con positividad para los tipos del VPH 6 (BR) y 53 (AR). Dado al diagnóstico anatomopatológico

se realizó una citología cervical en medio líquido, que resultó negativa para malignidad, y estudio VPH positivo para 6 (BR), 16 (AR), 54 (BR) y 61 (BR). Se realizó una colposcopia con toma de biopsia cervical cuyo resultado fue negativo. Por último, se repitió el examen pélvico sin evidencia de lesiones a otros niveles.

Dados los hallazgos y el resultado de la citología realizada con positividad con tipos de VPH de alto riesgo se dieron recomendaciones a seguir, tales como vacunación de VPH, uso de método barrera, y controles periódicos para valoración de nueva aparición de nuevas lesiones así como comprobación de la negativización del virus.

DISCUSIÓN

Los condilomas acuminados son tumoraciones epiteliales benignas que pueden afectar a mucosas y regiones cutáneas. Éstos son producidos por los tipos de bajo riesgo oncogénico del virus del papiloma humano, siendo hasta el 95% de los mismos producidos por los tipos 6 y 11, y se consideran una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes. (1)

Se ha visto que existe un mayor riesgo en mujeres con los siguientes factores: mayor número de parejas sexuales, edad joven, fumadoras y la inmunodepresión, y a su vez el uso de preservativo se ha visto que disminuye el riesgo hasta un 67%. El principal predictor de la enfermedad es por tanto la actividad sexual. En las mujeres, las localizaciones más frecuentes son horquilla, periné, introito, labios mayores y menores y región perianal, pero también en clítoris, pubis, meato uretral, vagina, cérvix y canal anal. (2)

El condiloma uretral es una entidad que raramente se observa en mujeres. Puede cursar de manera asintomática o producir síntomas tales como flujo dividido, disuria, hematuria o infección en un 50% de los casos. Hay descritos casos de pacientes con condilomas acuminados del meato urinario que causan retención urinaria, aunque ésta es una manifestación clínica poco frecuente. (3)

Es importante identificar estas lesiones puesto que, a pesar de ser una manifestación poco frecuente, debemos tenerlo en cuenta ante mujeres con obstrucción de la salida de orina. Debemos hacer un diagnóstico precoz para poder establecer un tratamiento eficaz y así mejorar de forma temprana la función miccional y con ello su calidad de vida. (4)

Se deben tener en cuenta las lesiones uretrales tanto benignas como malignas que, aunque poco frecuentes, pueden aparecer. Es por ello importante realizar un

examen pélvico reglado. Debemos por tanto llevar a cabo un abordaje multidisciplinar que incluya tanto urólogos como ginecólogos.

El diagnóstico diferencial incluye tumores epiteliales benignos de la uretra, como la carúncula uretral (fundamentalmente la granulomatosa), pólipo fibroepitelial, papiloma escamoso, leiomiomas, divertículos uretrales etc, obteniéndose el diagnóstico definitivo mediante un estudio anatomopatológico. (5). Debemos tener en cuenta el carcinoma uretral que, aunque más frecuente en varones (67%), hay que sospecharlo ante tumoraciones uretrales en mujeres (5). En la mujer dicha entidad representa menos del 1% de los cánceres en el tracto genitourinario femenino (6). Además es importante conocer los factores que predisponen a dicha entidad entre los que encontramos las enfermedades de transmisión sexual, infección por VPH, enfermedades inflamatorias crónicas e incluso la estenosis uretral. (5) Debuta con sintomatología inespecífica como síndrome miccional o hematuria, que en muchas ocasiones se confunde con infecciones de tracto genital inferior, o incluso dispareunia o coitorragia. Es por ello importante descartarlo antes de que comience con sintomatología como la que presenta nuestra paciente. (7) (8)

No obstante, además de las diferentes entidades de características benignas y malignas que debemos tener en cuenta, hay que realizar un diagnóstico diferencial con otra entidad importante, el Condiloma Acuminado Gigante o Tumor de Buschke- Löwenstein. Se trata de una forma poco frecuente de enfermedad producida por los serotipos de VPH 6 y 11. Aparece siempre sobre un condiloma de larga evolución y se caracteriza por la capacidad de infiltración local y la recidiva local, pero sin clara capacidad de malignizar o metastatizar. Es por ello importante sospechar e identificar estas lesiones puesto que su desarrollo a lo largo del tiempo puede desencadenar en lesiones infiltrantes con carácter agresivo. (1) Algunos autores lo califican como un estado intermedio entre el condiloma acuminado y el carcinoma de células escamosas. Dado el alto riesgo de recurrencia tras el tratamiento se debe realizar un seguimiento a largo plazo. (9)

Además, y como ya hemos mencionado anteriormente, es importante realizar un minucioso examen pélvico para descartar lesiones a otros niveles, realizando un estudio de posibles lesiones en vejiga. Aunque poco frecuentes sí están descritos los condilomas en la vejiga urinaria, y es importante detectarlos puesto que se consideran un factor de riesgo para la aparición de carcinoma de células

escamosas. En este caso la resección transuretral se ha visto que tiene excelentes resultados. (10)

Reiteramos el hecho de que el manejo de esta patología debe ser de forma conjunta entre ginecólogos y urólogos, ya que el abordaje de la misma requerirá la intervención de un equipo de urólogos conocedores de dicha patología. No hay gran consenso entre las sociedades urológicas en cuanto al manejo de los condilomas uretrales.(11) Se han investigado varias formas de tratamiento, entre las que encontramos el 5-fluorouracilo, el interferón, la crioterapia, la electrocoagulación, el láser de dióxido de carbono, la terapia fotodinámica y la escisión local. No obstante es importante remarcar que el uso de evaporación o electrocoagulación por sí misma, conlleva elevadas tasas de recurrencia así como riesgo de estenosis uretral, que pueden conllevar grandes efectos secundarios que condicionen la calidad de vida de nuestras pacientes. (12)

Es importante recordar que los condilomas además de poder sufrir una transformación a carcinoma escamoso verrugoso o infiltrante, pueden aparecer lesiones al mismo u otros niveles de manera sincrónica o en los meses posteriores, teniendo que hacer un seguimiento minucioso a estas pacientes a lo largo del tiempo tras la resolución del episodio. (10)

CONCLUSIÓN

Dado que el condiloma uretral es una entidad de características benignas que aparece en muy raras ocasiones en mujeres, hemos considerado de interés revisar la bibliografía disponible en el momento actual para poder llevar a cabo una correcta identificación y manejo de los mismos. Se ha visto la importancia de llevar a cabo un manejo multidisciplinar que incluya tanto a urólogos como a ginecólogos, puesto que hay veces que su aparición se encuentra en la uretra más proximal.

Del mismo modo, el correcto manejo de dicha entidad radica en la identificación de las mismas estableciendo un correcto diagnóstico diferencial, para de este modo descartar posibles lesiones malignas que puedan llevar a un diagnóstico erróneo. No obstante el diagnóstico definitivo se obtendrá mediante la exéresis de la misma con su posterior estudio anatomopatológico.

Es importante la detección de estas lesiones puesto que pueden producir numerosos síntomas que afectan a la calidad de vida de nuestras pacientes, y en algunas ocasiones a lo largo del tiempo desencadenar en lesiones con alto componente infiltrativo. Además es importante una correcta prevención de futuras lesiones similares, puesto que es frecuente su recurrencia tras el tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. AEPCC-Guía: Condilomas acuminados. Publicaciones AEPCC, noviembre 2015.
2. Rosen T. Condylomata acuminata (anogenital warts) in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and diagnosis. March 2020.
3. Cinar O, Suat Bolat M, Akdeniz E, Sahinkaya N. A rare cause of acute urinary retention in women: meatal condyloma accuminata, a case report. May 2016.
4. Fathi R, Tsoukas MM. Genital warts and other HPV infections: Established and novel therapies. Clin Dermatol. 2014 Mar-Apr; 32(2):299–306.
5. Velarde Ramos L, Gómez Illanes R. Tumores de la uretra en el adulto. Revista Chilena De Urología. 2013; Volumen 78; N° 2.
6. Sharp DS, Angermeier KW. Female urethral cancer. Epidemiology, etiology and clinical presentation. En: Wein AJ, editor. Wein: Campbell-Walsh urology. 10th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. pág. 934–55.
7. Daneshmand S, Efstathiou JA, DPhil. Urethral cancer. March 2020.
8. Tsukikawa M, Takayama H, Imazu T, et al. A Case Report of Condyloma Acuminatum in Female Urethra. Hinyokika Kiyo. 1994;40(10):897–900.
9. Nordsiek M, Ross C, Metro M. Successful Surgical Management of Giant Condyloma Acuminatum (Buschke Lowenstein Tumor) in the Urethra of a Female Patient: A Case Report. Curr Urol. 2015;8(1):49–52.
10. Samarska, Iryna V, Epstein, Jonathan I. Condyloma Acuminatum of Urinary Bladder, The American Journal of Surgical Pathology: November 2019 - Volume 43 - Issue 11 - p 1547-1553.
11. Maldonado Ávila M, Castellanos Luárraga J, Cano Escobar F.M, Enríquez Lemus, Infección intrauretral por virus del papiloma humano. Informe de un caso tratado con imiquimod y revisión de la bibliografía. Rev Mex Urol 2006; 66(3): 135-138.
12. Chae JY, Bae JH, Yoon CY, Seok Park H, Moon G, Lee JG. Female Urethral Condyloma Causing Bladder Outlet Obstruction. International Neurourology Journal 2014; 18(1): 42-44.
13. Victor E, Hikmat A. Urologic Surgical Pathology, fourth edition 11, 534-548.

Intrarosa®

6,5mg Óvulos PRASTERONA

INNOVACIÓN
ATROFIA VAGINAL

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



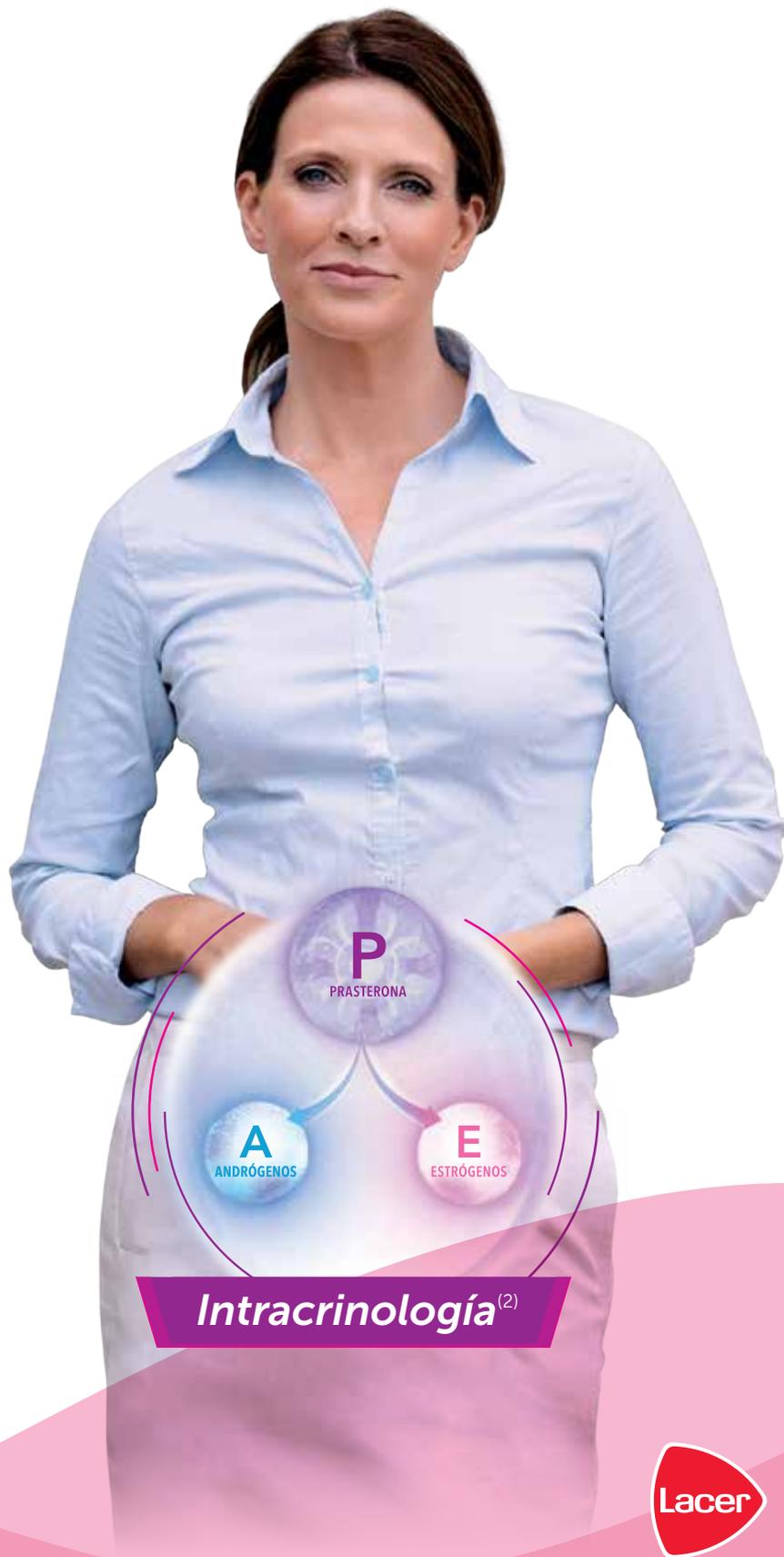
Mejora la sintomatología ⁽⁷⁻⁹⁾

No causa elevación de estrógenos

por encima de los niveles normales postmenopáusicos ⁽¹⁰⁾

Mejora la función sexual

en mujeres postmenopáusicas con atrofia vulvovaginal ⁽¹¹⁾



Intracrinología ⁽²⁾

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

Lacer

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

Caso Clínico

Leiomioma ovárico gigante

Giant ovarian leiomyoma

Alarza R, San Frutos L, Verdú E, Ortiz L, Fuentes L, Engels V, Pérez-Medina T

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España.

RESUMEN

Introducción: el leiomioma ovárico es un tumor benigno muy infrecuente cuyo origen actualmente no está definido.

Caso clínico: presentamos el caso de un leiomioma ovárico gigante en una mujer de 21 años que acude a Urgencias por dolor abdominal agudo. A la exploración física, se palpa una masa abdominal de consistencia firme y móvil que alcanza mesogastrio. En las pruebas de imagen se objetiva una masa que impresiona de origen anexial izquierdo de predominio sólido. Tras realizarse una anexectomía laparotómica se confirmó el diagnóstico histológico e inmunohistoquímico de leiomioma ovárico.

Discusión: la baja incidencia de este tipo de tumores y sus características radiográficas hace que en muchas ocasiones se confundan con otros tumores anexiales, incluyendo malignos. Normalmente son asintomáticos y para su diagnóstico definitivo es necesario realizar un estudio inmunohistoquímico. No existen casos descritos de recurrencia ni de malignización.

CORRESPONDENCIA:

Raquel Alarza Cano

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda.
Calle Manuel de Falla s/n. 28222.
Majadahonda. Madrid. España.
raquel-alarza@hotmail.com

Palabras clave: Leiomioma. Ovario. Masa abdominal.

ABSTRACT

Introduction: ovarian leiomyoma is a very infrequent benign tumor. Its origin is not well defined.

Case report: we report a case of a giant ovarian leiomyoma in a 21 year old woman with acute abdominal pain. Abdominal examination revealed a firm abdominal mass reaching mesogastrium. Sonography and CT examination showed a solid predominant left adnexal mass. After laparotomic adnexectomy the diagnosis of leiomyoma was confirmed.

Discussion: the low incidence of this tumor and also its unspecific imaging features makes difficult to distinguish ovarian leiomyoma from other tumors. It is usually asymptomatic and requires an immunohistochemical study for histologic diagnosis. There are no reported cases of malignancy nor recurrence.

Keywords: Leiomyoma. Ovary. Abdominal mass.

INTRODUCCIÓN

El leiomioma consiste en una proliferación de células musculares lisas de carácter benigno. En el ámbito de la Ginecología, una de las localizaciones más frecuentes de esta neoplasia es el útero. Sin embargo, aunque de forma muy escasa, se han descrito casos de leiomiomas originados en el ovario.

El origen de los mismos puede ser primario, es decir, originado directamente desde tejidos ováricos; o parásitos,

cuando el origen es uterino pero se adhieren al ovario (1). Los casos primarios se cree que se originan de células musculares lisas de los vasos, de la cortical del estroma, del hilio, del cuerpo lúteo o del ligamento ovárico (2).

El diagnóstico de los leiomiomas ováricos supone un reto debido a su baja incidencia, la inespecificidad de sus características clínicas y radiológicas; y a la posibilidad de confundirlo con tumoraciones malignas que pueden cambiar el manejo terapéutico.

Hasta 2014 únicamente se habían descrito unos 70 casos en todo el mundo (2). A continuación, presentamos el caso de un leiomioma ovárico gigante en una mujer de 21 años.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 21 años sin antecedentes personales ni ginecológicos relevantes, nuligesta, que acude a Urgencias Generales por dolor abdominal de 4 días de evolución generalizado con mayor intensidad en meso y epigastrio, que empeora con los movimientos.

No se acompaña de fiebre ni otra sintomatología digestiva o ginecológica. En la exploración física, se palpa una masa abdominal dolorosa al tacto y móvil, por lo que se realiza una radiografía de abdomen donde se visualiza distensión de asas intestinales y colon izquierdo, apreciándose una masa hiperintensa en flanco izquierdo (Figura 1).



Figura 1. Radiografía de abdomen.

Ante la sospecha de un origen pélvico de dicha masa, es derivada a las Urgencias de Ginecología para su valoración. El test de embarazo es negativo y en la

analítica de sangre y orina no se aprecian alteraciones relevantes.

En la exploración ginecológica se palpa una masa que impresiona de origen anexial izquierdo, móvil, de consistencia firme, que alcanza altura umbilical. En la ecografía transvaginal se observa un útero regular en anteversión, con endometrio trilaminar de 12mm. Se objetiva una masa pélvica de aspecto sólido y consistencia ecomixta que parece depender de ovario izquierdo de 17x16x12cm sin captación Doppler. No se consigue visualizar el ovario izquierdo. El ovario derecho tiene un aspecto microquístico. Se objetiva, además, líquido libre en pelvis menor y región anexial bilateral con tractos finos en su interior de hasta 60mm de CVM.

Ante la sospecha de un tumor anexial y debido a la persistencia del dolor abdominal a pesar de analgesia en la paciente se solicita un TAC de abdomen con contraste intravenoso para ayudar a filiar el origen de la masa pélvica y como planificación prequirúrgica.

En el TAC se observa una masa pélvica de gran tamaño (17x11x17cm) que se extiende hasta mesogastrio y que parece depender de anejo izquierdo sugestiva de neoplasia, a incluir en el diagnóstico diferencial lesiones de predominio sólido (tumores de células germinales y tumores de los cordones sexuales-estroma entre otros). Presenta un aspecto heterogéneo con realce tras la administración de contraste intravenoso y con áreas de necrosis interna. No se observan calcificaciones en su interior (Figuras 2 y 3).



Figura 2. TAC abdominal con contraste.

Además, se observan ganglios subcentimétricos paraaórticos izquierdos radiológicamente inespecíficos,

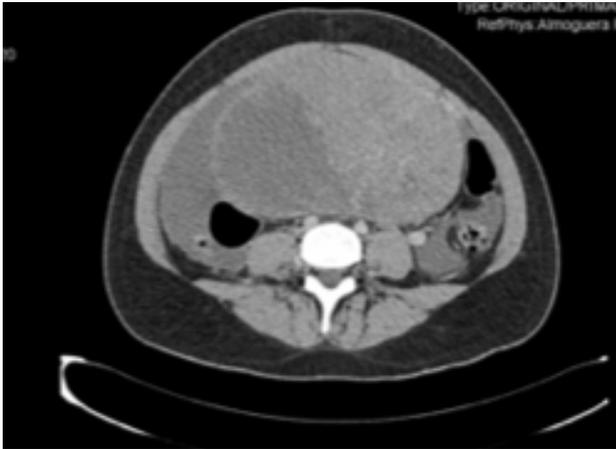


Figura 3. TAC abdominal con contraste.

así como cierto engrosamiento del epiplón mayor como de la grasa intraperitoneal sin claras imágenes de implantes macroscópicos.

Se solicitaron, además, marcadores tumorales. El CA 125 fue de 292 U/ml, mientras que la α -fetoproteína y la β -HCG tuvieron valores normales.

Se realizó una laparotomía media supra e infraumbilical, tomándose una muestra de citología peritoneal que finalmente fue negativa para malignidad. En la cirugía se objetivó una gran masa de unos 17cm de consistencia firme y de dependencia anexial izquierda, no adherida a otros tejidos. No se consiguió identificar con claridad el ovario izquierdo, por lo que se realizó anexectomía izquierda.

El informe definitivo de Anatomía Patológica confirmó el diagnóstico de leiomioma ovárico. Se observó una proliferación mesenquimal benigna constituida por células ovoides y fasciculares sin atipia significativa en un patrón fasciculado. Inmunohistoquímicamente, las células fueron positivas de manera intensa y difusa con actina 1A4 y de manera más débil con caldemón, calponina y actina HHHF35; y focalmente con CD10. Los marcadores de inhibina y desmina fueron negativos y el Ki67, de un 2% aproximadamente.

DISCUSIÓN

Existen pocas publicaciones sobre leiomiomas ováricos a nivel mundial. En general, son tumores pequeños (menores de 5cm), unilaterales y asintomáticos (1), aunque existen algunos casos que cursaron con abdomen agudo (sobre todo tumores grandes o torsionados) (3) e incluso se han descrito casos con ascitis e hidrotórax (4) o hidronefrosis (3). También existen casos de afectación bilateral (5).

Normalmente se producen en mujeres en edad fértil aunque existe un caso descrito en una paciente de 14 años premenárquica (6). También existen casos descritos en embarazadas (7,8) y en postmenopáusicas (9).

Ecográficamente se observan como masas sólidas inespecíficas sin captación Doppler, dificultando su diagnóstico incluso con Resonancia Magnética. Radiológicamente es difícil distinguirlos de fibromas ováricos y tumores similares. En RM se observan como tumores sólidos hipointensos en T1 y T2 (2,10).

Sin embargo, también se han observado leiomiomas ováricos con características quísticas dominantes, calcificaciones e incluso con componentes sólidos irregulares en su interior (11, 12).

Es importante conocer que, aunque su incidencia es muy baja, pueden aparecer sobre todo en mujeres en edad fértil. En muchos casos se confunden con leiomiomas uterinos o con otro tipo de masas anexiales incluso malignas, lo que hace que los procedimientos quirúrgicos sean más agresivos pudiendo afectar a la fertilidad de la paciente.

En cuanto a los marcadores tumorales, los leiomiomas ováricos puede producir aumento de CA 125 (1) aunque lo habitual es que todos los marcadores sean negativos.

Su espectro anatomopatológico es similar al de los miomas uterinos (12). Sin embargo, para su diagnóstico definitivo suele ser necesario hacer un estudio inmunohistoquímico, dada la baja incidencia de estos tumores. De forma característica son tumores con positividad difusa a SMA (actina de músculo liso) (2) pero es muy importante descartar malignidad y hacer un diagnóstico diferencial con leiomiomas realizando un adecuado recuento de mitosis, atipia citológica y necrosis.

No existen casos descritos de recurrencia ni complicaciones quirúrgicas. El tratamiento tampoco queda claro. En general, la mayoría se extirpan por dificultad para su diagnóstico diferencial o por general sintomatología en la paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yu-Jin Koo, Yeon-Jean Cho, Ji-Young Kim, Ji-Eun Lee, Mi-La Kim, Joo-Myung Kim, et al. Ovarian leiomyoma as a potential cause of compromised fertility. *Fertility and Sterility* 2011;95: 1120.e11-1120.e14.
2. Mine Islimye Taskin, Emine Ozturk, Fatma Yildirim, Necmettin Ozdemir, Umit Inceboz. Primary ovarian leiomyoma: a case report.

- International Journal of Surgery Case Reports 2014;5:665-668.
3. Khaffaf N, Khaffaf H, Weketich S. Giant ovarian leiomyoma as a rare cause of acute abdomen and hydronephrosis. *Obstet Gynecol* 1996;87: 872-873.
 4. Nicoll JJ, Cox PJ. Leiomyoma of the ovary with ascites and hydrothorax. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:177-178.
 5. Sung-chul Lim, Ho-jong Jeon. Bilateral primary ovarian leiomyoma in a young woman: case report and literature review. *Gynecologic Oncology* 2004;95:733-735.
 6. Blue NR, Felix JC, Jaque J. Primary ovarian leiomyoma in a premenarchal adolescent: first reported case. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27(4):e87-e88.
 7. Kim M. Laparoscopic management of a twisted ovarian leiomyoma in a woman with 10 week's gestation. *Medicine* 2016;95:44.
 8. Hsiao CH, Wang HC, Chang SL. Ovarian leiomyoma in a pregnant woman. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007;46:311-13.
 9. Cavkayter S, Karaer A, Ozbagi T. Primary ovarian leiomyoma in a postmenopausal woman. *J Obstet Gynecol* 2010;30:746-7.
 10. Yoshitake T, Asayama Y, Yoshimitsu K, Irie H, Aibe H, Tajima T et al. Bilateral ovarian leiomyomas: CT and MRI features. *Abdom Imaging* 2005;30:117-119.
 11. Asada T, Yamada T, Kumano R. Primary ovarian leiomyoma with predominant cystic change. *Radiology case reports* 2019;14: 1315-1319.
 12. Lerwill M, Sung R, Oliva E, Prat J, Young R. Smooth muscle tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1436-1451.

Sumate a la REVOLUCIÓN



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

- ÚNICA píldora anticonceptiva con drospirenona sin estrógenos¹⁻⁵
- Ningún evento tromboembólico notificado durante el desarrollo clínico de Slinda®: 20.000 ciclos de tratamiento^{2-4,6}
- Alto porcentaje de SATISFACCIÓN de la mujer en relación a la tolerabilidad y bienestar del tratamiento²
 - ✓ Con una pauta 24+4³
 - ✓ Con las propiedades antiminerlocorticoides y antiandrogénicas de la drospirenona⁵

Referencias:

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



TRIBUNA HUMANÍSTICA

EL TREN: MÁS ALLA DE UN MEDIO DE TRANSPORTE

THE TRAIN: BEYOND A MEANS OF TRANSPORTATION

Somos legión los que elegimos, cuando se puede, el tren para viajar. Permite disfrutar del paisaje conociendo el país en el que nos movemos, descansar o dormir si es el caso, leer, oír música y encontrar otras almas con las que compartir lo que fuera menester y procediere, y en resumen realizar actividades diversas que otros medios de transporte no permiten.

Mis primeros recuerdos ferroviarios se remontan a los años 60, centrados en el rápido Cádiz-Madrid, (figura 1) que tenía vagones de primera, segunda, y tercera clase, y era cualquier cosa menos veloz. Anunciaba que tardaba nueve horas y media, pero en realidad el itinerario, las más de las veces, se prolongaba a doce. Un pasillo lateral daba entrada a los compartimentos donde los viajeros indefectiblemente, dado lo prolongado del viaje, dialogaban y acababan ofreciéndose comidas, periódicos, revistas y anécdotas. El tren llegaba a la estación de Atocha, pero no se detenía en los actuales apeaderos, sino que entraba hasta el final, a un andén particularmente



Figura 1. Tren rápido

bello, otrora ocupado por las tortugas, donde esperaban los familiares en ordenada anarquía junto al reloj que hacía de punto de encuentro. (figura 2)



Figura 2. Estación de Atocha

En Europa, cuando me ha sido posible, también he utilizado el tren. De Paris a Estrasburgo, de Milan a Venecia, de Viena a Budapest, rutas todas ellas del legendario Orient Express. (figura 3). Hubo un profesor de alemán en la facultad de medicina de Cádiz, Luis Wiesenthal, afable, del que recibí enseñanzas siempre amables, de dicho idioma y de la vida misma. Su hijo Mauricio, erudito donde los haya ha publicado este año un delicioso libro “Orient express. El tren de Europa” (figura 4) en el que cuenta innumerables anécdotas engarzadas en el tiempo

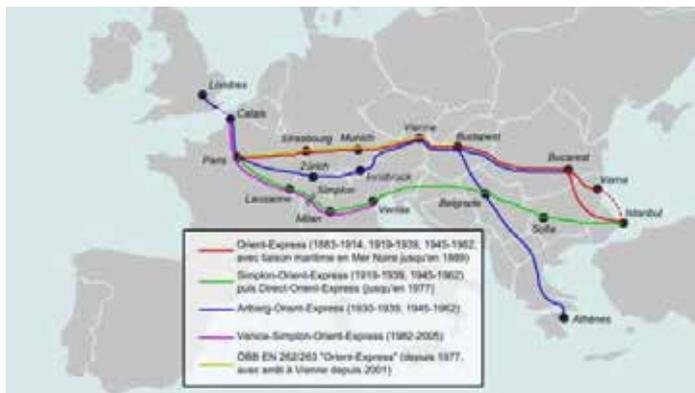


Figura 3. Rutas del Orient Express

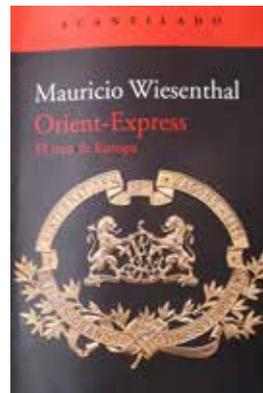


Figura 4. Orient express



Figura 5. Georges Nagelmackers

y asentadas en el mítico tren. Comenzó a circular desde París a Estambul en 1883, merced al empeño de George Nagelmackers (figura 5) fundador de la *Compagnie Internationale des Wagons-Lits* que se inspiró en el Intercontinental norteamericano. La tarea de echarlo a andar fue difícil y llena de vicisitudes. Distintos países, diferentes idiomas, complicadas aduanas y fronteras y desiguales anchos de vía. Lo consiguió con el respaldo de Leopoldo II de Bélgica



Figura 6. Orient Express. Escudo.

que le concedió el usufructo de los leones como escudo. (figura 6) Pasajeros suyos han sido reyes y zares, escritores, artistas, aristócratas y famosos de todo el mundo. Difícil fue también mantenerlo operando. Interrumpidas circulaciones forzosas, las dos guerras mundiales. Durante la primera sus vagones se reconvirtieron. Uno de ellos que había servido como restaurante a la Wagons-lit, probablemente en el Orient, fue adaptado por el mariscal Foch como oficina y en él se firmó el armisticio que puso fin a la primera guerra mundial. (figura 7). Cuando Hitler invadió Francia lo incautó, trasladó a la puerta de Brandeburgo y finalmente en 1945 mandó incendiarlo en una de sus últimas ordenes antes de la invasión de Berlín por los aliados. Todo una represalia inútil.



Figura 7. Vagón del armisticio



Figura 8. Transiberiano



Figura 9. Trayecto Transiberiano

Soviet Supremo hasta Moscú donde se hospedaban en el hotel Metropol. (figura 11). El ferrocarril es el eje de comunicación de Rusia. Por esta vía también transitan trenes de cercanías y de medio recorrido, así como el transmongoliano hasta Ulan Bator y transmanchuriano que ya alcanza Pekín. Podría pensarse que es el trayecto más largo pero aunque sea testimonial, preciso es recordar aquí que el tren, portando mercancías que no pasajeros, que ha realizado un trayecto más largo en la historia de los ferrocarriles, es la línea Yiwu-Madrid 13.052 km en 16 días.

Y llegaron los trenes de alta velocidad, así denominados porque superan los 200 km/h. El primero en el que viajé, el tren bala o Shinkansen (figura 12) de Tokio a Kyoto. Concurrí a dar una ponencia en el transcurso del V Congreso mundial ultrasonografía en 1995 junto con el profesor Bonilla Musoles que también era expositor invitado. (figura 13) La estación de Tokyo, señalizada en japonés, estaba atestada de apresurados nipones de apariencia similar, que acudían veloces al trabajo, poco afectos a dar indicaciones. Llegamos a Kyoto pero podríamos haber aparecido en cualquier otra ciudad. Japón es un país aficionado a los trenes rápidos porque su extensión le permite ser abarcable con este medio y desde 1964 que empezaron a funcionar, los trenes balas, sin un solo accidente mortal,

Otro tren mítico es el Transiberiano (figura 8). Circula por la vía que va desde Moscú a Vladivostok. (figura 9). Una obra de ingeniería colosal con un coste de vidas incalculable, la mayoría obreros que cumplían condenas y sucumbían en la construcción víctimas, del frío, (40 grados bajo cero en invierno), del hambre, de epidemias y la leyenda dice por

los ataques de tigres siberianos, a la sazón el felino más grande del mundo. Tengo mis dudas acerca de este aserto pero las leyendas son eso, fábulas. Se iniciaron las obras en 1891, poco antes de morir el zar Alejandro III, (figura 10) el Pacificador, penúltimo Romanov, padre de Nicolas II, y se finalizaron trece años después. En el Transiberiano, siempre vigilado en la época comunista por comisarios con gabardinas, ocultos tras ejemplares del Pravda, viajaban los delegados del



Figura 10. Alejandro III de Rusia



Figura 11. Hotel Metropol Moscú



Figura 12. Tren bala. Japón

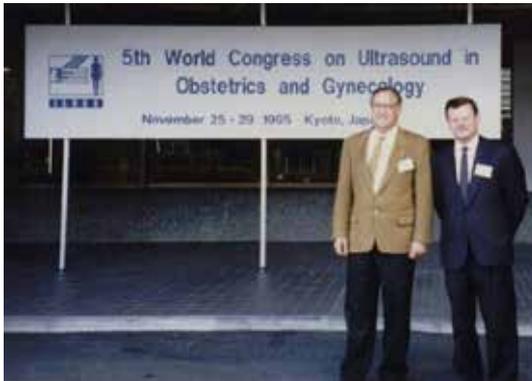


Figura 13. Kyoto 1995



Figura 14. Tren bala Shanghai

son uno de los estandartes de los japoneses.

El tren más rápido del mundo en la actualidad está en Shanghai (figura 14). Hablamos ya de otra tecnología. Los maglev, usan levitación magnética, y son capaces de alcanzar velocidades superiores a los 430 km/h. La construcción es carísima y por eso por el momento no han proliferado y la única línea, hasta donde llegan mis conocimientos, que funciona en la actualidad es corta, del aeropuerto a la ciudad

Las nuevas ingenierías también los han hecho circular bajo el agua. El Eurostar el más famoso une Francia e Inglaterra por debajo del canal de la Mancha, y el Marmaray une dos continentes Europa y Asia, en la ciudad de Estambul, por debajo del estrecho de Bósforo. Igualmente, el puente-túnel de Oresund (figura 15) une Suecia con Dinamarca. Tuve una beca del fondo de investigaciones de la seguridad social (FISS) en Goteborg y para llegar a Copenhague el tren subía a un traspbordador que atravesaba las heladas aguas del estrecho de Sund. He vuelto a Estocolmo recientemente y ya desde el año 2000 el viaje a la capital danesa desde Göteborg, no requiere parada ni embarcación flotante alguna.



Figura 15. Puente Oresund

Un desiderátum siempre perseguido por la obstetricia ha sido conocer porqué y cuando se inicia el trabajo de parto. Como quiera que siguen sin estar están claros los mecanismos que inician las contracciones efectivas, estas pueden aparecer en los sitios más insólitos. El tren no es una excepción y partos rápidos han acaecido en ocasiones en ellos. Hasta en el AVE español tuvo lugar uno, en el trayecto Málaga Madrid a la altura de Ciudad Real con feliz desenlace para madre e hijo.

Espero con ansiedad que finalice la pesadilla del Covid y podamos volver a retomar los viajes con normalidad. La vida al fin y al cabo es un viaje en tren y como escribe Julio Cruz y Hermida. *“El nacimiento es la estación de salida y la muerte la de destino. Tal vez esta sea de las pocas ocasiones en la que el viajero desea que el tren llegue con retraso”*.

JM Bajo Arenas
Catedrático Obstetricia y Ginecología
Universidad Autónoma de Madrid

NUEVO

SEIDIBION® PRIME

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

Durante el embarazo y la lactancia
La fórmula más completa

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



60 cápsulas (30 blandas + 30 duras)

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

SEID  LAB

LIBROS

MANUAL DE TOCURGIA OPERATORIA EN EL PARTO Y POSTPARTO

José M Carrera Bernat Serra

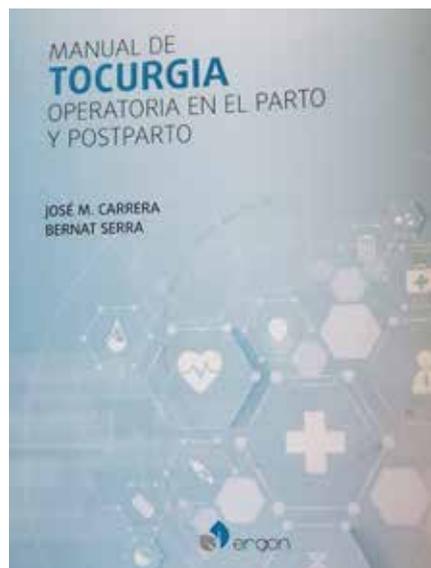
Editorial ERGON

2020

Un manual es un pequeño libro en el que se expresan los aspectos esenciales y más importantes de una materia de forma concisa sin concesiones a la literatura. Es lo que han hecho los autores, levitando en este caso sobre el tema en el que son expertos: La tocurgia.

Explican de forma ordenada la materia, empezando por la episiorrafia , y pasando por la ventosa , espátulas , fórceps , distintas maniobras en partos distócicos y considerando en el epilogo las maniobras que otrora eran el día a día de los obstetras y que ya no se hacen y que por lo tanto están en desuso. El recorrido se hace de una forma fundamentalmente práctica , explicando las indicaciones y el modo en el que se realizan las estratagemas y enumerando, con números, valga la redundancia, el orden de ejecución. Se acompañan las explicaciones de esquemas, simples pero muy ilustrativos y útiles. Como dice el profesor Ernesto Fabre en la introducción ,en una obstetricia que siempre evoluciona, El libro es un justo equilibrio entre lo que se debe hacer y lo que no se debe hacer. Especialmente recomendado para residentes y jóvenes obstetras y reavivar en todos la tocurgia bien hecha.

JM Bajo Arenas





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



Ventajas en nuestros talleres preferentes

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



Reparación y sustitución de lunas

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



Servicios gratuitos de ITV y Gestoría

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

Tasas e impuestos oficiales no incluidos.



Servicio Manitas Auto

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

1 servicio de hasta 2 horas gratis al año.



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

A.M.A. MADRID

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

A.M.A. MADRID (Hilarión)

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

A.M.A. MADRID (Villanueva)

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

LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

www.amaseguros.com

913 43 47 00

Síguenos en

y en nuestra APP



A.M.A.
agrupación mutual
aseguradora



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

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

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

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Intrarosa 6,5 mg óvulos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada óvulo contiene 6,5 mg de prasterona. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6. **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, tromboembolismo venoso profundo o embolia pulmonar. La aparición de tal episodio es más probable durante

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*3. Estudio en mujeres sin útero.

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Colecalciferol Rovi 800 UI comprimidos recubiertos con película. Colecalciferol Rovi 1000 UI comprimidos recubiertos con película. Colecalciferol Rovi 7000 UI comprimidos recubiertos con película. Colecalciferol Rovi 30000 UI comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Colecalciferol Rovi 800 UI comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 8 mg de colecalciferol concentrado (en forma de polvo) (equivalente a 20 microgramos de colecalciferol) = 800 UI de vitamina D₃. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 59,52 mg de lactosa monohidrato y 1,4 mg de sacarosa. Colecalciferol Rovi 1000 UI comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de colecalciferol concentrado (en forma de polvo) (equivalente a 25 microgramos de colecalciferol) = 1000 UI de vitamina D₃. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 74,4 mg de lactosa monohidrato y 1,75 mg de sacarosa. Colecalciferol Rovi 7000 UI comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 70 mg de colecalciferol concentrado (en forma de polvo) (equivalente a 175 microgramos de colecalciferol) = 7000 UI de vitamina D₃. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 39,9 mg de lactosa monohidrato y 12,25 mg de sacarosa. Colecalciferol Rovi 30000 UI comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de colecalciferol concentrado (en forma de polvo) (equivalente a 750 microgramos de colecalciferol) = 30000 UI de vitamina D₃. Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 171 mg de lactosa monohidrato y 52,5 mg de sacarosa. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos recubiertos con película. Colecalciferol Rovi 800 UI; comprimido recubierto con película, amarillo, redondo, de 6,1 mm de diámetro con una superficie convexa lisa en ambos lados. Colecalciferol Rovi 1000 UI; comprimido recubierto con película, amarillo, redondo, de 7,2 mm de diámetro con una superficie convexa lisa en ambos lados y grabado con una 'D' en una de las caras. Colecalciferol Rovi 7000 UI; comprimido recubierto con película, amarillo, redondo, de 7,2 mm de diámetro con una superficie convexa lisa en ambos lados y grabado con una 'W' en una de las caras. Colecalciferol Rovi 30000 UI; comprimido recubierto con película, amarillo, redondo, de 13,2 mm de diámetro con una superficie convexa lisa en ambos lados.

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

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

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

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

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

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

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