

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Julio - Agosto 2020

Año MMXX

771

ARTÍCULO ORIGINAL

Recomendaciones para la determinación de la sobreexpresión de VPH RNAm E6/E7

Serrano L, López AC, Losa F y Palacios S

Estudio piloto para evaluar el impacto de un probiotico vaginal *L gasseri* (EB01TM) y *L rhamnosus* (PB01TM) sobre la recidiva de candidiasis vulvo-vaginal

Palacios S, Ramirez M, Barahona S, Lilue M

REVISIÓN

Tratamiento con láser de lesiones producidas por HPV en área genital

Díaz-Toledo B, Ramos L, Escribano JJ

La Telemedicina en España en la época de la postpandemia Covid-19

Marcos Fernández M, Fernández Moya J.M, Cobián Sanchez F, Rodríguez de Alba M, De Lorenzo y Aparici O, De Lorenzo y Aparici R, Castelao Boo JA, Palacios Gil S

Electro magnetoterapia en el suelo pélvico de la mujer. De la teoría a la práctica clínica

Palacios S, Ramírez M, Lilie M, Barahona S

CASO CLÍNICO

Tumor de células granulares de mama. Lesión benigna simuladora de cáncer de mama, a propósito de un caso clínico

Martín Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Nieto Gallo MA, Gamero Medina V, Menéndez Fuster JM

Anticoncepción oral para la mujer actual

Lete I, Novalbos J

Tumor fibroso solitario que simula útero miomatoso

Ruiz L, Espiau A, De la Peña Dieste AM, Bermúdez R, Ortega S, Lamarca M

TRIBUNA HUMANÍSTICA

El Greco: tan magnifico como enigmatico y conflictivo pintor

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

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

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

Correl electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

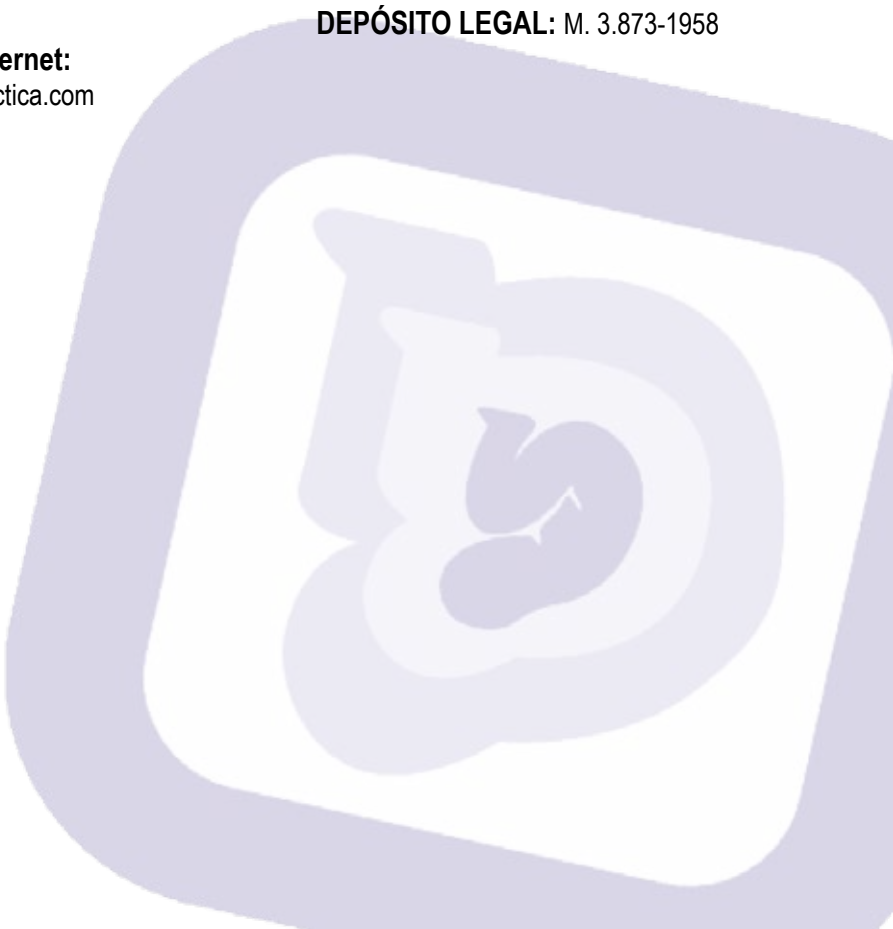
PUBLICACIÓN AUTORIZADA
como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginecologiapractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

Palacios Gil-Antuñano, S

Zapardiel Gutiérrez, I

Mendoza, N

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

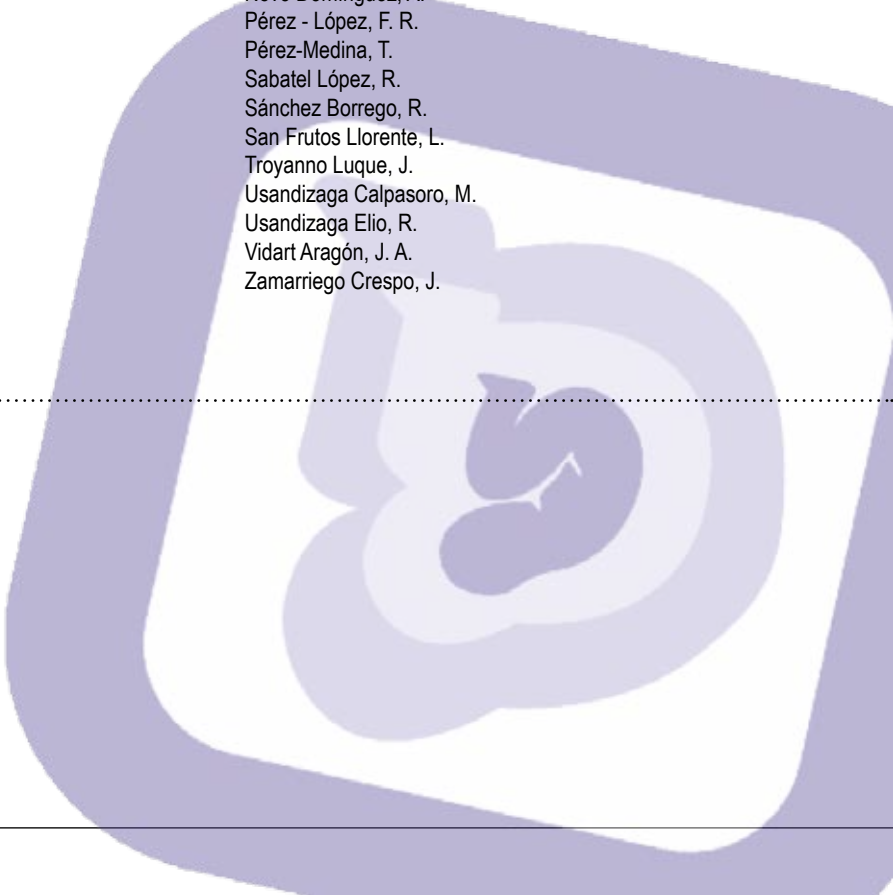
Escribano Tórtola, J.J

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, 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.





SUMARIO

AÑO MMXX ♦ JULIO - AGOSTO 2020 ♦ NÚMERO 771

ARTÍCULO ORIGINAL

Recomendaciones para la determinación de la sobreexpresión de VPH RNAm E6/E7

Serrano L, López AC, Losa F y Palacios S 194

Estudio piloto para evaluar el impacto de un probiótico vaginal (*L. gasseri* (EB01TM) y *L. rhamnosus* (PB01TM)) sobre la recidiva de candidiasis vulvo-vaginal

Palacios S, Ramírez M, Barahona S, Lilue M 203

REVISIÓN

Tratamiento con láser de lesiones producidas por HPV en área genital

Díaz-Toledo B, Ramos L, Escribano JJ 212

La Telemedicina en España en la época de la postpandemia Covid-19

Marcos Fernández M, Fernández Moya J.M, Cobián Sanchez F, Rodríguez de Alba M, De Lorenzo y Aparici O, De Lorenzo y Aparici R, Castelao Boo JA, Palacios Gil S 221

Electro magnetoterapia en el suelo pélvico de la mujer. De la teoría a la práctica clínica

Palacios S, Ramírez M, Lilie M, Barahona S 235

CASO CLÍNICO

Tumor de células granulares de mama. Lesión benigna simuladora de cáncer de mama, a propósito de un caso clínico

Martín Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Nieto Gallo MA, Gamero Medina V, Menéndez Fuster JM 245

Anticoncepción oral para la mujer actual

Lete I, Novalbos J 249

Tumor fibroso solitario que simula útero miomatoso

Ruiz L, Espiau A, De la Peña Dieste AM, Bermúdez R, Ortega S, Lamarca M 255

TRIBUNA HUMANÍSTICA

El Greco: tan magnifico como enigmático y conflictivo pintor

Bajo Arenas, JM 261



CONTENTS

MMXX YEARS ♦ JULY-AUGUST 2020 ♦ NUMBER 771

ARTÍCULO ORIGINAL

Recommendations for the determination of overexpression of HPV mRNA E6 / E7

Serrano L, López AC, Losa F y Palacios S 194

Pilot study to evaluate the impact of a vaginal probiotic (*L. gasseri* (EB01 TM) and *L. rhamnosus* (PB01 TM) on recurrence of vulvo-vaginal candidiasis

Palacios S, Ramirez M, Barahona S, Lilue M 203

REVISIÓN

Laser treatment of genital lesions caused by Human papillomavirus infection

Díaz-Toledo B, Ramos L, Escribano JJ 212

Telemedicine in Spain at the time of the post- pandemic Covid-19

Marcos Fernández M, Fernández Moya J.M, Cobián Sanchez F, Rodríguez de Alba M, De Lorenzo y Aparici O, De Lorenzo y Aparici R, Castelao Boo JA, Palacios Gil S 221

Electromagnetic therapy on the woman's pelvic floor. From theory to clinical practice

Palacios S, Ramírez M, Lilie M, Barahona S 235

CASO CLÍNICO

Granular breast cell tumor. Benign breast cancer simulator lesion, about a clinical case

Martín Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Nieto Gallo MA, Gamero Medina V, Menéndez Fuster JM 245

Oral contraception for today's woman

Lete I, Novalbos J 249

Solitary fibrous tumour mimicking myomatous uterus

Ruiz L, Espiau A, De la Peña Dieste AM, Bermúdez R, Ortega S, Lamarca M 255

TRIBUNA HUMANÍSTICA

El Greco: as magnificent as he is enigmatic and conflicting painter

Bajo Arenas, JM 261

Artículo Original

Recomendaciones para la determinación de la sobreexpresión de VPH RNAm E6/E7

Recommendations for the determination of overexpression of HPV mRNA E6 / E7

Serrano L (1), López AC (2), Losa F (3) y Palacios S (4)

1. Gabinete Velázquez. Hospitales HM Madrid. España

2. Servicio de Ginecología. Hospital Quirón Málaga. España

3. Fernando Losa. Servicio de Ginecología. Hospital Sagrada Familia. Barcelona. España

4. Instituto Palacios de salud y medicina de la mujer de Madrid. España

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino sigue siendo a día de hoy un problema de salud pública a nivel mundial. Aproximadamente el 99% de los casos de cáncer de cuello uterino están asociados con infección genital por VPH de alto riesgo. La persistencia del VPH de alto riesgo es la causa principal de progresión de las lesiones precursoras o neoplasia intraepitelial cervical (CIN), y, por tanto, de su evolución hacia la patología invasiva.

Los programas de cribado basados en la citología nos han servido bien a lo largo de las décadas y han conseguido reducir en la mayoría de los países la incidencia del cáncer de cuello uterino invasivo. Se han seguido buscando alternativas con mayor sensibilidad y reproducibilidad, como la determinación de ADN-VPH.

Recientemente contamos con la prueba ARNmE6/E7,

que a diferencia del resto de pruebas moleculares consigue una sensibilidad similar a ADN-VPH en el diagnóstico de CIN2+, con una mayor especificidad, tiene capacidad para predecir la transformación oncogénica de lesiones de bajo grado y, por lo tanto, es una buena candidata para cribado primario (con o sin ADN-VPH) y Triage de lesiones de bajo grado. XytoTest es una prueba para la detección cualitativa de la presencia de ARNm de los oncogenes E6/E7 del virus del papiloma humano (VPH) de los tipos carcinogénicos 16,18,31,33,45,52 y 58 que ha mostrado una gran ayuda en la práctica clínica.

Conocer el ARNm y el genotipo de VPH presente en las pacientes, puede establecer un adecuado seguimiento, pudiendo recomendarse control a 12-24 meses si la prueba es negativa para los 7 genotipos de alto riesgo. En cambio, en caso de positividad, se necesita un seguimiento más estricto al aumentar la probabilidad de progresión en los hallazgos citológicos o histológicos.

Palabras clave: Cribado del cáncer cervical, VPH, ARNm E6/E7, XytoTest.

ABSTRACT

Cancer of the uterine cervix is still nowadays a big public health issue in the world. Almost all cases are related to the effect of a genital infection by some high-risk HPV. The persistence of this HR-HPV virus is the main cause for progression of the cervical precursor

CORRESPONDENCIA:

Luis Serrano

Gabinete Velázquez.
Hospitales HM
Madrid. España

lesiones or cervical intraepithelial neoplasia (CIN) towards invasive cervical cancer.

Pap smear based screening programs have achieved a fair success along the decades and have been instrumental in the cervical uterine cancer reduction in most developed countries. Even so, the search for alternatives with more sensitivity and specificity has been on the track for a while, like the DNA-HPV test.

Recently the test to identify HPV E6/E7 mRNA, that boasts a similar sensitivity for CIN2+ that de DNA HPV test but a better specificity, has been known to show a good chance to predict the oncogenic transformation of low grade lesions, which could make it a great tool for the screening (together with the DNA HPV test or on its own) and the triage of said lesions. XytoTest is a test to determine the presence of HPV E6/E7 mRNA oncogenes for 16,18,31,33,45,52 and 58 serotypes, that has been showing promise for the clinical practice.

To know the existence or mRNA and the exact HPV serotype present in the patient, could be key to design an adequate following: if the test is negative for the 7 HR serotypes determined, we could devise a check up schedule more relaxed, with controls deferred to 12-24 months. On the other hand, in case of a positive, we would need a more strict following on a higher chance of progression of the cytological and histological findings.

Key Words: Cervical Cancer Screening, HPV E6/E7 mRNA, XytoTest.

El cáncer de cuello uterino sigue siendo a día de hoy un problema de salud pública a nivel mundial, con 570,000 casos nuevos y 311,000 muertes en 2018, si bien se observan grandes diferencias entre los países desarrollados con programas de prevención implementados y los países en desarrollo. Así vemos incidencias de 4-7 casos por 100,000 habitantes en USA y la eurozona, frente a incidencias de 40 casos/100,000 en áreas de Sudamérica y hasta 60-70/100,000 en determinadas zonas de África central (1).

Aproximadamente el 99% de los casos de cáncer de cuello uterino están asociados con infección genital por VPH de alto riesgo, siendo ésta la infección viral más común del tracto reproductivo a nivel mundial (2) y la mayoría de las mujeres la pueden contraer poco después de tener relaciones sexuales (3). La persistencia del VPH de alto riesgo es la causa principal de progresión de las lesiones precursoras o neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y, por tanto, de su evolución hacia la patología invasiva.

Siendo las lesiones precursoras iniciales de buen pronóstico, la detección precoz es muy valiosa ya que

las alteraciones se desarrollan muy lentamente antes de evolucionar hacia el cáncer invasivo. No hay que olvidar que, recientemente, la Organización Mundial de la Salud ha declarado como objetivo prioritario en el medio plazo la erradicación de dicho tumor (4)

Los programas de cribado basados en la citología nos han servido bien a lo largo de las décadas y han conseguido reducir en la mayoría de los países la incidencia del cáncer de cuello uterino invasivo en un 70-80%. No obstante, sabemos que su sensibilidad deja mucho que desear y en los distintos meta-análisis que se han hecho a lo largo del tiempo, ha quedado establecido que no suele superar el 50-60% (5). Con una sensibilidad tan baja, su éxito probablemente se haya debido a la lentitud de la evolución de la patología cervical y a la repetición frecuente del cribado.

De hecho, en el caso del adenocarcinoma de cérvix (ACC), entidad más agresiva y de crecimiento más rápido, la citología no sólo no ha servido para reducir su incidencia, sino que ésta ha repuntado ligeramente en los últimos años (6)

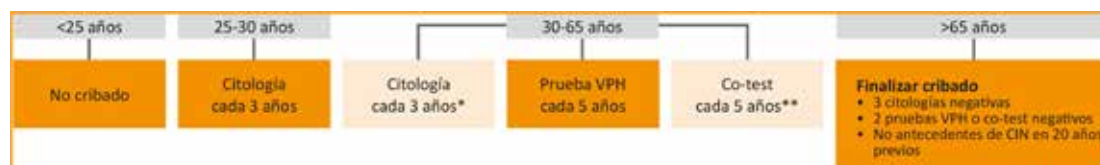
Ello ha hecho que se busquen alternativas con mayor sensibilidad y reproducibilidad, como la determinación de VPH con técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (PCR-Rt por sus siglas en Ingles) , que presumen de una sensibilidad superior al 90% para CIN2+ y un valor predictivo negativo cercano al 100%. Las pacientes con VPH negativo tienen un riesgo de padecer CIN3+ en los próximos 5 años cercano a cero (7).

Adicionalmente, siendo el origen del ACC también el HPV, la determinación viral sí que puede prevenirlo adecuadamente de manera mucho más eficaz que la citología que, como ya se ha comentado, no tiene influencia en su incidencia.

A cambio, la especificidad se resiente y el valor predictivo positivo para CIN2+ de una prueba de VPH es sensiblemente inferior al que se obtiene con la citología, lo cual es especialmente cierto en mujeres menores de 30 años, en las que las infecciones transitorias tienen una altísima prevalencia sin que ello signifique un riesgo especial de desarrollar patología de alto grado, siendo en estos casos la determinación de VPH muy ineficiente (8).

La realización de ambas pruebas combinadas, citología y VPH en un co-test, mejora muy discretamente la sensibilidad perdiendo aún más especificidad, por lo que se duda de que aporte eficiencia al cribado (9).

Actualmente, hay acuerdo entre las distintas sociedades científicas en que dicha prueba debe sustituir a la citología en el cribado primario, a partir de los 30 años y así, en España se proponen programas de cribado basados en la determinación del VPH (fig. 1).



* En entornos sin infraestructura técnica aún para cribar con test de VPH es aceptable seguir usando citología, aunque se debe plantear el cambio al test de VPH en 3-5 años como objetivo alcanzable

** Globalmente, el co-test no añade mayor rendimiento y eficacia a la prueba de VPH-AR como método único y conlleva un mayor gasto de recursos. La elección del co-test debe tener una finalidad transitoria. El principal argumento para proponer el co-test frente a la prueba de VPH sin citología se justifica por la previsible baja adherencia entre los profesionales a la hora de incorporar un cambio tan profundo en un sistema de cribado oportunista con las consecuentes implicaciones sanitarias y económicas.

Fig 1. Protocolo de cribado CC en España AEPCC GUÍA Prevención del cáncer de cuello de útero 2014

Pero, si queremos ir un paso más allá, se impone el desarrollo de nuevas estrategias capaces de mejorar nuestra especificidad para identificar qué casos es más probable que evolucionen hacia patologías de alto grado, independientemente de la edad y la incidencia del virus en un determinado grupo poblacional.

Es en este contexto en el que toman sentido las llamadas “pruebas moleculares”, de las cuales se han desarrollado varios tipos, desde la tinción de p16, combinada o no con Ki67 para citología y valoración de casos de histología dudosa, tal y como se recomendaba en el proyecto LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology), hasta las decenas de test basados en la metilación.

Y así es como cobra también protagonismo la determinación de ARNm de las proteínas E6 y E7 como signo de integración viral, replicación y posible progresión hacia lesiones precursoras. Hay que recordar que E6 y E7 tienen importantes efectos sobre la replicación celular uniéndose a la proteína del retinoblastoma y promoviendo la degradación de p53, entre otros efectos (10).

Son Narimatsu y Patterson los primeros autores que a principios de siglo comienzan a estudiar la determinación de ARNm con citómetros de flujo para el cribado y seguimiento de las lesiones, estableciendo una excelente sensibilidad y una magnífica especificidad, pero los resultados tenían una baja reproducibilidad en la práctica clínica diaria, ya que la técnica imponía fuertes limitaciones en la toma de muestras y el procesamiento de las mismas (11).

En los últimos años se han desarrollado plataformas de diagnóstico de ARNm de E6 y E7 que han superado en gran medida los problemas planteados en los ensayos iniciales y que se emplean en el triaje de los resultados alterados en el cribado, tanto citológico como por HPV. En España, se admite por parte de la AEPCC el empleo de estas pruebas cuando el cribado da un resultado de HPV positivo y una citología negativa, para la identificación de los casos de riesgo que serían remitidos a colposcopia (12).

Por lo tanto, el desarrollo de métodos diagnósticos de

obtención de la muestra sencilla, que no necesiten de requisitos muy exigentes a la hora de su empleo, que incluso permitan una “autotoma” por parte de la propia paciente y que conserven importantes valores de sensibilidad y especificidad, con valores predictivos negativos casi de 100%, serían una herramienta fundamental que podría emplearse tanto en cribado, como en selección de casos para colposcopia y seguimiento estrecho. Dicha herramienta además sería independiente de la edad, la prevalencia viral y el tipo histológico, con lo que se superarían algunos de los problemas clásicos del resto de los métodos de cribado/seguimientos tradicionales.

APORTACIÓN DE LA TÉCNICA DE DETECCIÓN DE VPH BASADA EN ARNm E6/E7

Existen en el mercado innumerables pruebas para la detección del VPH en muestras cervicales, la mayoría basadas en amplificación o hibridación del ADN (en adelante ADN-VPH) o en la detección de la presencia del ARNm de los oncogenes E6 y E7. Cada una de ellas presenta una sensibilidad, especificidad, reproducibilidad y nivel de estandarización diferentes. Todas ellas deben validarse teniendo en cuenta la detección de lesiones de alto grado y utilizando como gold estándar el diagnóstico histológico.

1.- Como ya hemos dicho, las pruebas ADN-VPH son un marcador muy sensible y precoz de lesiones precancerosas y cáncer de cérvix y ya hemos establecido que actualmente hay acuerdo en las distintas sociedades científicas en que dicha prueba debe sustituir a la citología en el cribado primario, principalmente en mujeres mayores de 30 años, ya que ofrece ventajas indudables:

- Tiene unos Valores Predictivos Negativos (VPN) cercanos al 100%, lo que permite una ampliación del intervalo de cribado a 5 años.
- Presenta una altísima sensibilidad de entre un 25% y un 40% mayor que la citología.
- Es muy reproducible y menos subjetiva puesto

que no depende de la experiencia del observador que la examina.

- Está automatizada lo que permite procesar a un elevado número de muestras con fiabilidad.
- Tiene la posibilidad de auto-muestreo sin observarse diferencias significativas en la sensibilidad y especificidad (13).

Sin embargo, como también se apuntó con anterioridad, y ahora desarrollamos en más detalle, la prueba de ADN-VPH tiene numerosos inconvenientes:

- Una baja especificidad, menor que la citología.
- No diferencia entre infecciones transitorias y las que tienen potencial de transformación oncogénica.
- Aumenta de forma innecesaria la derivación a colposcopia, con el consiguiente aumento del costo y sobretratamiento.
- Requiere de una prueba adicional llamada de triaje para estratificar a las mujeres según el riesgo de sufrir lesiones premalignas en los próximos años.

2.- La citología “réflex” como prueba adicional en pacientes con ADN-VPH+ es subjetiva y poco sensible, además de no predecir en lesiones de bajo grado el riesgo de transformación oncogénica. Por lo que esta estrategia sigue aumentando el número de derivaciones a colposcopia innecesarias e intervalos de seguimiento más cortos (14)

3.- Las pruebas moleculares mejoran la precisión para diagnosticar lesiones de alto grado. Al igual que el ARNm E6/E7 pueden hacerse “réflex” sobre la muestra líquida. Entre las más estudiadas destaca la tinción dual p16/Ki67 y el genotipado VPH 16,18 y la determinación VPH RNAm E6/E7.

El genotipado VPH 16/18 ha sido aprobado por la FDA para el cribado primario de VPH, con la derivación inmediata a colposcopia de las pacientes VPH16/18 +. Pero esta estrategia tiene algunas desventajas:

- Implica un diagnóstico excesivo, con una mayor morbilidad que se traduce en aumento de biopsias innecesarias (15), puesto que no todas las pacientes con VPH 16/18+ tienen lesiones de alto grado en el momento de la colposcopia.
- Baja sensibilidad en cambios citológicos menores puesto que existen otros VPH AR capaces de producir lesiones de alto grado (16).

La tinción dual p16/Ki67 ha mostrado ser más específica que ADN-VPH en el diagnóstico de CIN 3+, manteniendo una sensibilidad similar en el triaje de lesiones LSIL, pero no en atipia de células escamosas de significado indeterminado (ASCUS)(17), donde aquella es significativamente más sensible.

Finalmente se han desarrollado numerosos estudios sobre test de metilación para predecir la progresión de lesiones de bajo grado o ADN-VPH+. Parecen prometedoras pero tienen el inconveniente de presentar una lista muy numerosa de marcadores de metilación del huésped para el triaje de VPH AR+, por lo que aún requieren más estudios prospectivos con largos periodos de seguimiento que nos ayuden a encontrar la combinación óptima para predecir con una alta sensibilidad y especificidad las lesiones con alto riesgo de transformación oncogénica(18).

En cambio, el estudio de la sobreexpresión de VPH RNAm E6/E7 ha mostrado una serie de beneficios sobre las demás técnicas, manteniendo las ventajas del HPV ADN:

- Una mayor especificidad que ADN-VPH, sin perder sensibilidad en el diagnóstico de CIN2+.
- Mejora la precisión diagnóstica del ADN-VPH puesto que no solo puede detectar la infección por HPV, sino que también predice evolución de las lesiones de bajo grado. (19) y (20).
- Predice un riesgo de CIN2+ y carcinoma invasor en un intervalo de 5 años comparable a un resultado negativo del test ADN-VPH (21).
- Está automatizado y permite la autotoma de la muestra; importante sobre todo en países en desarrollo con mayores dificultades de seguimiento (22).

Por todo ello, podemos afirmar que la prueba ARNmE6/E7 a diferencia del resto de pruebas moleculares consigue una sensibilidad similar a ADN-VPH en el diagnóstico de CIN2+, con una mayor especificidad, tiene capacidad para predecir la transformación oncogénica de lesiones de bajo grado, y, por lo tanto, es una buena candidata para cribado primario (con o sin ADN-VPH) y triaje de lesiones de bajo grado.

Además, si tenemos en cuenta el coste económico, el uso del análisis de ARNm E6/E7 frente a ADN-VPH probablemente generaría ahorro de costos y reduciría las pruebas y procedimientos innecesarios, lo que beneficiaría al SNS y a las mujeres en el programa de detección del cáncer de cérvix (23), si bien la comparación con la tinción dual y los test de metilación requiere más estudios para poder establecer conclusiones.

¿QUIÉN SE PODRÍA BENEFICIAR DE LA PRUEBA MOLECULAR XYTOTEST BASADA EN LA DETECCIÓN DE RNAm EN ESPAÑA?

En España la infección por VPH es también un problema importante de salud pública y requiere de un cribado y diagnóstico precisos para evitar la progresión.

Es fundamental implementar, en consonancia con

el cribado, un programa de seguimiento y manejo de resultados anormales capaz de minimizar los riesgos de progresión sin sobrecargar las unidades de colposcopia y patología cervical.

La decisión de efectuar o no un tratamiento debe tener en cuenta, además, los siguientes factores:

- El grado de la lesión
- La edad de la paciente
- Los deseos genésicos de la mujer, teniendo en cuenta que los tratamientos cervicales practicados en lesiones de alto grado podrían comprometerlos (24).

Si se utiliza el cribado con VPH, el remitir a todas las pacientes con prueba positiva para estudio colposcópico inmediato comporta un coste elevado (económico y de sobrediagnóstico/sobretratamiento) (25). Las pacientes con prueba VPH positiva y citología negativa presentan un riesgo de progresión a Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL/CIN2+) a 5 años de sólo un 5-10%.

En el protocolo de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia AEPCC se contempla toda citología normal con ADN positiva (Fig 2).

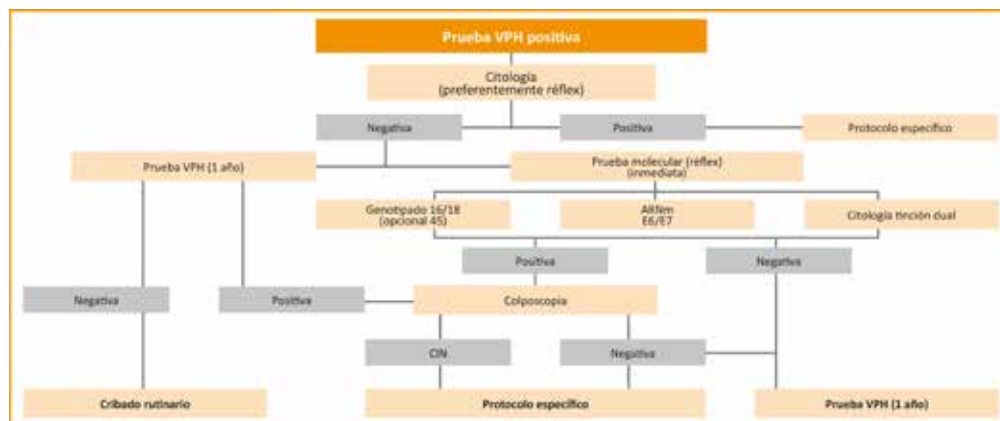


Fig 2. Citología negativa y prueba de VPH positiva.

Los cánceres asociados con el VPH16 /18 /45 se diagnostican con mayor frecuencia a edades más tempranas, lo que respalda la hipótesis de una progresión más rápida al cáncer que las lesiones precancerosas asociadas con otros tipos de VPH. Estos tres tipos representan el 98% de todas las neoplasias positivas para VPH diagnosticados en mujeres más jóvenes (26).

Cuando una citología de cribado arroja un resultado de ASCUS se recomienda una determinación de VPH

dentro de los 3 meses posteriores al resultado. Según el protocolo, las mujeres negativas para el VPH serían derivadas de vuelta a cribado, incluido un examen citológico cada 3 años, mientras que las mujeres positivas para el VPH tendrían que ser derivadas a una colposcopia y un seguimiento más cercano.

Y, si hablamos ya de LSIL, durante el seguimiento se ha observado un aclaramiento viral a dos años del 59%, pero en sentido contrario, las posibilidades de progresión a HSIL a cinco años son del 12.7% (27).

Todos éstos condicionantes nos plantean problemas que influyen sobre nuestras decisiones y tienen un impacto importante tanto en la eficiencia del manejo, como en la vida futura de la paciente, por lo que el desarrollo de las nuevas técnicas moleculares es importante para definir aún mejor nuestra conducta.

La herramienta triaje con biomarcadores moleculares de ARNm para las proteínas de progresión E6/E7, tiene una muy buena especificidad y puede evitar no sólo el sobretratamiento de las pacientes, sino también la “sobrevigilancia” (28). En un Kit de toma de muestra cérvico-vaginal (Mia by XytoTest), se incluye el análisis molecular del ADN del VPH-AR (14 genotipos) y biomarcadores tumorales ARNm E6/E7 específicos

para VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Hay que recordar que los genotipos de VPH 16 y 18 son responsables del 70% de los casos de CIN3+, y los genotipos 31, 33, 45, 52, y 58 del 20% de todos los casos restantes.

La precisión diagnóstica de ARNm de VPH tiene relevancia clínica para detectar CIN2 + ya que no sólo permite por su sensibilidad la detección de la

patología por VPH, sino que, al mismo tiempo por su especificidad, puede predecir la progresión de la misma, siendo además un biomarcador no invasivo que puede ayudar a evitar procedimientos agresivos (biopsias y derivación excesiva de infecciones transitorias por VPH), así como a reducir la ansiedad del paciente.

Para la detección temprana de la displasia premaligna, cada vez hay más evidencias sobre la utilidad de la prueba de ARNm de VPH E6 / E7 como una herramienta

potencial en comparación con la citología y las pruebas de ADN del VPH, siendo muy valiosa en el triaje de la citología ASCUS.

La práctica de ARNm en ASCUS puede establecer qué pacientes tienen mayor riesgo de progresión para que sean sometidas a una pauta de seguimiento más estricto (29). Y por la misma causa, la alta especificidad del análisis cuantitativo de ARNm E6 / E7 como prueba de triaje en mujeres con ASCUS puede traducirse en una baja derivación para colposcopia (30).

Por otro lado, la determinación de VPH pierde especificidad en mujeres jóvenes debido a la elevada prevalencia de infecciones transitorias, motivo por el que no se aconseja realizar la determinación de VPH antes de los 30 años. En este caso es de esperar que tenga un papel importante la determinación de ARNm E6 / E7 al ser un mejor marcador para predecir el desarrollo de cáncer con respecto a la anterior al distinguir las infecciones transitorias de las persistentes.

Además, si hablamos de tipos histológicos, los adenocarcinomas de cérvix, debido a la menor eficacia de la citología en su detección, no han sufrido reducción en su incidencia y se ha descrito una constante, aunque leve tendencia al aumento (6).

Las lesiones preinvasivas que son negativas para el ARNm E6/E7 podrían ser más susceptibles a la regresión, lo cual proporcionaría una mayor seguridad y tranquilidad a las pacientes, pudiéndose aumentar el intervalo de seguimiento, evitándose así colposcopias y biopsias innecesarias (26).

Ante la presencia de ADN viral y aparición de una alteración citológica (ASCUS o L-SIL), debería efectuarse la prueba molecular ARNm con genotipado de 7 serotipos de alto riesgo, que se puede realizar con resultados excelentes a cualquier edad (31). Un resultado positivo de la prueba de ARNm de VPH E6 / E7 sugiere que las mujeres con ASCUS o prueba de Papanicolaou con LSIL están en mayor riesgo de progresión: se debe considerar como un factor pronóstico adverso y las pacientes han de someterse a seguimiento más estricto (32).

Así pues, ante la pregunta ¿a quién solicitar el ARNm en España?, debemos considerar recomendarlo a:

- Pacientes con VPH +.
- Pacientes de cualquier edad que presenten ASCUS, LSIL, con especial énfasis en pacientes menores de 30 años, en las que la detección de VPH es muy poco específica.
- Pacientes post-conización, con persistencia

de VPH o de lesión citológica, para evitar sobretratamientos posteriores y sus efectos secundarios sobre la fertilidad.

- Si el resultado del ARNm es negativo se pueden espaciar los controles.
- El test de ARNm de E6 / E7 puede ayudar a evitar seguimientos agresivos (biopsias y derivación excesiva de infecciones transitorias por VPH) y conizaciones innecesarias.
- La persistencia del genotipo VPH16 es el más frecuente de lesiones CIN2+ siendo de mayor riesgo para la mujer portadora pudiendo controlarse bien con ARNm E6 / E7 (33).
- El test de ARNm E6/E7 es una herramienta con un alto rendimiento diagnóstico en la lucha contra el cáncer de cérvix, que permite identificar, entre las pacientes positivas en la prueba de VPH, aquellas con alto riesgo de progresión a CIN2+.

CONCLUSIÓN

Conocer el ARNm y el genotipo de VPH-AR presente en las pacientes, puede establecer un adecuado seguimiento, pudiendo recomendarse control a 12-24 meses si la prueba es negativa para los 7 genotipos de alto riesgo. En cambio, en caso de positividad, se necesita un seguimiento más estricto al aumentar la probabilidad de progresión en los hallazgos citológicos o histológicos. Xytotest es una prueba para la detección cualitativa de la presencia de ARNm de los oncogenes E6/E7 del virus del papiloma humano (VPH) de los tipos carcinogénicos 16,18,31,33,45,52 y 58 (Fig. 1).



Fig 1. Xytotest

BIBLIOGRAFIA

1. Arbyn M1, Weiderpass E2, Bruni L3, de Sanjosé S4, Saraiya M5, Ferlay J2, Bray F2. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e191-e203. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30482-6. Epub 2019 Dec 4.
2. WHO, Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention, 2013: World Health Organization, 20 avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.
3. Maine D, Hurlburt S, Greeson D. Cervical cancer prevention in the 21st century: cost is not the only issue. *Am J Public Health*. 2011 Sep; 101(9):1549-55.
4. Ghebreyesus TA.: Reunión Ejecutiva de la OMS. Intercontinental Hotel. Geneva, Suisse, 19 de Mayo 2018.
5. Cuzick J et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer*. 2006;119:1095-101.
6. Perez-Gomez B. et al. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening? *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 3:iii61-68
7. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S56-63. doi: 10.1097/LGT.0b013e318285437b
8. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX et al.: Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012;84:947-56)
9. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F88-99.
10. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. *J Virol*. 2004; 78(21):11451-60.
11. Narimatsu R, Patterson BK: High-Throughput Cervical Cancer Screening Using Intracellular Human Papillomavirus E6 and E7 mRNA Quantification by Flow Cytometry. *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 123, Issue 5, May 2005, Pages 716-723.
12. Torné A et al: AEPCC Guías, Prevención del Cáncer de Cuello Uterino, 2014
13. Andrew Goldstein ,Lena Sophia Goldstein, Roberta Lipson, et al. Assessing the feasibility of a rapid, high-volume cervical cancer screening programme using HPV self-sampling and digital colposcopy in rural regions of Yunnan, China. *BMJ Open* 2020; 10: e035153.
14. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, y American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *J Tracto de bajo genit. Dis*. 2012 julio; 16 (3): 175-204.
15. Huh WK, Sideri M, Stoler M, et al.. Relevance of random biopsy at the transformation zone when colposcopy is negative. *Obstetricia y Ginecología*. 2014; 124 : 670-8.
16. Arbyn M , Xu L , Verdoodt F , et al. Genotyping for Human Papillomavirus Types 16 and 18 in Women With Minor Cervical Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017; 166 (2): 118-127.
17. Peeters E , Wentzensen N , Bergeron C , et al. Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. *Cáncer de citopatol*. 2019 Mar; 127 (3): 169-180.
18. Mirabello L, Sun C, Ghosh A, et al. Methylation of human papillomavirus type 16 genome and risk of cervical precancer in a Costa Rican population. *Revista del Instituto Nacional del Cáncer*. 2012; 104 : 556-65.
19. M. Arbyn , P. J. F. Snijders, C. J. L. M. Meijer , et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? *Clin Microbiol Infect*. Septiembre de 2015; 21 (9): 817-26.
20. Arbyn M., Roelens J. Cuschieri K. et al. El ensayo APTIMA HPV versus la prueba Hybrid Capture 2 en triaje de mujeres con citología cervical ASC-US o LSIL: un metanálisis de la precisión diagnóstica. *Int J Cancer*. 2013; 132 : 101-108
21. Manuel Zorzi , Annarosa Del Mistro , Paolo Giorgi Rossi, et al. Risk of CIN2 or more severe lesions after negative HPV-mRNA E6/E7 overexpression assay and after negative HPV-DNA test: Concurrent cohorts with a 5-year follow-up *International Journal of Cancer*. 2020 1 de junio; 146 (11): 3114-3123.

22. Islam JY , Mutua MM , Kabare E , et al.. High-risk human papillomavirus messenger RNA testing in wet- and dry- self-collected specimens for high-grade cervical lesion detection in Mombasa, Kenya. *Sex Transm Dis.* 2020 10 de marzo.
23. Weston G 1 , Dombrowski C 1 , Harvey MJ , et al. Use of the Aptima mRNA high-risk human papillomavirus (HR-HPV) assay compared to a DNA HR-HPV assay in the English cervical screening programme: a decision tree model based economic evaluation. *BMJ Open.* 8 de marzo de 2020; 10 (3): e031303.
24. Kyrgiou M1, Athanasiou A, Kalliala IEJ, Paraskevaidi M, Mitra A, Martin-Hirsch PP et al.: Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 2;11:CD012847. doi: 10.1002/14651858.CD012847.
25. Weston G 1 , Dombrowski C 1 , Harvey MJ , et al. Use of the Aptima mRNA high-risk human papillomavirus (HR-HPV) assay compared to a DNA HR-HPV assay in the English cervical screening programme: a decision tree model based economic evaluation. *BMJ Open.* 8 de marzo de 2020; 10 (3): e031303
26. Derby A, Mekonnen D, Woldeamanuel Y, Van Ostade X, Abebe T. HPV E6/E7 mRNA test for the detection of high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review. *Infect Agent Cancer.* 2020;15:9. Published 2020 Feb 7. doi:10.1186/s13027-020-0278-x
27. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N et al.: Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2011;128:2898-2910).
28. Westre B, Giske A, Guttormsen H, Sørbye SW, Skjeldestad FE. 5-type HPV mRNA versus 14-type HPV DNA test: test performance, over-diagnosis and overtreatment in triage of women with minor cervical lesions. *BMC Clin Pathol.* 2016;16:9. Published 2016 Jun 7. doi:10.1186/s12907-016-0032-x.
29. Ibáñez R, Moreno-Crespi J, Sardà M, et al. Predicción de neoplasia intraepitelial cervical grado 2+ (CIN2 +) utilizando pruebas de ADN del VPH después de un diagnóstico de células escamosas atípicas de importancia indeterminada (ASC-US) en Cataluña, España. *BMC Infect Dis .* 2012; 12: 25. Publicado el 26 de enero del 2012. doi: 10.1186 / 1471-2334-12-25
30. Ren C, Zhu Y, Yang L, Zhang X, Liu L, Ren C. Diagnostic performance of HPV E6/E7 mRNA assay for detection of cervical high-grade intraepithelial neoplasia and cancer among women with ASCUS Papanicolaou smears. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(2):425–432. doi:10.1007/s00404-017-4588
31. Bruno MT, Ferrara M, Fava V, Barrasso G, Panella MM. A prospective study of women with ASCUS or LSIL pap smears at baseline and HPV E6/E7 mRNA positive: a 3-year follow-up. *Epidemiol Infect.* 2018;146(5):612–618. doi:10.1017/S0950268818000250
32. Yang L, Zhu Y, Bai Y, Zhang X, Ren C. The clinical application of HPV E6/E7 mRNA testing in triaging women with atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intra-epithelial lesion Pap smear: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2017;13(4):613–620. doi:10.4103/jcrt.JCRT_56_17.
33. Sjöeborg KD, Trope A, Lie AK, Jonassen CM, Steinbakk M, Hansen M, Jacobsen MB, Cuschieri K, Eskild A. HPV genotype distribution according to severity of cervical neoplasia. *Gynecol Oncol.* 2010;118:29–34. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.03.007.



Fisiológicamente
respetuoso^{1,2}

Respetar el
metabolismo².
Respetar el
cuerpo de la
mujer.



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

EQUILIBRIO
NATURAL²

RÉGIMEN 24/4
MONOFÁSICO¹

24 HORAS DE
PROTECCIÓN
FRENTE A
OLVIDOS¹

Artículo Original

Estudio piloto para evaluar el impacto de un probiotico vaginal L gasseri (EB01™) y L rhamnosus (PB01™) sobre la recidiva de candidiasis vulvo-vaginal

Pilot study to evaluate the impact of a vaginal probiotic L gasseri (EB01™) and L rhamnosus (PB01™) on recurrence of vulvo-vaginal candidiasis

Palacios S, Ramirez M, Barahona S, Lilue M

Instituto palacios de salud y medicina de la mujer. Madrid. España

Objetivo. El propósito de este estudio fue evaluar prospectivamente el impacto del uso de L gasseri (EB01™) y L rhamnosus (PB01™) aplicado vaginalmente sobre la recidiva de la candidiasis vulvovaginal (VVC).

Material y metodos. Este fue un estudio clínico abierto y prospectivo DE 18 pacientes con VVC sintomática aguda a las que se recetó una tableta vaginal de dosis única estándar de 500 mg de clotrimazol seguida de 10 capsulas vaginales al mes durante 3 meses (L gasseri (EB01™) y L rhamnosus (PB01™) como terapia adyuvante. Se analizó por cultivo vaginal la presencia de cándidas y la sintomatología en la basal a los 3,6 y 12 meses.

Resultados. A los tres meses de tratamiento el porcentaje de pacientes con resultado negativo de cándidas fue del 77,8%. A los 6 meses, fue negativo en el 89% de las pacientes, y a los 12 meses en el 83,4%. La evolución de la sintomatología mostró mejoría a lo largo de la investigación, donde apreciamos valores de significación estadística ($p < 0,01$) en todos los síntomas explorados. Y a lo largo de todas las visitas 3,6 y 12 meses.

Conclusion. El estudio sugiere que la terapia coadyuvante de capsulas vaginales de L gasseri (EB01™) y L rhamnosus (PB01™) de 10 capsulas al mes durante 3 meses, podría disminuir el número de recidivas y mantener asintomáticas a mujeres tratadas un azol por candidiasis aguda, durante el periodo estudiado de 12 meses.

Palabras clave: Candidiasis vulvo vaginal aguda, probiótico vaginal, Lactobacillus gasseri, Lactobacillus rhamnosus.

INTRODUCCION

Las infecciones cervicovaginales son una de las principales causas de consulta en las clínicas de medicina general y de ginecología (1). La candidiasis vulvovaginal se encuentra entre las patologías más frecuentes del tracto genital inferior femenino. Es la segunda causa en orden de frecuencia de vulvovaginitis en la mujer adulta en edad fértil (1, 2).

Se ha estimado que alrededor del 75% de las mujeres presentarán una infección candidiásica en, al menos, una ocasión a lo largo de su vida; la mitad de estas mujeres presentarán una recurrencia y alrededor de un 5%-15% de los casos desarrollarán candidiasis vulvovaginal recurrente (cuatro o más episodios de candidiasis vulvovaginal diagnosticados a lo largo de un año) (3, 4).

Entre los factores predisponentes a desarrollar candidiasis vulvovaginal están aquellos que alteran la microbiota normal, tales como el uso frecuente de antibióticos, el aumento de estrógenos o el uso de cremas espermicidas (2).

El ecosistema vaginal normal es reconocido como un importante mecanismo de defensa del huésped contra di-

CORRESPONDENCIA:

Santiago Palacios

Instituto palacios de salud y medicina de la mujer.
Madrid . España.
ipalacios@institutopalacios.com

chas infecciones, ya sea por la exclusión competitiva de los microorganismos, la producción de ácido láctico por los lactobacilos presentes, o bien por la producción de bacteriocinas y/o peróxido de hidrógeno (5). La administración de probióticos podría ser de utilidad en el restablecimiento de una microbiota normal (6,7). En algunos estudios se ha demostrado que el uso de comprimidos vaginales con lactobacilos representa un tratamiento eficaz y seguro para restaurar el pH vaginal fisiológico y control del ecosistema vaginal suprimiendo el crecimiento de *Cándidas*. (8, 9,10). Sin embargo la mayoría de los estudios son a corto plazo y siguen persisten dudas de eficacia, tipo de lactobacilo y pauta de administración (8).

El presente estudio evalúa el impacto sobre las recidivas de candidiasis vaginales de la administración de una pauta con capsula vaginal con un mínimo de 1×10^8 a la 8 de *L. gasseri* (EBO1™) y *L. rhamnosus* (PBO1™) en mujeres con diagnóstico de candidiasis vulvovaginal aguda que requieren un tratamiento con antimicótico.

REFERENCIAS

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio clínico abierto, prospectivo, de una cohorte en ginecología ambulatoria del Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer entre Junio 2016 a Septiembre de 2018.

La cohorte (n=18) correspondió a mujeres sexualmente activas entre 18 y 50 años con vulvo vaginitis candidiasica sintomática aguda, a quienes se les recetó una tableta vaginal estándar de dosis única de 500 mg de clotrimazol, seguida de una capsula vaginal durante 10 días, 3 meses seguidos de un probióticos vaginales conteniendo *L. gasseri* (EBO1™) y *L. rhamnosus* (PBO1™) (Muvagyn® Probiotico Vaginal) ; cada capsula vaginal contiene *L. gasseri* (EBO1™) y *L. rhamnosus* (PBO1™) como mínimo 1×10^8 unidades formadoras de colonias)

Los criterios de exclusión fueron: mujeres con embarazo conocido o sospecha de embarazo, dentro de los 3 meses posteriores a un parto o aborto, uso de cualquier medicación que pueda interferir de forma significativa con las evaluaciones del estudio, mujeres con sintomatología de otro tipo de infección vaginal diferentes a la *cándida* o signos de otra infección genital que requiera un tratamiento con antibióticos, mujeres inmunológicamente deprimidas, mujeres alérgicas o con hipersensibilidad a los componentes del tratamiento del estudio, uso de probióticos vaginales en los 3 meses previos a la inclusión, antecedentes de incumplimiento con la toma de medicación, uso de cualquier otro fármaco o dispositivo experimental durante los 30 días previos a la selección y hemorragia genital anormal no diagnosticada (durante

los 180 días previos a la visita de selección). Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado. Todos los materiales de estudio fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital Universitario de la Princesa (Madrid, España).

Probiótico vaginal y administración de dosis

L. gasseri (EBO1™) y *L. rhamnosus* (PBO1™) son unas cepas seleccionada y patentada que se ha probado in vitro, que muestra buena adherencia a las células epiteliales vaginales (VEC). *L. gasseri* es conocido por su gran potencia bactericida vaginal, metaboliza la glucosa a > 85% de ácido láctico a través de la glucólisis (11). *L. rhamnosus* es uno de los microorganismos probióticos intestinales más estudiados y se ha utilizado con éxito para tratar y prevenir la diarrea (12). Se adhiere a las células epiteliales intestinales y persiste durante un período prolongado en el intestino, pero solo temporalmente en la mucosa vaginal (13). Se han utilizado 10 capsulas vaginales durante 3 meses seguidos, comenzando el primer mes el día después de ponerse clotrimazol 500 mg, dosis única.

Recolección de datos y seguimiento

El objetivo primario fue la tasa de recurrencia de candidiasis a los 3 meses de tratamiento, al igual que la presencia de sintomatología, el objetivo secundario fue la recurrencia de candidiasis y la presencia de sintomatología a los 6 y a los 12 meses. Para ello se entregó a la paciente un diario de 12 semanas de aplicación del tratamiento y un diario para documentar síntomas vaginales y cumplimentar y entregar a los 3, 6 y 12 meses. El cuestionario consistía en referir la presencia de prurito, dolor/irritación vulvar y dolor vulvar ardiente, y signos de flujo vaginal, eritema vulvar y edema, y mal olor. Estos síntomas se evaluaron utilizando una escala semicuantitativa (0=ausente, 1=leve, 2=moderada y 3=severo). También se determinó la opinión de las pacientes sobre el producto y se evaluó su tolerabilidad y su satisfacción utilizando la versión en español del cuestionario de satisfacción del tratamiento para la medicación (TSQM versión 1.4) (14).

En cada visita se revisó el diario de aplicación del tratamiento para confirmar el buen cumplimiento con el tratamiento (los 3 primeros meses) y de síntomas vaginales durante 12 meses (todo quedará documentado en la historia clínica del paciente). A los 3 meses se tomó una torunda de exudado vaginal para comprobar la existencia de *cándida*, así como la presencia de sintomatología y satisfacción de la paciente. Posteriormente se citó a los 6 y a los 12 meses a las pacientes, para conocer su sintomatología para realizar un cultivo del exudado vaginal para comprobar la existencia de *cándida*. Al mismo tiem-

po se documentó a los 3, 6 y 12 meses acontecimientos adversos. Registro de medicación concomitante, incluidos nuevos posibles tratamientos de cualquier tipo.

Análisis estadístico

Las características basales de la cohorte se comparó con la prueba U de Mann-Whitney (variables cuantitativas). Los abandonos fueron determinados en el momento del último seguimiento. Para estudiar la evolución de los síntomas, se realizó la prueba de Friedman. Los resultados en el TSQM se presentan como mediana y rango intercuartil (IQR), debido a su no normalidad. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con SPSS Statistics para Windows v22.0

RESULTADO

De un total de 29 pacientes incluidas en el estudio, concluyeron el mismo 18 pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 50 años con un promedio de 35,7 años (DT=10,5). El motivo del abandono de las otras 11 pacientes, fue: 7 no volver a la consulta hasta pasado 1 año, por sentirse bien y no cumplimentar el diario, 3 por cambiar de localización, y una no se ha podido contactar otra vez con ella.

El Índice de Masa Corporal (IMC) medio fue de 21,61 (Mín.-Máx.: 17-29, DT = 3,36).

En la Tabla 1 podemos ver los datos generales considerados en el estudio, donde podemos apreciar que el 61.1% de las pacientes es nulípara, el 88.9% del total había padecido en el último años al menos un episodio de Candidiasis, y predominaron las pacientes fértiles sobre las menopáusicas con un 94.4% del total.

Tabla 1. Descriptivo variables clínicas		
	n	%
Paridad		
No	11	61.1
Sí	7	38.9
Antecedentes candidiasis		
No	2	11.1
Sí	16	88.9
Edad reproductiva perimenopausia		
No	1	5.6
Sí	17	94.4

Como criterio de inclusión del estudio se consideró el diagnóstico positivo de *Candida Albicans* en la visita

inicial, observándose a los tres meses de tratamiento el porcentaje de pacientes con resultado positivo en 4 casos (22.2%), siendo negativo en 14 casos (77,8%) restante. A los 6 meses, fue positivo solo en 2 casos (11%), y a los 12 meses en 3 casos (16,6%).

La evolución de la sintomatología mostró mejoría a lo largo de la investigación, como se puede ver en la tabla 2, donde apreciamos valores de significación estadística en todos los síntomas explorados.

Tabla 2. Resultados prueba Friedman para la evolución de los Síntomas a los 12 meses

Síntomas	Prueba de Friedman	
	$\chi^2(3)$	p-valor
Prurito	19.964	<0.001
Escozor	27.706	<0.001
Eritema	30.576	<0.001
Leucorrea	33.445	<0.001
Edema	36.303	<0.001
Mal Olor	16.522	<0.001

Se observó mejoría a los 3 y 12 meses del tratamiento con respecto al inicio en los síntomas de prurito y escozor, no mostrando cambios entre los 3, 6 y 12 meses. En eritema, leucorrea y edema, los resultados evidenciaron que a los 3,6 y 12 meses hubo una mejoría con respecto a la visita basal, no observándose diferencias entre las visitas de los 3,6 y 12 meses. Por último, en el mal olor, la mejoría se observó a los 3 meses con respecto a la basal, pero a los 6 y 12 meses del tratamiento las diferencias con la visita inicial no resultaron estadísticamente significativas, los p-valores se muestra en la Tabla 3 entre las visitas para cada uno de los síntomas, y la disminución de la intensidad. Figura 1.

Tabla 3. Comparaciones entre las visitas en los síntomas.

Visita	Prurito	Escozor	Eritema	Leucorrea	Edema	Mal Olor
V0-V1	0.007	0.005	0.002	<0.001	0.001	0.024
V0-V2	0.12	0.121	0.033	0.001	0.005	0.317
V0-V3	0.04	0.012	0.004	<0.001	0.006	0.488
V1-V2	1	1	1	1	1	1
V1-V3	1	1	1	1	1	1
V2-V3	1	1	1	1	1	1

V0: Inclusion Visit. V1: Visit 3 months. V2: Visit 6 months. V3: Visit 12 months

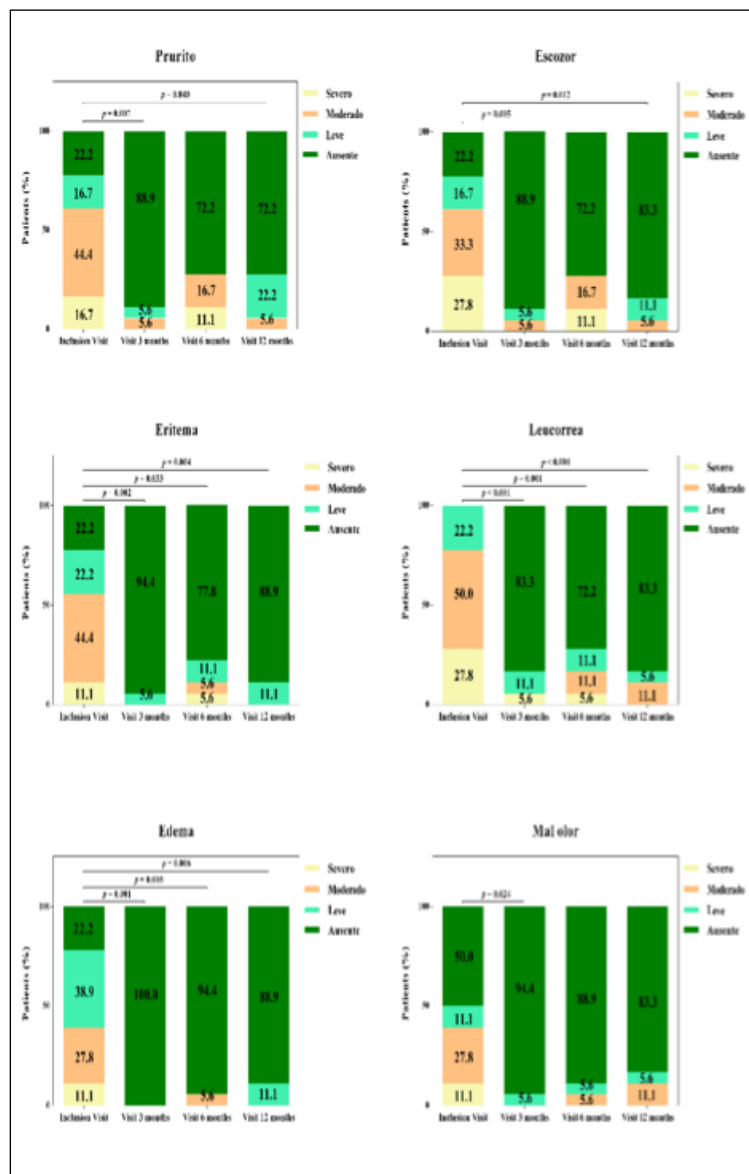


Figura 1. Cambios en la intensidad de los síntomas

Con respecto a la satisfacción de las pacientes con los resultados obtenidos al concluir el los 3 meses de tratamiento, en general se obtuvo que el 94.4% no presentó efectos secundarios y que el total de las pacientes se encontraba satisfecha con el mismo (tabla 4).

DISCUSION

La vagina es un ecosistema complejo donde la microbiota puede estar dominada por un número relativamente pequeño de especies de lactobacilos, pero la composición puede variar en gran medida, entre otras cosas, de la raza, el estado fisiológico y la edad de la paciente (15). La pre-

Tabla 4. Cuestionario satisfacción TSQM a los 3 meses

Ítems (rango)	Mín.-Máx.	Media (DT)
TSQM_1 (1-7)	3 - 7	4.78 (1.11)
TSQM_2 (1-7)	3 - 7	4.94 (1.21)
TSQM_3 (1-7)	3 - 7	4.67 (1.08)
TSQM_4	n	%
Sí	1	5.6
No	17	94.4
	Mín.-Máx.	Media (DT)
TSQM_5 (1-5)	1 - 5	3 (2.83)
TSQM_6 (1-5)	5 - 5	5 (0)
TSQM_7 (1-5)	5 - 5	5 (0)
TSQM_8 (1-5)	2 - 5	3.5 (2.12)
TSQM_9 (1-7)	5 - 7	5.61 (0.7)
TSQM_10 (1-7)	4 - 7	5.44 (0.92)
TSQM_11(1-7)	4 - 7	5.33 (0.77)
TSQM_12 (1-5)	1 - 5	3.39 (1.2)
TSQM_13 (1-5)	1 - 5	3.33 (1.33)
TSQM_14 (1-7)	3 - 7	5 (1.14)

sencia y las proporciones relativas de lactobacilos específicos se han investigado por su papel en el mantenimiento de la homeostasis vaginal y, en particular, su asociación inversa con la vaginosis bacteriana (BV) (16) y la candidiasis (17).

Las bacterias desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la forma comensal de la Candida a través de cinco interacciones entre bacterias y hongos clínicamente importantes que ocurren comúnmente en la microbiota humana, según lo revisado por Peleg et al. (18) Estas interacciones incluyen interacciones físicas, intercambios de productos químicos, uso de subproductos metabólicos, variaciones del entorno y modificación de la respuesta inmune del huésped (18, 19). Los estudios basados en cultivos de levaduras y bacterias vaginales sugirieron que las bacterias inhiben el cambio de levadura a hifas de Candida, manteniendo y compiten con la Candida por los sitios de adhesión en los receptores epiteliales debido a su mayor afinidad (19). Además, el pH bajo y los compuestos bactericidas secretados por los lactobacilos tienden a suprimir el crecimiento excesivo de Candida y su transición de la forma de levadura no virulenta a la forma de hifal virulenta (20). En general, estos estudios sugirieron que

la microbiota vaginal arbitra la tolerancia a *C. albicans* en la vagina. Para complementar esto, diferentes estudios han relacionado la escasez de lactobacilos con la susceptibilidad a candidiasis vulvovaginal recidivante (CVR) sintomático y otras infecciones del tracto genital inferior, incluyendo vaginosis bacteriana i y el sida (40,41). Todos estos hallazgos sugieren que la abundancia de lactobacillus y el bajo número de *Candida* junto con sus interacciones juegan un papel importante en el mantenimiento del equilibrio y la alteración de la microbiota, lo que puede provocar infecciones vaginales (22).

En nuestro estudio hemos encontrado que tras la administración de dosis única de clotrimazol 500 mg por vía vaginal, la combinación de dos cepas específicas de lactobacilos *L. gasseri* (EBO1™) y *L. rhamnosus* (PBO1™), administrado en forma de capsulas vaginales durante 10 días al mes, tres meses, mantenían un la negatividad del cultivo para cándidas en un 77,8% a los 3 meses, manteniéndose prácticamente a lo largo del estudio.

Desde un punto de vista sintomático, la mejoría importante y muy significativa encontrada para los síntomas a los 3 meses se mantuvo a los 6 y a los 12 meses.

Este es el primer estudio que existe con esta combinación y con estas cepas para determinar la recurrencia de la candidiasis.

Hay dos enfoques principales para seleccionar unos lactobacilos específicos. El primero es usar una especie normalmente abundante en un sitio, y simplemente reponer o aumentar el recuento total de esa especie en sujetos cuya microbiota ha pasado a ser disbiótica. En este caso el *L. gasseri* es claramente uno de los lactobacilos más abundantes en la vagina, y el *L. rhamnosus* es uno de los más importantes en el aparato gastrointestinal y con más evidencias sobre la cándida intestinal en numerosos estudios.

El segundo enfoque es seleccionar una cepa (s) que tenga propiedades específicas para contrarrestar una dolencia. Este ha sido el caso de este estudio en concreto.

L. gasseri ha sido bien documentado como comensal de la mucosa vaginal y exhibe una correlación negativa con BV (23). Además, se ha informado que es una especie dominante de *Lactobacillus* en la vagina de mujeres sanas (24). El impacto de *L. gasseri* en la salud vaginal indica que puede conferir resistencia a la colonización contra patógenos por inhibición directa a través del ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas (23), o al desplazarlos a través de adhesión competitiva (23). La actividad antimicrobiana in vitro y el papel establecido como componente de una microbiota vaginal saludable hace lógico nuestros resultados. Así, recientemente, se ha

demostrado que los sobrenadantes de cultivo de *L. gasseri* inhibieron la formación de biopelículas de *C. albicans* al regular a la baja los genes relacionados con la formación de biopelículas y la adhesión de *C. albicans* a las células HeLa (25). Siendo confirmado estos efecto por otros estudios (26, 27) (incluso se ha visto que unas cepas específicas del *L. gasseri* BC10 y *L. gasseri* BC11, parecían ser las muy en la reducción de la adhesión de la (27).

Estos datos nos confirman el poder anti fúngico en general de los *L. gasseri* y en particular soportan los resultados de nuestro estudio con el *L. gasseri* (EB01).

En el caso de *L. rhamnosus* GG, aislado en 1983 en Boston, se comercializó rápidamente con la idea de que podría proporcionar beneficios para la salud (28). Desde entonces, por supuesto, se ha convertido en la cepa probiótica más investigada, principalmente para la salud intestinal, con más de 1000 publicaciones en pubmed.

En el caso de *L. rhamnosus* GR-1, el segundo probiótico de *L. rhamnosus* más documentado científicamente, se descubrió en 1981 en Kingston, Ontario, y no se comercializó hasta más de 20 años después (29), sus principales atributos parecen ser la capacidad de contrarrestar bacterias y hongos patógenos en el tracto urogenital (30). La cepa también está disponible para administración intravaginal (29).

Muchas de las infecciones urogenitales se originan a partir de microbios que ascienden desde el recto, luego parece lógico, cubrir las posibilidades de recidiva de la infección candidiasica, con un lactobacillus de reconocido poder anti fúngico intestinal (29).

Las cepas de *L. rhamnosus* GG y *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 parecen ser efectivas para colonizar y proteger el intestino y el tracto urogenital, respectivamente, contra la infección microbiana (31). Estos datos apoyan, en primer lugar, nuestros resultados y, en segundo lugar, la lógica de la combinación de un lactobacilo muy abundante en vagina como es el *L. gasseri* y otro que actúa en vagina y sobre todo a nivel intestinal como son los *L. rhamnosus*.

Un estudio realizado a 436 mujeres con candidiasis vaginal se asignó de forma aleatoria en dos grupos, el primer grupo, con 207 pacientes recibió 150 mg de fluconazol y un solo ovulo vaginal de fenticonazol (600 mg) el mismo día. El segundo grupo de 209 pacientes siguió el mismo programa de tratamiento, pero se le añadió diez aplicaciones de un probiótico vaginal que contenían *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus* y *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, a partir del quinto día después del tratamiento con azol. El análisis microbiológico

gico de la eficacia de la terapia en el primer grupo de tratamiento mostró resistencia a *C. albicans* en más del 30% de los pacientes. Las quejas clínicas persistieron después de la administración del tratamiento en 79.7% (n = 165) de las mujeres en este grupo. Las quejas clínicas en el segundo grupo disminuyeron a 31.1% (n = 65) y la eficacia microbiológica también mejoró entre los parámetros investigados, de 93.7% (n = 193) a 95.2% (n = 198). Los autores concluyen que la aplicación local de probióticos después de la administración de azoles combinados para el tratamiento de infecciones vaginales por *C. albicans* aumenta la eficacia de la terapia y podría prevenir la recaída (32). Estos datos apoyan en parte nuestros resultados al haber encontrado solo un 22% de candida positiva a los 3 meses y una mejoría clínica evidente.

Nuestro estudio tiene varias debilidades, la más importante es no tener un grupo control, y la segunda el pequeño número de pacientes incluido. Sin embargo también tiene fortalezas, que son el diseño específico en mujeres con cultivo de candida positivo, así como la duración del mismo de hasta 12 meses. No dejamos de pensar que es un estudio piloto que invita a seguir con esta investigación.

Podemos concluir que después del tratamiento de la candidiasis aguda administración de 10 capsulas vaginales al mes durante 3 meses de un probiótico vaginal conteniendo *L. gasseri* (EB01™) y *L. rhamnosus* (PB01™) (Muvagyn® Probiótico Vaginal) ha sido muy eficaz a los 3 meses, manteniéndose estos efectos positivos a lo largo de 1 año. Este estudio piloto sugiere un potencial de aplicación clínica en tras el tratamiento de la candidiasis aguda, de esta combinación de lactobacilos para evitar las recidivas. Sin embargo, estos resultados deben estar respaldados por estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que examinen las mismas cepas.

BIBLIOGRAFIA

1. Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, Sobel JD, Wagner J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey. *J Low Genit Trac*
2. Gonçalves B, Ferreira C, Alves CT, Henriques M, Azeredo J, Silva S. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905–927. *Dis*. 2013;17(3):340–345
3. Murina F, Graziottin A, Felice R, et al. The recurrent vulvovaginal candidiasis: proposal of a personalized therapeutic protocol. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011;2011:806065. doi: 10.5402/2011/806065. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:15–21. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.067. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Smith SB, Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol*. 2017;595(2):451–463
6. Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy?. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):25
7. Rostok M, Hütt P, Rööp T, et al. Potential vaginal probiotics: safety, tolerability and preliminary effectiveness. *Benef Microbes*. 2019;10(4):385–393
8. Xie HY, Feng D, Wei DM, et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD010496. Published 2017 Nov 23. doi:10.1002/14651858.CD010496.pub2
9. Kang CH, Kim Y, Han SH, Kim JS, Paek NS, So JS. In vitro probiotic properties of vaginal *Lactobacillus fermentum* MG901 and *Lactobacillus plantarum* MG989 against *Candida albicans*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;228:232–237.
10. Palacios S, Espadaler J, Fernández-Moya JM, Prieto C, Salas N. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of *Lactobacillus plantarum* I1001 (CECT7504). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(10):1701–1708
11. K. Selle, T.R. Klaenhammer. Genomic and phenotypic evidence for probiotic influences of *Lactobacillus gasseri* on human health *FEMS Microbiol. Rev.*, 37 (6) (2013), pp. 915-935
12. S. Basu, D.K. Paul, S. Ganguly, M. Chatterjee, P.K. Chandra. Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial *J. Clin. Gastroenterol.*, 43 (3) (2009), pp. 208-213
13. S. Lebeer, I. Claes, H.L. Tytgat, T.L. Verhoeven, E. Marien, I. von Ossowski, J. Reunanen, A. Palva, W.M. Vos, S.C. Keersmaecker, J. Vander-

- leyden Functional analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG pili in relation to adhesion and immunomodulatory interactions with intestinal epithelial cells *Appl. Environ. Microbiol.*, 78 (1) (2012), pp. 185-193
14. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:12. doi: 10.1186/1477-7525-2-12. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients*. 2020;12(2):419. Published 2020 Feb 6. doi:10.3390/nu12020419
16. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(2):223–238
17. Zangl I, Pap II, Aspöck C, Schüller C. The role of *Lactobacillus* species in the control of *Candida* via biotrophic interactions. *Microb Cell*. 2019;7(1):1–14. Published 2019 Nov 25. doi:10.15698/mic2020.01.702
18. Peleg AY, Hogan DA, Mylonakis E. Medically important bacterial–fungal interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(5):340. doi: 10.1038/nrmicro2313. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Noverr MC, Huffnagle GB. Regulation of *Candida albicans* morphogenesis by fatty acid metabolites. *Infect Immun*. 2004;72(11):6206–6210. doi: 10.1128/IAI.72.11.6206-6210.2004. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*. 2013;4(2):119–128. doi: 10.4161/viru.22913. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Lai SK, Hida K, Shukair S, Wang YY, Figueiredo A, Cone R, Hope TJ, Hanes J. Human immunodeficiency virus type 1 is trapped by acidic but not by neutralized human cervicovaginal mucus. *J Virol*. 2009;83(21):11196–11200. doi: 10.1128/JVI.01899-08. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Niu XX, Li T, Zhang X, Wang SX, Liu ZH. *Lactobacillus crispatus* modulates vaginal epithelial cell innate response to *Candida albicans*. *Chin Med J*. 2017;130(3):273. doi: 10.4103/0366-6999.198927. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Atassi F, Pho Viet Ahn DL, Lievin-Le Moal V. Diverse Expression of Antimicrobial Activities Against Bacterial Vaginosis and Urinary Tract Infection Pathogens by Cervicovaginal Microbiota Strains of *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus crispatus*. *Front Microbiol*. 2019;10:2900. Published 2019 Dec 20. doi:10.3389/fmicb.2019.02900
24. Selle K, Klaenhammer TR. Genomic and phenotypic evidence for probiotic influences of *Lactobacillus gasseri* on human health. *FEMS Microbiol Rev*. 2013;37(6):915–935. doi:10.1111/1574-6976.12021
25. D, Takeda S. Culture Supernatants of *Lactobacillus gasseri* and *L. crispatus* Inhibit *Candida albicans* Biofilm Formation and Adhesion to HeLa Cells. *Mycopathologia*. 2018;183(4):691–700.
26. Collins SL, McMillan A, Seney S, et al. Promising Prebiotic Candidate Established by Evaluation of Lactitol, Lactulose, Raffinose, and Oligofructose for Maintenance of a *Lactobacillus*-Dominated Vaginal Microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84(5):e02200-17
27. Parolin C, Marangoni A, Laghi L, et al. Isolation of Vaginal *Lactobacilli* and Characterization of Anti-*Candida* Activity. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131220. Published 2015 Jun 22. doi:10.1371/journal.pone.
28. Goldin B. R., Gorbach S. L., Saxelin M., Barakat S., Gualtieri L., Salminen S. (1992). Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig. Dis. Sci*. 37 121–128. 10.1007/BF01308354 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Westerik N, Kort R, Sybesma W, Reid G. *Lactobacillus rhamnosus* Probiotic Food as a Tool for Empowerment Across the Value Chain in Africa. *Front Microbiol*. 2018;9:1501. Published 2018 Jul 10. doi:10.3389/fmicb.2018.01501
30. Reid G. (2017). The development of probiotics for women's health. *Can. J. Microbiol*. 63 1–9. 10.1139/cjm-2016-0733 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. Marelli G, Papaleo E, Ferrari A. Lactobacilli for prevention of urogenital infections: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2004;8(2):87–95
32. Kovachev SM, Vatcheva-Dobrevska RS. Local Probiotic Therapy for Vaginal *Candida albicans* Infections. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2015;7(1):38–44

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
celíacos

Apto para
diabéticos



La vitamina D referencia

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



35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE
LA HIPOVITAMINOSIS D

FAES FARMA

Revisión

Tratamiento con láser de lesiones producidas por HPV en área genital

Laser treatment of genital lesions caused by Human papillomavirus infection

Díaz-Toledo B, Ramos L, Escribano JJ

Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés

RESUMEN

La infección genital por el HPV (virus papiloma humano) es una causa de preocupación sanitaria, social y personal en un elevado número de mujeres, no sólo por los trastornos clínicos, sino también por la progresión de las lesiones precancerosas y cancerosas en los lugares que asienta.

Los papilomavirus (HPV) producen infecciones en el tracto genital inferior (vulva, vagina y cérvix; y pene en el hombre), así como en el periné y en el ano. Fuera de la zona genital, también puede producir afectación de la mucosa orofaríngea, y dar lugar a lesiones malignas.

Esta revisión trata sobre las diferentes lesiones producidas por el HPV en el área genital femenina subsidiarias de poder tratarse mediante distintas técnicas de láser.

Palabras claves: HPV. Láser. Genital. Conización.

CORRESPONDENCIA:

Beatriz Díaz-Toledo
diaztnb@salud.madrid.org

ABSTRACT

Genital infection caused by HPV (human papilloma virus) is responsible for different issues in health, social and personal matters in a large number of women. This is not only due to clinical disorders, but also due to the progression of precancerous and cancerous lesions in places that are infected by the virus.

HPV causes infections in the lower genital tract (vulva, vagina, and cervix; and penis in men), as well as in the perineum and anus. It can also cause involvement of the oropharyngeal mucosa, and lead to malignant lesions.

This review is intended to explain different injuries caused by HPV in the female genital area, which could be treated using different laser techniques.

Keywords: HPV Laser. Genital. Conization.

1. INTRODUCCIÓN

La infección genital por el HPV es una causa de preocupación sanitaria, social y personal en un elevado número de mujeres, no sólo por los trastornos clínicos, sino también por la progresión de las lesiones precancerosas y cancerosas en los lugares que asienta.

Así, los papiloma virus (HPV) producen infecciones en el tracto genital inferior (vulva, vagina y cérvix; y pene en el hombre), así como en el periné y en el ano. Fuera de la zona genital, también puede producir afectación de la mucosa orofaríngea, y dar lugar a lesiones malignas.

Sin embargo, la acción potencialmente oncogénica es mucho mayor en cérvix que en cualquier otra

localización. Así, la zona de transformación es la zona más susceptible, siendo la célula metaplásica, o de reserva, el blanco del HPV, porque se encuentra en proliferación activa. Esta célula de reserva es un precursor tanto de las células glandulares endocervicales como de células escamosas, pudiendo originar lesiones tanto endo- como exocervicales, y así se encuentra HPV en adenocarcinomas y en carcinomas escamosos del cuello uterino. (1)

Aunque el cérvix es la zona más frecuentemente afectada, sin embargo, el HPV puede afectar, como hemos dicho, cualquier zona del tracto genital inferior. De esta manera, podemos tener:

- Condilomas (vulvares, vaginales, cervicales, anales)
- CIN: afectación cervical
- VIN: afectación vulvar
- VAIN: afectación vaginal
- AIN: afectación anal
- PAIN: afectación perineal
- PEIN: afectación pene

En principio, casi cualquiera de estas lesiones producidas por el HPV podría ser tratada mediante distintas técnicas de láser.

La elección de un tratamiento depende de:

- Localización de la lesión
- Tamaño de la lesión
- Número de lesiones
- Anatomía patológica de la lesión
- Disponibilidad del servicio
- Características de la paciente.

FIGURA 1 CLASIFICACION DE LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS APLICADOS EN TGI

1. Tratamientos destructivos

a. Destrucción física

- Diatermocoagulación
- Criocoagulación
- Vaporización láser

b. Destrucción química

- Ácido tricloroacético
- Podofilino.
- 5-Fluoracilo

2. Tratamientos ablativos

- Asa diatermia (LEEP)
- Conización láser
- Conización con bisturí frío

2. CARACTERÍSTICAS DEL RAYO LÁSER. EFECTO BIOLÓGICO

El LASER (Light Amplification by stimulated emission of radiation) es la fuente artificial de luz, donde todos los fotones emitidos poseen las mismas propiedades físicas (todos poseen la misma cantidad de energía -longitud de onda 10.6 micrones).

Esta energía en forma de ondas electromagnéticas tiene tres cualidades:

- Coherencia: las ondas están sincronizadas en el espacio y en el tiempo.
- Unidireccional: todos los rayos son paralelos entre sí.
- Monocromatismo: todas las ondas poseen la misma longitud y energía. Se asegura así el mismo efecto sobre el órgano diana.

El tipo de láser más utilizado en ginecología es el LASER CO₂, cuyo medio activo es una mezcla de dióxido de carbono, nitrógeno y helio excitados eléctricamente, que emite una longitud de onda de 10.6 micras, y se encuentra en la zona infrarroja del espectro electromagnético, por lo que es invisible. Por ello suele ir acompañado de un pequeño láser con luz roja visible y así poder localizar el rayo láser del CO₂.

La interacción entre el láser y el tejido depende de la longitud de onda, de la intensidad o potencia de emisión, del tiempo de exposición, y del tipo de tejido que deba absorber el haz.

El láser de CO₂ tiene muy escasa penetración en el agua y por tanto en el tejido humano. Su efecto es fundamentalmente térmico. Al emitir 10.6 micras, es absorbido prácticamente en su totalidad por el agua celular, liberándose energía en forma de calor y resultando en la vaporización de las estructuras celulares.

La energía del haz luminoso manipulado mediante lentes puede ser intensamente concentrado en un punto, consiguiendo así su máxima potencia. La concentración de la potencia del haz mediante lentes en un pequeño punto se conoce como densidad de potencia (vatios/cm²) y representa el número de vatios absorbidos por cm² de tejido. El aumento o disminución de potencia determinará la profundidad de penetración del láser. Este parámetro es el que permite al cirujano controlar el efecto del láser sobre el tejido.

Debe tenerse también en cuenta la duración o tiempo de exposición del tejido al mismo. Ha sido claramente demostrado que el daño térmico del tejido sano vecino al punto de impacto del láser es directamente proporcional al tiempo que dicho tejido estuvo expuesto al haz del

laser, independientemente de la densidad de potencia, de modo que la duración del pulso del láser debe ser lo suficientemente corto y espaciada para permitir el enfriamiento del punto de impacto de modo que no exista conducción calórica en continuidad. Si se produce aumento calórico, desciende proporcionalmente la vaporización y aumenta la fotocoagulación.

En general, las densidades de potencia bajas y con exposiciones de tiempo cortas permiten eliminar el tejido a profundidades de 25 a 50 micras, mientras que potencias altas y con mayor tiempo de exposición permiten incidir el tejido.

De acuerdo con esto, el cirujano deberá seleccionar el diámetro del haz o "spot" según el tipo de tratamiento a realizar. El spot grande es útil para vaporizar amplias zonas de tejido, mientras que el spot pequeño se utiliza para la incisión o escisión de éste.

El rayo infrarrojo emitido por el laser CO₂ es absorbido por el tejido debido a su alto contenido en agua. El 90% de la energía del laser se convierte en calor alcanzando temperaturas superiores a 100°C, dando lugar a la vaporización celular.

Para que el laser del CO₂ tenga este efecto vaporizador debe emplearse con una densidad de potencia superior a los 700 w/cm². Densidades de potencia inferiores producen calor suficiente sólo para desnaturalizar térmicamente las proteínas celulares y producir necrosis. El aumento del tiempo de exposición aumenta el cráter, pero también, y de manera significativa, la zona de necrosis tisular ya que el aumento calórico en los tejidos adyacentes desciende proporcionalmente la vaporización y aumenta la fotocoagulación.

Esta circunstancia hace menos predecible el resultado quirúrgico, existiendo mayor fibrosis y alteraciones de cicatrización. Por ello, es muy importante realizar la eliminación del mayor volumen de tejido en el menor tiempo de exposición posible, con el fin de evitar dichos efectos térmicos indeseables, por lo que se hace recomendable la utilización de la densidad de potencia más elevada que el cirujano pueda disponer y controlar con seguridad.

Existen diversas formas de aplicación del laser. En la aplicación continua la duración de la exposición es regulada por el propio operador mediante un pedal de pie y por la velocidad que imprima al movimiento del rayo. En la forma pulsada, se permite el enfriamiento de la zona de impacto, consiguiendo una reducción de la lesión térmica a una tercera parte, al tiempo que permite su utilización a menor velocidad, lo que mejora la precisión, aunque disminuye la capacidad hemostasiante. (2)

PROPIEDADES DEL LASER DE CO₂

- No precisa contacto directo con el tejido a tratar
- Utilización bajo control visual magnificado
- Destrucción tisular muy preciso
- Mínima transmisión calórica al tejido adyacente
- Destrucción inmediata de microorganismos
- Sellado térmico de vasos de calibre inferior a 0.5 mms (control de sangrado)
- Excelente cicatrización
- Bajo número de complicaciones
- Procedimiento ambulatorio.
- Muy versátil (HPV-CIN-VAIN-VIN-PEIN-AIN)

INCONVENIENTES DEL LASER DE CO₂

- Formación de carbonilla
- Transmisión calórica: necrosis térmica
- Partículas virales activas en humo
- No actividad en líquidos
- No coagulación de vasos superiores a 0.5 mms.

PRINCIPIOS BASICOS RECOMENDABLES

- Usar pulsos rápidos porque favorecen el enfriamiento tisular
- Usar densidades de potencia >750 W/cm² (evita la carbonización)
- Adecuar el tamaño del spot
- Reducir al máximo el tiempo de exposición
- Limpiar el campus de detritus

FIGURA2

	COAGULACIÓN	VAPORIZACIÓN	SECCIÓN
POTENCIA DE DENSIDAD	<100 w/cm ²	500-1000 w/cm ²	5000-10000w/cm ²
POTENCIA	<10w	20-30 w	20-40W
SPOT	>3 mm	2-3 mm	<1mm
FUNCIONES DEL LASER SOBRE LOS TEJIDOS ORGANICOS			

MODO DE EMPLEO

Es un procedimiento bien tolerado, por lo que se puede aplicar en una consulta ginecológica de forma ambulatoria.

El tratamiento se aconseja realizarlo durante la primera mitad de ciclo con el fin de alejarlo de la menstruación, evitando posibles endometriosis cervicales, y la mayor tendencia de hemorragia en la fase secretora.

Previamente al tratamiento se aconseja comprobar la ausencia de infección cervicovaginal.

Se deben colocar toallas o paños húmedos externamente para proteger el periné y los muslos del rayo láser mal dirigido. Asimismo, no se deben usar paños de papel por el riesgo de incendio.

El instrumental (pinzas y espéculos) deben ser negros para evitar el reflejo del rayo láser, y deben tener una salida para conectar un aspirador de humos.

El aparato del láser se conecta al colposcopio mediante un manipulador dotado de una palanca para desplazar el haz y de un dispositivo para enfoque del spot.

La distancia focal aconsejable es de 30 cms, con uso de magnificaciones pequeñas del colposcopio, entre 4 y 8 aumentos, para tener una visión panorámica adecuada.

Se programa el láser para el tipo de intervención a realizar. Se recomienda el modo continuo con densidades de potencia entre 1000 y 2000 w/cm² con spots de 1.5 a 2 mms de diámetro para la vaporización, y de 0.5 a 1 mm si se desea seccionar.

Se debe usar un espéculo, en el caso del cérvix, que lleva un sistema acoplado de evacuación de humos. El humo que se produce con la vaporización se debe evacuar por:

- Dificultad en la visión del procedimiento
- El tejido vaporizado desprende partículas carbonizadas que son nocivas para el personal del quirófano
- Las partículas virales contenidas en el humo pueden ser inhaladas por el operador, o reinfectar zonas próximas a las tratadas

quirúrgicos como la conización fría y la histerectomía, en la mayoría de los casos procedimientos especialmente agresivos, particularmente en la mujer nulípara o con deseos genésicos. Estas técnicas presentan ciertas limitaciones que de modo genérico sería:

- Lesiones extensas o de superficie irregular
- Profundidad de destrucción aproximada
- Dificil seguimiento de curación
- Necesidad de anestesia general
- No aplicable en lesiones que se introducen en ZT

El láser y posteriormente el asa diatérmica redujeron significativamente dichos inconvenientes, acercándose al tratamiento óptimo de las lesiones:

- Aceptabilidad de la paciente
- Baja morbilidad
- Máxima conservación de la función reproductiva
- Baja incidencia de persistencia o recidiva
- Garantía de seguimiento citológico y colposcópico

Uso del láser en la CIN

TECNICAS DE TRATAMIENTO

La finalidad del tratamiento de la CIN es la destrucción o escisión del tejido afectado con un pequeño margen de seguridad, preservando integro el tejido adyacente.

Empleando el laser de CO₂ existen tres tipos de tratamientos:

- VAPORIZACIÓN
- CONIZACIÓN
- COMBINACIÓN DE AMBAS

• VAPORIZACION LASER

Con esta técnica no obtiene tejido para estudio anatomopatológico. Es imprescindible haber realizado previamente un diagnostico AP lo más exacto posible.

FIGURA 3

TÉCNICA DEL LASER CO₂

LOCALIZACIÓN	POTENCIA	SPOT	MODOS	BORDE LESIÓN	PROFUNDIDAD
CERVIX	20 W	2 mm	CONTINUO	5 mm	7 mm
VAGINA	10 W	1 mm	CONTINUO	3 mm	1 mm
VULVA	10 W	1 mm	CONTINUO	3 mm	2 mms (mucosas) 4 mms (piel)

3. APLICACIÓN EN LAS DISTINTAS LOCALIZACIONES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

• CÉRVIX

Previamente a la introducción del láser en ginecología, la CIN venía siempre tratada, bien mediante métodos destructivos locales como la crioterapia, la electrocoagulación o la termocoagulación, que han mostrado ciertas deficiencias dependientes especialmente del tipo de lesión a tratar, o bien a través de tratamientos

FIGURA 4

INDICACIONES DE VAPORIZACIÓN LASER EN TGI

- LSIL extenso (>2 cuadrantes)
- LSIL persistente o recidivante postcriocirugía
- HSIL vaginal o vulvar
- Lesiones multicéntricas de diferentes grados
- Condilomas extensos en vagina, vulva, ano y periné.

Deben de cumplirse los siguientes criterios:

- Completa visualización de la lesión y de la unión

- escamocolumnar con el colposcopio
- LSIL (CIN I-condiloma). CIN II en casos muy seleccionados
- Descartar lesión endocervical
- Descartar cancermicroinvasor o invasor
- Correlación cito/colpo/histológico
- Seguimiento posterior de la paciente

Indicaciones de vaporización laser:

- LSIL extenso (>2 cuadrantes)
- LSIL persistente o recidivante postcriciografía
- Lesiones multicéntricas de diferentes grados

Técnica vaporización cervical:

Realizar colposcopia previamente (ac. Acético 5%) y lugol, para delimitar la lesión y diseñar la terapia a realizar.

Aplicación de anestesia local: infiltración intracervical con lidocaína al 1% con vasopresina o epinefrina al 1/100000, inyectando 2.5 ml en cuatro cuadrantes del cérvix.

Marcar la zona a tratar mediante disparos discontinuos del laser a baja potencia que incluyan toda la zona de transformación y un margen de tejido sano de 2-3 mms. Así se limita la zona de vaporización, ya que una vez iniciada esta la deshidratación deseca, arruga e invagina los bordes del tejido alterando la anatomía normal.

Podemos verificar la profundidad de la vaporización con un hisopo húmedo.

La finalidad sería destruir el tejido desde 2-3 mms por fuera de la zona de transformación hasta un mínimo de 5 mms en profundidad, aumentando la profundidad de destrucción en el OCE hasta los 8-10 mms (zona de reflexión del cérvix), de modo que se garantice al máximo la inclusión de posibles criptas glandulares afectadas.

Es conveniente iniciarla en labio posterior para evitar que la hemorragia se deslice sobre el campo operatorio y obstaculice la visión.

El láser con spot de diámetro amplio (4 mms) debe moverse rápidamente para reducir al mínimo el daño térmico, de modo que mediante movimientos en distintas direcciones se consiga la máxima homogeneidad del cráter, evitando la formación de crestas.

Se calcula la profundidad de destrucción con una torunda, regleta o percibiendo el cese del burbujeo producido por el moco glandular al recibir el impacto del láser. (2-10)

En las lesiones exocervicales muy amplias, las zonas más periféricas suelen tener glándulas muy superficiales por lo que destrucciones de una profundidad de 3-4 mm, resultan suficientes y ayudan a preservar la morfología del

cuello uterino. Del mismo modo, si la lesión se extiende hacia los fondos de saco vaginales, la destrucción no debe ser mayor a 1-1.5 mms.

En el caso de sangrado durante el tratamiento se puede usar el mismo laser, disminuyendo su potencia o vaporizando zonas periféricas del vaso.

Una vez finalizado el tratamiento es muy útil la aplicación de solución de Monsel (pasta de subsulfato férrico) en la zona tratada, que sella los pequeños vasos y asegura una buena hemostasia.

La reparación del daño tisular suele producirse en 3-4 semanas. (3)

FIGURA 5

INDICACIONES DE VAPORIZACIÓN LASER EN TGI

- Excelente método de tratamiento
- Alto índice de curación
- Múltiples indicaciones
- Bajo índice de morbilidad
- Índice de curación semejante (90%)

• CONIZACIÓN LASER

La conización cervical es la escisión de una porción cónica del cérvix alrededor del canal endocervical, que incluya la zona de transformación.

El tratamiento escisional puede ser llevado a cabo con bisturí, láser o electrocirugía (LEEP o Lletz). No hay evidencia de que ninguna técnica sea mejor que las otras.

Hablando propiamente del láser, éste secciona el tejido, y por tanto se obtiene muestra para estudio anatomopatológico, que incluya la zona de transformación, la afectación endocervical y la posible extensión a criptas glandulares con sus márgenes correspondientes. (4)

Indicaciones:

- Lesión con extensión a canal endocervical
- CIN III
- Discrepancia entre citología, colposcopia y estudio anatomopatológico
- Sospecha de microinvasión
- Adenocarcinoma in situ de cérvix

Técnica:

Normalmente no se precisan puntos laterales hemostáticos. La técnica comienza delimitando la base del cono con una serie de disparos de laser a baja potencia, dejando un margen de tejido sano de 3 mms. Con una densidad de 12000 w/cm², y siempre bajo visión colposcópica, se realiza una incisión circular paralela al canal endocervical profundizando hasta alcanzar 7 mms.

Posteriormente, ayudados con una torunda introducida en endocervix o un garfio, se expone el estroma cervical haciendo incidir el haz de laser tangencial para aproximarnos progresivamente al canal endocervical.

La altura media del cono será de 18-20 mms, siempre teniendo en cuenta la localización de la lesión (endocervical o ambas juntas).

Para mejorar la hemostasia, se aconseja vaporizar el lecho del cono disminuyendo la intensidad del laser (el diámetro del spot de aumenta a 2 mms, con lo cual la densidad de potencia disminuye a 750-1250 w/cm2). (5)

disfunción sexual. Las complicaciones más frecuentes son el dolor y el sangrado.

Uso en condilomas vaginales o en lesiones tipo VAIN (HSIL vagina).

Se debe realizar con sedación o anestesia general, ya que es bastante doloroso, al contrario de lo que ocurre con el cervix, y con un equipo de colposcopio acoplado al laser.

Se aplicará una profundidad de 1.5 mms, con un margen de seguridad de 5 mms. Potencia de densidad 1130w/cm2

En pacientes menopáusicas es recomendable la aplicación previa de estrógenos.

Se pueden realizar dos tipos de técnicas:

- Tratamiento escisional con laser CO2: En lesiones uni- o multifocales poco extensas, en pacientes inmunodeprimidas por elevado riesgo de recidiva y retratamiento.

Tratamiento destructivo con laser CO2:

- en HSIL (vagina) totalmente visible, uni- o multifocal y sin riesgo de invasión oculta.
- Pacientes embarazadas con condilomas (LSIL vagina) susceptibles de ser tratados, especialmente porque el tamaño dificulte la salida a través del canal del parto.

Se realizaría en el IIIT, entre la semana 28 y 32. Así da tiempo a una buena cicatrización antes del parto, y permite además efectuar una segunda sesión si fuera necesario. (6)

FIGURA 6			
COMPARACION DE LAS TERAPIAS PARA TGI			
	CRIOTERAPIA	LÁSER CO2	LEEP
ÍNDICE DE CURACIÓN	90%	90%	90%
COSTE EQUIPO	+	++++	++
NIVEL DE HABILIDAD	+	+++	++
CONTROL AP	NO	CONIZACIÓN SI	SI
ANESTESIA	NO	NO/SI	SI
HIDRORREA	+++	+	+
ESTENOSIS	Más frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
LIMITACIÓN TOPOGRÁFICA	SI	NO	NO
HEMORRAGIA	-	-	+++

• VAGINA

La neoplasia vaginal intraepitelial (VAIN) es la presencia de atipia celular escamosa sin invasión en profundidad. La enfermedad es clasificada de acuerdo con la profundidad de la afectación epitelial: VAIN 1, 2 y 3, o con la terminología LAST, LSIL vagina y HSIL vagina.

Las opciones de tratamiento para la VAIN son la escisión, ablación, terapia tópica y radiación láser sobre las lesiones.

La elección del tratamiento depende de la salud general de la paciente, riesgos quirúrgicos, función sexual, presencia de lesiones multifocales y el descarte de lesiones invasivas, por supuesto.

Las lesiones VAIN 1 (LSIL vagina) son lesiones que normalmente regresan espontáneamente, son multifocales y recurren frecuentemente tras el tratamiento; por ello, normalmente no suelen tratarse salvo que sean sintomáticas. (2)

Uso del láser para la VAIN:

Aunque aproximadamente un tercio de las pacientes recurren tras el tratamiento, el procedimiento general es bien tolerado, cura satisfactoriamente y hay una mínima

• VULVA

La neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) es una lesión premaligna de la vulva, siendo la gran mayoría de las lesiones escamosas. No existe un protocolo de screening de lesiones premalignas ni de cáncer de vulva.

La VIN se clasifica en 2 categorías:

- VIN tipo usual: lesiones asociadas a HPV. Más frecuente en gente joven, y multicéntrico.
- VIN tipo diferenciado: asociado a lesiones cutáneas, tipo liquen escleroatrófico. Más frecuente en mujeres mayores, y con lesiones únicas.

El tratamiento quirúrgico es el tratamiento principal, aunque las terapias ablativas o farmacológicas son una opción. Lo principal en el tratamiento del VIN es prevenir el desarrollo de cáncer escamoso de vulva, y, en segundo lugar, pero no menos importante, preservar la función y anatomía normal de la vulva. (2)

Al igual que ocurre en la vaginal, las LSIL vulva no necesitan tratamiento a menos que sean sintomáticas o presenten condilomas que no pueden tratarse/no responden a otros tratamientos.

Para el tratamiento del HSIL vulva, el tratamiento escisional, ablativo y tópico es comparable en eficacia. La elección dependerá del riesgo de invasión, basado en la anatomía patológica, y los factores de riesgo, así como de la localización, extensión y síntomas.

Uso del láser para la VIN:

Igualmente que en la VAIN, uso en condilomas vaginales o en lesiones tipo VIN (HSIL vulva).

• CONDILOMAS (LSIL vulva)

Lesiones estables de gran tamaño sin crecimiento. No se debe usar para pequeñas extensiones.

Precisa anestesia porque es doloroso.

No actúa frente a actividad viral, ni reduce índice de recurrencias. (7)

• VIN (HSIL vulva)

Dentro de las opciones del tratamiento conservador/ablativo, se encuentra la VAPORIZACIÓN LASER.

Indicaciones:

En pacientes jóvenes, con lesiones HSIL (VIN tipo común) preferentemente localizadas en introito o zonas no pilosas, que engloben clitoris, uretra, ano o introito vaginal, una vez descartada invasión, especialmente en lesiones multifocales y extensas.

En mujeres con lesiones recurrentes se prefiere el uso de imiquimod para evitar múltiples procedimientos escisionales que distorsionen la anatomía y produzcan dificultad para el coito o dolor crónico. Esto es importante en mujeres con factores de riesgo para evitar enfermedad recurrente (fumadoras, inmunodepresión).

En áreas pilosas se prefieren otros tratamientos porque el láser destruye los folículos pilosos. (8)

Técnica:

Se debe realizar bajo visión colposcópica, habiendo realizado previamente múltiples biopsias para descartar invasión.

Hay que profundizar de forma similar al tratamiento escisional con un margen de seguridad de 3-5 mms alrededor de la lesión visible, y profundidad mínima de 3 mm en áreas pilosas, y 1 mm en no pilosas, llegando hasta la dermis reticular.

Hay que tener cuidado cuando se trabaja cerca del ano con láser. Habría que taparlo con algodón mojado para evitar estallidos.

Los tratamientos combinados (vaporización láser + escisión) se realizarán cuando haya lesiones muy extensas o multifocales, ya que en el 15-20 %, la VIN afecta simultáneamente a áreas pilosas y no pilosas. De esta manera, se realizaría escisión de áreas pilosas,

y vaporización láser de las zonas no pilosas. Con este método tendríamos la ventaja de que podemos tener material para estudio AP, y mejores resultados estéticos que con técnicas más radicales.

FIGURA 7

Ventajas vaporización láser vulva

- Excelente método de tratamiento
- Mínima cicatrización
- Posibilidad de realizar más de un tratamiento.

Desventajas vaporización láser vulva

- Equipo costoso
- Dolor muy intenso en el postoperatorio.

Tratamiento postquirúrgico:

Las curas pueden consistir en la aplicación de compresas impregnadas de DIPROGENTA® pomada (BETAMETASONA + gentamicina) cada 4 horas, durante los 7 primeros días, previo lavado de la zona cruenta con Betadine® diluido en agua, y medicación para el dolor (Paracetamol® 500 mg. cada cuatro horas) y un esteroide (Estilsona® -prednisolona, 15 gotas tres veces al día durante siete días), acompañado de Sulpiride 50 mg cada ocho horas, durante siete días, para conseguir reducir el estrés del paciente, creando una sedación suave.

4. COMPLICACIONES/EFFECTOS SECUNDARIOS DEL LÁSER

- Leucorrea hemática

- Hemorragia postoperatoria:

Es la complicación más frecuente del láser. Suele ocurrir generalmente en el transcurso de los primeros diez días. Es más frecuente en la conización que en la vaporización.

Suele solucionarse con hemostáticos tipo Monsel, taponamiento, o electrocoagulación. En menos del 1% se requiere hospitalización y práctica de suturas hemostáticas.

- Infección:

Prácticamente inexistente, probablemente por efecto esterilizador del láser, ausencia de necrosis y sellado de los vasos sanguíneos y linfáticos. No es necesaria administración de profilaxis antibiótica.

- Estenosis del canal endocervical:

Menos frecuente con el láser, pero puede ocurrir por excesivo daño térmico al usar densidades de potencia bajas o por la aplicación lenta del láser. Es más frecuente

en postmenopausicas y en conizaciones amplias y/o profundas. En estos casos, se aconseja administración pre y/o postoperatoria de estrógenos.

- Infertilidad: por insuficiencia cervical. Sin embargo, no hay un incremento significativo de pérdida de embarazos.
- Dolor en el postoperatorio, en el caso de la vulva y vagina. (9)

5. SEGUIMIENTO

Se deben abstener de baños o duchas vaginales, relaciones sexuales y empleo de tampones durante 3-4 semanas.

6. CONCLUSIONES

El láser es una herramienta muy válida para el tratamiento de las múltiples lesiones producidas por el virus del papiloma humano sobre el área genital, obteniendo excelentes resultados, con una morbilidad escasa.

BIBLIOGRAFIA

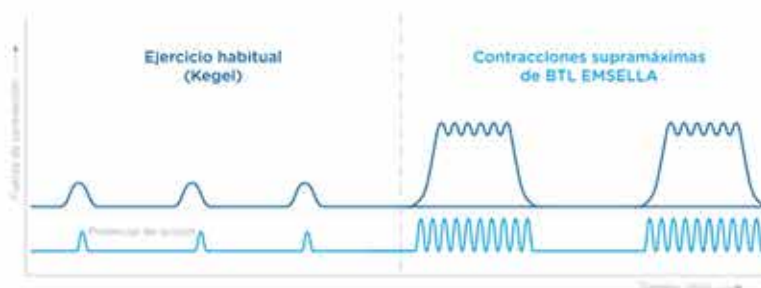
1. Manual sobre enfermedades de transmisión sexual en la mujer. Francisco R. Blanco Coronado. Ed 3MFarmaceutica. Año 2005
2. Neoplasia Cervical Intraepitelial. R. Comino Delgado. Año 1996. Ed Arke
3. Leep en el tracto genital inferior femenino. Guía práctica para su uso. Toziano. Castaño. Gori. Ed. Panamericana. Año 2012.
4. AEPCC Guías. Guía de Cribado del Cáncer de Útero en España. Año 2014.
5. Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia With CO2 Laser Vaporization and Excision Surgery. Lea Leufflen, MD, Pauline Baermann, Jr, MD. Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 17, Number 4, 2013, 446Y451
6. AEPCC Guías. Condilomas acuminados. Año 2015
7. AEPCC Guías. Neoplasia Vaginal Intraepitelial (VAIN). Año 2015
8. AEPCC Guías. Neoplasia Vulvar Intraepitelial (VIN). Año 2015
9. Enfermedades de la vulva, la vagina y la región anal. Nuevos enfoques preventivos, diagnósticos y terapéuticos en la era de la vacunación. Tatti. Fleider. Maldonado. Suzuki. Ed. Panamericana. Año 2013.
10. Revisiones UpToDate: cervical intraepithelial neoplasia, condiloma acuminata, vaginal intraepithelial neoplasia, vulvar intraepithelial neoplasia.

BTL EMSELLA™



CÉNTRESE AL MÁXIMOFOCUSED

La tecnología revolucionaria HIFEM® es una nueva categoría de tratamientos no invasivos para la incontinencia urinaria y la incomodidad íntima



BTL Group pf Companies. Todos los derechos reservados. BTL®, EMSELLA® y HIFEM® son marcas registradas en los Estados Unidos de América, la Unión Europea y otros países. Los productos, métodos de fabricación y uso pueden estar sujetos a una o varias patentes estadounidenses o extranjeras, o con solicitudes pendientes.

Estamos desarrollando nuevos estudios

Mail: estetica@btlnet.com. Teléfono: 661616255 / 629575335. CALLE LOECHES 62.8 28925 ALCORCON MADRID.

Revisión

La Telemedicina en España en la época de la postpandemia Covid-19

Telemedicine in Spain at the time of the post- pandemic Covid-19

Marcos Fernández M (1), Fernández Moya J.M (2), Cobián Sanchez F (3), Rodríguez de Alba M (4), De Lorenzo y Aparici O (5), De Lorenzo y Aparici R (6), Castela Boo JA (7), Palacios Gil S (8)

1 Coordinador Ginecología HM Hospitales.

2 Jefe de Servicio de ginecología y Obstetricia del Hospital Vithas pardo de Aravaca.

3 Director Clínica Cobián.

4 Directora Médico de Promede (Profesionales de la medicina y el derecho).

5,6 Despacho De Lorenzo Abogados.

7 CEO de SEOGA.

8 Instituto Palacios

RESUMEN

La Telemedicina, entendida como la asistencia médica a distancia, nos ha caído de golpe en nuestras consultas durante esta etapa de la vida que nos ha tocado vivir, con el confinamiento por la pandemia de Covid-19. Y es una herramienta de la relación médico-paciente que ha venido para quedarse.

Podríamos englobar dentro de la telemedicina, tanto las consultas telefónicas, como el acceso a través de video consulta.

Es evidente que no todos los actos médicos realizados en consulta pueden hacerse a través de esta herramienta, y que de ningún modo el acceso a la telemedicina podrá sustituir a la consulta médica presencial. Pero si es una herramienta de utilidad en determinados casos, como es el

seguimiento de pacientes con patología, crónica, las posibles modificaciones en los tratamientos, la resolución de dudas, el poder enviar recetas y sobre todo la comunicación de resultados de las pruebas realizadas.

Debemos poner en el centro de nuestra actividad médica al paciente y el favorecer la relación médico-paciente a través de esta plataforma nos permite tener en cuenta un valor importante para el paciente que es la gestión de su tiempo y por tanto accediendo a la demanda de los pacientes, no nos queda más remedio que recurrir al uso de esta nueva herramienta.

En el presente artículo, definiremos el termino de telemedicina, la contextualizaremos en la actualidad de nuestro país, repasaremos como cumplir con la legalidad vigente y el código deontológico durante el desarrollo de esta actividad, daremos pautas para ajustarnos a la Ley Artis, medidas para cumplir la LOPD y por último la estructura que necesitamos para desarrollarla.

CORRESPONDENCIA:

Manuel Marcos Fernández
Avenida Montepíncipe, 25.
Boadilla del Monte.
28262. Madrid
mmarcos@hmhospitales.com

Palabras Clave: Telemedicina, Videoconsulta, consulta telefónica, TIC, salud digital.

ABSTRACT

Telemedicine, understood as remote medical assistance, has suddenly fallen in our consultations during this stage of life that we have had to live, with the confinement of

the Covid-19 pandemic. And it is a tool of the doctor-patient relationship that is here to stay.

We could include telemedicine, both telephone consultations and access through video consultation.

It is evident that not all medical acts performed in consultation can be done through this tool, and that in no way access to telemedicine can substitute for face-to-face medical consultation. But if it is a useful tool in certain cases, such as the monitoring of patients with chronic pathology, possible modifications in treatments, the resolution of doubts, being able to send prescriptions and, above all, the communication of the results of the tests carried out.

We must put the patient at the center of our medical activity and favoring the doctor-patient relationship through this platform allows us to take into account an important value for the patient that is the management of their time and therefore accessing the demand for patients, we have no choice but to resort to using this new tool.

In this article, we will define the term of telemedicine, we will contextualize it in our country today, we will review how to comply with current legislation and the deontological code during the development of this activity, we will give guidelines to comply with the Artis Law, measures to comply the LOPD and finally the structure we need to develop it.

Key Words: Telemedicine, Video consultation, telephone consultation, ICT, digital health, e-

LA TELEMEDICINA EN EL MOMENTO ACTUAL. NUESTRA EXPERIENCIA

Que la telemedicina ha llegado a nuestra práctica diaria para quedarse, es un hecho incuestionable. La aparición del Covid 19 ha motivado que la necesidad de implantar esta herramienta sea urgente, frente a la demanda de nuestros pacientes y que, para muchos de ellos, supone una condición imprescindible para “acudir”, de nuevo, a las consultas de sus médicos.

La telemedicina, término acuñado en los años 70 y que literalmente significa “curar a distancia”, ha dejado, en los tiempos que vivimos, de ser una quimera para pasar a ser una necesidad perentoria en una consulta de medicina privada moderna.

La OMS define la telemedicina como “*la prestación de servicios de la salud, en los que la distancia es un factor determinante, por parte de profesionales sanitarios a través de la utilización de tecnologías de la información y la comunicación (TICs) para el intercambio de información válida para el diagnóstico, el tratamiento,*

la prevención de enfermedades, la investigación y la evaluación y formación continuada de profesionales sanitarios, todo ello con el objetivo final de mejorar la salud de la población y de las comunidades”.¹

Su evolución desde los años 70, ha sido incesante. Muestra de ello es el informe publicado por la OMS, en 2010, que fue completado por 114 países, en el cual se ponía de manifiesto que el 30% de ellos tenían agencias para el desarrollo de la telemedicina, el 50% tenía instituciones científicas implicadas en su desarrollo y el 20% ya evaluaban o revisaban su uso².

La telemedicina supone la utilización Tecnologías de la Información y la Comunicación (TICs). Estas se definen como “el conjunto de tecnologías que permiten la adquisición, producción, almacenamiento, tratamiento,

comunicación, registro y presentación de informaciones, en forma de voz, imágenes y datos, contenidas en señales de naturaleza acústica, óptica o electromagnética³.

La introducción de las TICs en nuestras vidas ha supuesto un cambio radical en la forma de comunicarnos entre nosotros y con nuestro ámbito social. Su tecnología base es la electrónica que soporta el desarrollo de las telecomunicaciones, la informática y los sistemas audiovisuales. Permiten interactuar a usuarios muy alejados entre sí, de una forma instantánea, en tiempo real. La interconexión y la diversidad de tecnologías de imagen y sonido permite que dialoguen, se vean y puedan compartir imágenes y textos relevantes para su comunicación⁴.

La telemedicina, para ser eficiente, precisa de distintas tecnologías de la información y comunicación (TICs) que tanto el médico como el paciente deben de tener a su alcance. Este tipo de consulta debe tener una identidad digital en la que el médico tenga perfectamente identificado al paciente, figurando sus datos personales, su historial médico, pruebas realizadas y tratamientos prescritos⁵.

Para llevar a cabo una consulta de telemedicina serán útiles las siguientes Tecnologías de la Información y la Comunicación (TICs)(6,7):

1- TICS para el registro de la actividad

Es imprescindible tener una Historia Clínica Electrónica (Electronic Health Record) que le permita al facultativo consultar de forma ágil y sencilla toda la información que precise para llevar a cabo la entrevista con el paciente. Esta debe estar ordenada y ser completa para que la visite sea fluida, pues la falta de información relevante o el desorden de ésta pueden enlentecer considerablemente la consulta, además de generar frustración e inseguridad en el paciente. Se realizan en el ordenador y son elaboradas por todo el personal sanitario y están controladas

por los médicos. Algunas historias clínicas electrónicas pueden recibir información de los pacientes si están conectada a

dispositivos electrónicos, p.ej. básculas o relojes inteligentes, que pueden ser de gran ayuda para el médico

Actualmente, la gran demanda por parte de los pacientes del empoderamiento de la información de salud, proceso mediante el cual las personas adquieren un mayor control sobre las decisiones y acciones que afectan a su salud, cada vez son más populares los Registros Personales de Salud (Personal Health Record) que también podrían utilizarse en telemedicina. Éstos son generados por médicos, pacientes hospitalares, farmacias y otras fuentes, pero a diferencia con la Historia Clínica Electrónica, está controlado por los pacientes que la guardará y utilizará como crea conveniente.

2- TICS que permitan intercambio de información

La telemedicina necesitará plataformas para que los médicos puedan enviarles información relevante a los pacientes. P.ej. páginas web, blogs o APP informativas sobre recomendaciones de alimentación en el embarazo.

También será necesario disponer de una plataforma bidireccional entre el médico y el paciente a través de las cuales se puedan intercambiar informes, resultados de pruebas, recetas, etc.

3- TICS que permiten verse: Video-consulta

La infraestructura necesaria para realizar una video-consulta puede parecer algo complicada de implementar en una clínica, pero en realidad no lo es. Solamente es necesario disponer de una cámara, acceso a una plataforma de videoconferencia y a internet para que los pacientes puedan explicar sus síntomas y sus preocupaciones al médico que podrá verlos, resolverles dudas sencillas y hacerles recomendaciones.

Todo este intercambio de información ha generado problemas de seguridad y privacidad que nos obliga, por una parte, a utilizar canales de comunicación seguros, que las comunicaciones sean cifradas para que no puedan ser

interceptadas por terceros, y por otra, a preservar la privacidad de nuestros pacientes utilizando estrictos controles de identificación y obteniendo su consentimiento para intercambiar información

Por otro lado, y no por ello menos importante, hemos de tener en cuenta la parte financiera para el despliegue de esta tecnología. Como tecnología puntera que es, necesita de una inversión inicial para su implantación y un presupuesto para su mantenimiento posterior, pues es imprescindible mantenerla actualizada tanto desde el punto de vista tecnológico como el de la seguridad.

Teniendo en cuenta que el beneficio de la telemedicina es interesante para todas las partes implicadas (hospitales, clínicas, médicos, pacientes, aseguradoras) es imprescindible que todas las partes lleguen a un consenso en el que se establezcan protocolos de actuación y se estudien las distintas modalidades de financiación. Cuanto más tardemos en subirnos al carro de la transformación digital que estamos viviendo en todos los sectores de la sociedad, menor será el valor que aportamos como profesionales en detrimento de la salud de nuestros pacientes.

Revisiones recientes de su estado de desarrollo han estado poniendo de manifiesto su evolución. Sin embargo, a día de hoy existen dificultades que debemos de subsanar para poder implementarla en nuestra práctica habitual. En la siguiente tabla tratamos de valorar las condiciones favorables y desfavorables en el momento antes del desarrollo de la pandemia.⁸

Sin embargo, como ya hemos señalado, la crisis sanitaria generada por el covid 19, debido al confinamiento, ha supuesto un cambio total, no en el enfoque de las ventajas y desventajas antes señaladas, si no en los tiempos de ejecución y de implantación de unas, y en el de la resolución de las otras, con el objetivo de hacer de la telemedicina un instrumento clave para hacer una sanidad más sostenible

Son muchos los ejemplos que encontramos de este nuevo escenario. Las consultas de telemedicina se han incrementado un 153% en España desde que se ha decretado el estado de alarma. La mayoría de estas consultas son de salud general y dudas sobre el coronavirus, aunque también destaca el incremento en otras especialidades como pediatría, dermatología, ginecología y psicología.⁹

Por comunidades autónomas, las que más han utilizado esta herramienta han sido Madrid, Cataluña, Andalucía y Valencia. Sin embargo, en las que más han

aumentado de forma porcentual en comparación con el mes anterior a la crisis, que eran más escasas, han sido Cantabria con un 390% más de atenciones, La Rioja con 300%, Baleares con 208% y Galicia con un aumento del 202%.⁴

El tiempo, uno de los recursos más escasos tanto de los profesionales como los pacientes, junto con cambio de conductas que antes se consideraban aceptables y que ahora se ponen en duda (¿por qué necesito una cita para que me informen de un resultado normal? ¿no me lo pueden enviar por correo electrónico o Whatsapp?), hacen que cada vez la demanda de este servicio sea mayor. La telemedicina puede ayudar a gestionar mejor las citas que no requieran la presencia física del paciente, evitándoles así desplazamientos largos, esperas tediosas y contactos innecesarios, especialmente en tiempos de pandemias como el actual. Al profesional, también le puede aliviar

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Pacientes	
Reducción de las desigualdades por accesibilidad	Privacidad y confidencialidad médico - paciente
Diagnósticos y tratamientos más rápidos	Implicaciones ético - legales
Facilita la continuidad	Seguridad en el manejo de los datos
Evitar traslados	
Aumento de internet y nuevas tecnologías	Menor accesibilidad a poblaciones más desfavorecidas
Disminuir la limitación temporo-espacial a los servicios	
Nuevos modelos de relación	
Mayor participación en el proceso de salud	
Profesionales	
Mejor manejo de la incertidumbre en entornos más aislados	Responsabilidad profesional susceptible de difuminarse
Más elementos de juicio para las decisiones	Falta de formación en el uso de nuevas tecnologías
Mayor acceso del médico de familia a especialistas	Falta de disponibilidad tecnológica
Evitar desplazamientos a otro nivel asistencial	Mala adaptación de las tecnologías disponibles
Nuevas posibilidades de relación	Normalización de rutinas de trabajo y procesos
Mayor satisfacción de usuario	Cambios en el modelo de relación con el paciente y en la toma de decisiones
Acceso a la educación médica	
Acceso a información/ educación más rápida y barata	Sin reconocimiento y puede incrementar la carga de trabajo asistencial
Percepción de la utilidad de proyectos ya implementados	
Disminución de la necesidad de recursos	
Ahorro de tiempo en algunos proyectos	
Su desarrollo puede potenciar otras aplicaciones de nuestra práctica diaria como la historia informatizada	
Centros	
Reducción de la pérdida de exámenes	Requiere recursos específicos
Diagnósticos y tratamientos más rápidos y precisos	Cambio cultural en las áreas de gestión
Mejor comunicación entre distintos servicios	Cambios en la cultura de trabajo de los profesionales
Reducción en gastos de transporte	Falta de formación en los gestores
Imagen de innovación	
Utilización más eficaz de los equipos	
Ampliación de servicios	Resistencia por parte de los gestores
Limitación de recursos materiales y humanos	Dificultad para obtener beneficios a corto plazo
Sistemas	
Mejor utilización de los recursos	Falta de infraestructuras
Análisis estadísticos y científicos más precisos	Alto coste tecnológico y de implantación
Mejora en la gestión de la salud	Cambio cultural en un sector de la población
Transparencia del sistema	Falta de demanda percibida
Imagen de innovación	Falta de interoperabilidad entre autonomías
Enseñanza pre y postgrado	Escasa financiación específica

Desarrollo internacional	Diagnóstico limitado a una parte de la población
Mercado de las telecomunicaciones	Poca claridad en prioridades de salud
Desarrollo de TIC y electromedicina	Proveedores externos pueden no priorizar con los mismos criterios

el trabajo diario y reducirle costes. La telemedicina permite, además, que los servicios de la clínica puedan llegar a públicos antes impensables, aumentando así el volumen de negocio.

Una reflexión interesante sería que, dadas las condiciones de respetar la distancia de seguridad en salas de espera y los intervalos entre paciente y paciente en las citaciones presenciales que nos impone la “nueva” normalidad, la telemedicina puede ser una herramienta muy valiosa para mantener los niveles de atención a pacientes en consultas externas que teníamos antes de la irrupción del Covid 19.

La Telemedicina aporta a la relación médico-paciente las siguientes ventajas:

- ✓ La telemedicina evita desplazamientos innecesarios y colapsos de los centros sanitarios, proporcionando comodidad al paciente y ahorro al centro sanitario.
- ✓ Disponibilidad de sanitarios en áreas rurales y servicios de urgencias.
- ✓ Mejora la calidad de diagnóstico y el tiempo de respuesta. Reduce las listas de espera.
- ✓ Reduce costes y mejora la productividad.
- ✓ Mejora la capacidad de elección de profesionales.
- ✓ Buena solución para alguno de los retos de la medicina actual (envejecimiento, enfermos crónicos, zonas poco pobladas con dificultades de acceso a la asistencia médica).

PERICIA MÉDICA Y TELEMEDICINA

La prueba pericial se considera el eje fundamental de la actividad probatoria que se desarrolla en los procedimientos de responsabilidad sanitaria¹⁰.

El perito médico es un experto en la valoración de una actuación médica concreta, sobre cuya corrección según la Lex Artis existe una controversia que se dirime -o puede dirimirse- en el ámbito judicial. A él recurren tanto los abogados que demandan en nombre del supuesto perjudicado como los que defienden al profesional que supuestamente ha incurrido en malpraxis, los jueces que han de dictar sentencia sobre el caso y las compañías aseguradoras que cubren económicamente la indemnización que, en su caso, deberían abonar los profesionales implicados a las personas receptoras del daño derivado de su actuación¹¹.

En el informe pericial se analizan fundamentalmente tres cuestiones: el cumplimiento de la *lex artis ad hoc*, la existencia de daño y la relación causal entre ambos.

La Lex Artis, o conjunto de normas que rigen la actuación médica, debe considerarse siempre en el momento y en la situación que constituye el entorno del acto médico analizado “ad hoc”. Esto significa que, para considerar una actuación médica como correcta (normopraxis) o como incorrecta (malpraxis) debe analizarse en su momento y en su contexto, es decir con los conocimientos, los datos y los medios de los que disponía el profesional cuando actuó (“ex ante”) y no con los conocimientos nuevos de la ciencia, ni con los datos surgidos en la evolución posterior del proceso, ni con medios que hubieran podido aplicarse si hubieran estado al alcance del médico cuya actuación se pretende valorar (“ex post”).

En relación a la telemedicina, no disponemos todavía de casos suficientes de cara a analizar sus posibles puntos débiles desde el punto de vista pericial puesto que como ya se ha expuesto aun siendo una práctica aceptada en la asistencia médica hasta ahora se limitaba a consultas puntuales o complementarias a la atención presencial del médico, no habiendo sido objeto de reclamaciones en un número significativo.

En las circunstancias actuales, con la llegada de la pandemia de COVID-19, el contexto cambia y la telemedicina ha sido necesaria en muchos casos para poder atender a determinados pacientes teniendo en cuenta las restricciones derivadas de ésta¹².

En este sentido- y tal y como ya se ha indicado- en primer lugar, habría que delimitar la naturaleza de tales consultas que entendemos en ningún caso sustituyen a las tradicionales -cara a cara- sino que más bien complementan y potencialmente amplían la calidad y eficiencia de las mismas.

Por ello las entendemos limitadas principalmente a consultas de control o seguimiento de pacientes crónicos (diabetes, hipertensión...) o con un proceso asistencial abierto (gestaciones en curso, ajustes de medicación) consiguiendo mantener de este modo la continuidad asistencial, acompañando al paciente en su proceso, transmitiéndole

seguridad, y ofreciendo pautas y consejos, así como la posibilidad de derivación en cualquier momento.

Para ello, el paciente habrá de ser conocedor de las limitaciones de dicha e-consulta y consentir expresamente su celebración. El profesional médico, por otro lado, debería ser preferiblemente conocedor del proceso asistencial en primera persona y en su defecto disponer de la historia clínica del paciente estando obligado a recoger en ésta el contenido de la consulta realizada.

Conviene recordar que la historia clínica es la fuente documental clínico- asistencial principal, de carácter objetivo, de cara a una prueba pericial y que por tanto deberán figurar en ella todos los datos que conciernen a la entrevista mantenida del mismo modo que si ésta se hubiera celebrado presencialmente. Será por tanto esencial que se recoja el motivo de consulta, los antecedentes de interés, una anamnesis reglada, un diagnóstico de presunción y las pautas y consejos terapéuticos ofrecidos, así como el plan de seguimiento posterior en caso de necesitarse.

Es el documento más adecuado para evidenciar una posible negligencia sanitaria, pero también constituye el mejor medio de defensa para que el médico pueda demostrar la inexactitud de las bases de la acusación contra el presentada, permitiendo, en su caso, desvirtuar los argumentos incriminatorios que se presenten en una denuncia o en una imputación contra el profesional de la Medicina. Es el documento más importante y la prueba capital que se puede aportar a un juicio de responsabilidad médica, ya que constituye un documento médico legal con implicaciones jurídicas.

En caso contrario, y si la intención de la consulta virtual fuera realizar una primera consulta con intención de diagnóstico, entendemos necesario aclarar que, salvo casos concretos en los que una parte tan importante de la asistencia médica como es la exploración clínica no pueda efectuarse, no podrá concluirse más allá de una presunción u orientación diagnóstica que habrá de ser confirmada presencialmente siendo por tanto necesaria una derivación al centro asistencial que corresponda para estudio.

Podrían exceptuarse aquellas consultas relacionadas con procesos dermatológicos, radiológicos o aquellas cuyo análisis pudiera ser realizado con el soporte de imagen correspondiente en los que -si bien el diagnóstico se entiende posible- se podría entender más que prudente completar el proceso asistencial presencialmente según el caso.

En resumen, al igual que en cualquier proceso asistencial tradicional (presencial), y desde el punto de vista pericial será la Historia Clínica la que determine si en función de las características del caso: antecedentes, tipo de proceso asistencial, características de la e-consulta (telefónica, videoconsulta, soporte de datos complementarios, etc..) y toma de decisiones, ésta se ajustó a la *lex artis ad hoc* o no.

PANDEMIA, TELEMEDICINA Y RESPONSABILIDAD PROFESIONAL MÉDICA

La Asociación Médica Mundial define la telemedicina como *“el ejercicio de la medicina a distancia, cuyas intervenciones, diagnósticos, decisiones terapéuticas y recomendaciones de tratamientos subsiguientes están basadas en datos de los pacientes, documentos y otra información transmitida a través de sistemas de comunicación”*¹³.

En esta línea es el Derecho Comunitario el que regula aquellas cuestiones que suscitaban mayor preocupación, por su dimensión transfronteriza, como son el tratamiento de datos de salud, el lugar de prestación del servicio o la jurisdicción competente en posibles litigios derivados de la asistencia.

La telemedicina, al tratarse de un servicio de asistencia sanitaria, se encuentra en el ámbito de aplicación del Tratado de Funcionamiento de la Unión Europea (en adelante TFUE), existiendo una prohibición de establecer restricciones a su libre prestación.

Igualmente, y siempre y cuando el mismo cumpla con los siguientes parámetros: remunerado, prestado a distancia, por medios electrónicos y a petición del usuario; también se entenderá como servicio de la Sociedad de la Información, que, a su vez, encuentra su regulación en la Directiva 2000/31/EC.

Por último, la Directiva 2011/24/UE, relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia transfronteriza, se refiere expresamente a la telemedicina en su artículo 3. D), estableciendo que la asistencia sanitaria por telemedicina se considerará prestada por el Estado miembro donde esté establecido el prestador, y el artículo 7.7 de la citada Directiva, equipará la telemedicina a la asistencia sanitaria convencional en lo que respecta a las condiciones, criterios de admisibilidad y trámites administrativos para obtener el reembolso de gastos.

En España, no existe regulación específica para la prestación de asistencia sanitaria a distancia.

Ahora, con la llegada de la pandemia de COVID-19, la asistencia médica tradicional se ha visto modificada en cuanto a la necesidad de empezar a atender consultas virtuales o de hacer tipos de teleasistencia relacionadas o no con el COVID-19, para cumplir con las restricciones actuales, secundarias a la crisis de salud pública y estado de alarma.

La telemedicina ya venía siendo una práctica aceptada en la asistencia médica, no obstante, en las circunstancias actuales, parece que en el futuro va a adquirir mayor protagonismo, instalándose como habitual para muchas especialidades.

Como hemos dicho, como la legislación española no regula de forma específica la prestación de asistencia sanitaria a distancia, se deberá respetar lo dispuesto de forma general en las normas que regulan el ejercicio profesional de la medicina, esto es, los principios básicos de la relación médico-paciente y los derechos de autonomía, información y confidencialidad de los pacientes.

Empezamos con la Ley 44/2003, de Ordenación de las Profesiones Sanitarias (en adelante LOPS) y su artículo 4.7, en donde se establece como principio general que *“el ejercicio de las profesiones sanitarias se llevará a cabo con plena autonomía técnica y científica, sin más limitaciones que las establecidas en la ley y por los demás principios y valores contenidos en el ordenamiento jurídico y deontológico”*.

La primera conclusión a la que llegamos es que, al no estar regulada ni prohibida por ley, el médico podrá optar por la telemedicina si lo considera técnica y científicamente adecuado, pero siempre con la debida sujeción a los principios y limitaciones contenidos en el ordenamiento deontológico.

En ese sentido, es en el ordenamiento deontológico donde encontramos las limitaciones en cuanto al uso de la Telemedicina en España, concretamente el apartado tercero, del artículo 26 del actual Código de Deontología Médica¹⁴ establece que *“el ejercicio clínico de la medicina mediante consultas exclusivamente por carta, teléfono, radio, prensa o internet, es contrario a las normas deontológicas. La actuación correcta implica ineludiblemente el contacto personal y directo entre el médico y el paciente”*.

No obstante, el apartado cuarto de ese mismo artículo 26 establece que *“es éticamente aceptable, en caso de una segunda opinión y de revisiones médicas, el uso del correo electrónico u otros medios de comunicación no presencial*

y de la telemedicina, siempre que sea clara la identificación mutua y se asegure la intimidad”.

Continúa, el apartado quinto del artículo 26 indicando que *“los sistemas de orientación de pacientes, mediante consulta telefónica o telemedicina, son acordes a la deontología médica cuando se usan exclusivamente como una ayuda en la toma de decisiones”*.

Segunda conclusión alcanzada: el ejercicio clínico de la medicina por medios electrónicos es contrario a las normas deontológicas y solo es éticamente aceptable en caso de una segunda opinión y de revisiones médicas o como una ayuda en la toma de decisiones.

Debemos recordar que la responsabilidad deontológica es la que deriva del incumplimiento de las normas deontológicas y de organización interna de los Colegios Profesionales. El incumplimiento de alguna de las normas del Código de Deontología Médica supone incurrir en falta disciplinaria tipificada en los Estatutos Generales de la Organización Médica Colegial, cuya corrección se hará a través del procedimiento normativo en ellos establecido.

En cualquier caso, dada la situación excepcional de emergencia sanitaria, hay dos documentos publicados recientemente que por su importancia citamos.

Con fecha 20 de abril del 2020, el Consejo General de Colegio de Médicos de Cataluña (CCMC) publica el documento de *“Consideraciones deontológicas en relación con la información, consentimiento y consulta virtual durante la pandemia COVID-19”*.

Con fecha 12 de mayo del 2020 la Comisión de Deontología y Derecho Médico del CGCOM publicó un documento titulado *“E-consulta en la Deontología Médica”*.

Las conclusiones que en la actualidad se pueden extraer a la luz de los citados documentos son, resumidamente, las siguientes:

1. Le E-consulta o la asistencia médica ofrecida mediante las nuevas tecnologías o sistemas de comunicación se concibe como un verdadero acto médico que completa la atención presencial del médico.
2. En determinadas circunstancias, como la actual pandemia de COVID-19, la e-consulta puede sustituir y otras veces completar el acto médico presencial porque este no sea posible, aconsejable o porque la ponderación del beneficio/riesgo para el paciente así lo sugiera. En cualquier caso, en situación de normalidad, la opción de usar la e-consulta deberá ser consensuada con el paciente.
3. En cuanto a la introducción de los nuevos modelos

de consulta en la gestión médica y telemedicina, se deberán desarrollar medidas necesarias para la instauración de sistemas médicos telemáticos que aseguren la privacidad de la comunicación y establecer marcos adecuados de colaboración entre todos los profesionales del centro y/o servicio.

4. El uso de medios telemáticos es conforme a la Deontología Médica, siempre que haya voluntad y consentimiento del paciente, familiar responsable o tutor legal del que debe quedar constancia en la historia clínica.
5. Siempre ha de ser clara y fehaciente la identificación de quienes intervienen en la comunicación.
6. El médico debe tener conocimiento directo de la historia clínica del paciente o bien acceso a la misma en el momento de la atención médica. Se debe hacer constar por escrito en la historia clínica el medio de teleasistencia por el que se ha realizado la consulta, así como el tratamiento médico pautado y recomendaciones dadas.

Como conclusión, se puede informar que en el uso de los sistemas de telecomunicación (telemedicina, internet, redes informáticas, telefonía móvil u otros medios telemáticos) rigen los preceptos deontológicos establecidos en el

Código de Deontología acerca de la relación médico-paciente, la defensa de los derechos y la seguridad del paciente

SOCIEDAD DIGITAL

El contexto actual de pandemia global y el pretexto de confinamiento obligatorio que está sufriendo la ciudadanía mundial, hace necesaria la urgente implantación de las nuevas tecnologías en nuestra forma de interactuar, mecanismos de comunicación electrónica que faciliten la comunicación entre las partes, mientras se respeta el distanciamiento.

El cambio en la sociedad debe ser profundo, debiéndose realizar de forma permanente y de forma generalizada, no solamente en el contexto Covid-19. Esta situación nos debe servir como oportunidad de mejora, puesto que “digitalizarse” supone importantes beneficios para la sociedad española.

En el sector sanitario y respecto de la telemedicina, entendida esta como el ejercicio de la medicina a distancia, abarca una amplia variedad de servicios tales como la teleradiología, telepatología, teledermatología, teleconsulta, televigilancia, telecirugía y teleoftalmología.

Por ejemplo, la televigilancia mejora la calidad de vida de los enfermos crónicos y reduce las estancias en los hospitales. Los servicios como la teleradiología y la teleconsulta pueden contribuir a acortar las listas de espera,

optimizar el uso de los recursos y posibilitar mejoras de la productividad.

Es innegable que la telemedicina permite mejorar el acceso a la atención médica especializada en zonas donde no hay suficientes especialistas o existen dificultades de acceso. No es un nuevo acto médico y no intenta reemplazar a los métodos tradicionales de prestación de asistencia sanitaria como por ejemplo las consultas presenciales. Representa una manera novedosa de facilitar servicios de asistencia sanitaria que complementan y potencialmente amplían la calidad y eficiencia de los métodos tradicionales tal y como ha sido reconocido en la Directiva 2011/24/UE, sobre derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza.

Ahora bien, la telemedicina implica la transmisión de datos e información médica a través de texto, sonido, imágenes u otras formas necesarias para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y la vigilancia del paciente y en este sentido cobran especial importancia las reglas éticas y profesionales relativas a la prestación de este tipo de servicios y en lo que a nosotros nos concierne en el presente apartado, respecto del cumplimiento de la normativa de protección de datos.

TELEMEDICINA Y EL TRATAMIENTO DE DATOS DE ESPECIAL SENSIBILIDAD

Tal y como hemos adelantado, con el uso de la telemedicina existe un tratamiento de datos personales de salud que deben ser estructurados, conservados y transmitidos con plenas garantías de cumplimiento de la normativa sobre protección de datos, esto es, el Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (en adelante, RGPD), así como la normativa nacional actual, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD).

Los datos sanitarios son considerados una categoría especial de datos y con carácter general su tratamiento se encuentra prohibido, salvo que pueda justificarse el tratamiento en alguna de las condiciones expuestas en la norma (por ejemplo, tratar datos para fines de asistencia sanitaria, diagnóstico médico, por razones de interés público en el ámbito de la salud pública o asistencia sanitaria, o para fines de archivo en interés público en investigaciones científicas, históricas o estadísticas).

Información que debe proporcionarse al paciente antes de tratar datos derivados de la telemedicina

La información debe ser más clara y detallada en base a finalidades concretas y diferenciadas (con fines de te-

leasistencia, televigilancia o seguimiento de enfermos crónicos a distancia, etc.). En todo caso debe informarse sobre¹⁵,

1. La identidad del médico, centro sanitario responsable del tratamiento.
2. La base jurídica o legitimación para el tratamiento de datos, detallados en el artículo 6 del RGPD (consentimiento, obligación legal, relación contractual, misión en interés público, etc.).
3. El plazo o los criterios de conservación de la información proporcionada que deberá respetar los plazos de conservación marcados en la normativa sanitaria y, en todo caso, mientras no prescriban las acciones legales derivadas de la finalidad y del tratamiento.
4. Las posibles cesiones de datos personales, indicando los cesionarios y la finalidad de la cesión.
5. La previsión de transferencias internacionales de datos (fuera del territorio de la Unión Europea).
6. La existencia de decisiones automatizadas o elaboración de perfiles (nuevas tecnologías aplicadas para evaluar y analizar aspectos personales de una persona física, como puede ser su salud, preferencias o intereses personales. Dicho análisis y evaluación debe producir efectos jurídicos en él o le debe afectar significativamente de modo similar.
7. La posibilidad de ejercitar los derechos en protección de datos, así como el lugar donde solicitarlos.
8. Los datos de contacto del Delegado de Protección de Datos.

Para que la información sea más clara, se puede informar por capas, tal y como habilita la LOPDGDD (art.11):

1ª Capa	2ª capa
Identidad responsable. Finalidad del tratamiento. La posibilidad de ejercer los derechos.	Información adicional.

El consentimiento del titular de los datos

Aunque el consentimiento no es una base de legitimación necesaria para el uso de datos personales con finalidades estrictamente sanitarias (Guía de pacientes y usuarios de la Sanidad AEPD de noviembre de 2019), de estas finalidades pueden existir otras accesorias que sí lo precisen (por ejemplo, con fines comerciales). En consecuencia, el consentimiento debe ser:

1. Explicito (no cabe el consentimiento tácito, por inacción, casillas marcadas o en sentido negativo).
2. Se deberá probar en todo momento que se informó

adecuadamente y se obtuvo el consentimiento en sentido afirmativo.

3. El RGPD y la LOPDGDD establece la mayoría de edad para consentir y ejercitar derechos en 14 años.

Resulta importante revisar el clausulado y los consentimientos ya obtenidos, determinando la necesidad o no de recopilarlos nuevamente en base a los nuevos principios de transparencia e información.

Proveedores Digitales

Por lo general, el médico/centro sanitario suele tener respaldo tecnológico con un proveedor que trata datos personales por cuenta de éste (por ejemplo, empresa informática que le gestiona la conexión, el alojamiento o la citación online).

Con la normativa actual se debe escoger un proveedor que ofrezca garantías suficientes de cumplimiento con el RGPD y la LOPDGG, debiendo demostrar que ofrece garantías suficientes. La normativa admite el tener certificados de protección de datos o adherirse a códigos de conducta.

Asimismo, deberán firmarse acuerdos de protección de datos con las instrucciones mínimas en el tratamiento de datos personales. Estos acuerdos

deben contener, al menos el objeto, la duración, la naturaleza y finalidad del tratamiento, el tipo de datos personales, los titulares de los datos y las obligaciones y derechos del responsable).

Responsabilidad Proactiva

Los médicos/centros sanitarios deben implicarse y ser parte activa en la implantación de un proyecto de seguridad en cuanto al uso de la telemedicina ya que tienen que demostrar en todo momento la debida diligencia en el cumplimiento del RGPD. Esta responsabilidad se traduce en nuevas actuaciones a realizar^{16,17},

A. Brechas de Seguridad. Se entiende por violación de seguridad “...la destrucción, pérdida o alteración accidental o ilícita de datos personales..., o la comunicación o acceso no autorizados a dichos datos”.

- ✓ En estos casos, el responsable está obligado a registrar la incidencia, incluyendo los hechos relacionados con ella, sus efectos y las medidas correctivas adoptadas. Asimismo, debe evaluarse la gravedad y riesgo de la incidencia.
- ✓ Notificarla, en su caso a la autoridad de control competente (AEPD), a más tardar 72 horas desde que se haya tenido constancia de la incidencia.
- ✓ Esta obligación recae también sobre el encargado del tratamiento que tenga constancia de la violación de seguridad. Éste deberá notificar al responsable a la mayor brevedad.

- ✓ Si la violación entraña un alto riesgo para los derechos y libertades fundamentales de los afectados, se les deberá comunicar en un lenguaje claro y sencillo lo acontecido describiendo las medidas adoptadas para corregir, o al menos mitigar sus efectos.

B. Registro de Actividades del Tratamiento. Deberá incluirse en el Registro de Actividades del Tratamiento (RAT) del médico/centro sanitario un tratamiento relativo a la telemedicina.

Este registro debe contener los datos de contacto del responsable y personas o entidades vinculadas al tratamiento, los fines del tratamiento, descripción de las categorías de datos y colectivos, los destinatarios de datos, haciendo mención expresa al envío de información fuera de la Unión Europea, los plazos previstos para su conservación y posterior supresión, así como una descripción técnica de medidas de seguridad aplicadas.

C. Análisis de Riesgos. Deberán analizarse los riesgos inherentes al tratamiento de datos derivado de la telemedicina tomando como referencia el tipo de tratamiento a realizar, la categoría de datos (de contacto, sanitarios, etc.), el número de interesados, la variedad y cantidad de datos y, en función del resultado obtenido del análisis, aplicar medidas de seguridad, en un momento anterior al tratamiento de datos y durante la recogida, conservación, transmisión y posterior destrucción.

D. Aplicación de medidas de seguridad. Teniendo en cuenta que la telemedicina supone la transmisión de datos confidenciales con la aplicación de medios tecnológicos, debe Implementarse medidas de seguridad antes, durante y después del tratamiento de datos, siempre acordes a las necesidades y posibilidades del médico/centro sanitario.

E. Evaluación de Impacto. Tras el análisis de riesgos, si existen procedimientos que entrañan un alto riesgo para los derechos y libertades de los interesados, deberá realizarse una evaluación de impacto en la protección de datos (EIPD). Deberá estarse a los supuestos tasados por los organismos pertinentes para valorar si estamos obligados o no a realizar una EIPD (la aplicación de nuevas tecnologías o el tratamiento a gran escala de datos sanitarios son supuestos de elaboración de una EIPD).

F. Consulta previa. Cuando de la EIPD se extrae que sigue entrañando un alto riesgo para los interesados, deberá consultarse a la Autoridad de Control que puede asesorar al responsable o prohibir el tratamiento de datos.

G. Designación del Delegado de Protección de Datos (DPD). La LOPDGG obliga a designar a un DPD a todos aquellos centros sanitarios legalmente obligados al mantenimiento de las historias clínicas de los pacientes. Se exceptúan los profesionales de la salud que, aun estando legalmente obligados al mantenimiento de las historias clínicas de los pacientes, ejerzan su actividad a título individual.

El DPD será la persona encargada de velar por el cumplimiento del RGPD. Deberá ser designado atendiendo a sus cualidades profesionales y en particular a sus conocimientos especializados en Derecho. Sus cometidos son los de informar y asesorar a los responsables respecto de la normativa de protección de datos, así como de las normativas sectoriales aplicables a clínicas dentales. Deberá supervisar el cumplimiento y deberá atender a los ciudadanos respecto de sus derechos debiendo cooperar en todo momento con la Autoridad de Control (en caso de conflictos, consulta previa, etc.).

H. Derechos. Los médicos/centros sanitarios deberán registrar las solicitudes recibidas, identificando el interesado de manera inequívoca. Se deberá comprobar que la solicitud se ajusta al RGPD y se deberá responder sin demora injustificada, como máximo en el plazo de 1 mes (prorrogando la atención: como máximo a 2 meses para casos complejos).

A los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición (ARCO) que exigía la antigua LOPD, se les une los siguientes derechos:

- ✓ Portabilidad: Solicitud de acceso a datos personales. Se debe proporcionar en un formato estructurado, de uso común y lectura mecánica y a transmitirlos a otro responsable del tratamiento.
- ✓ Supresión: Sustituye a la cancelación de datos. Es la solicitud por la cual se solicita se cese en el tratamiento de datos. Las solicitudes de supresión de datos solicitadas a motores de búsqueda se las conoce como solicitud de derecho al olvido.
- ✓ Limitación: Es el derecho a obtener del responsable del tratamiento la limitación del tratamiento de los datos personales.
- ✓ Reclamación ante la Autoridad de Control: La posibilidad de interponer una reclamación ante la Autoridad de Control (AEPD, etc.).
- ✓ Oposición a la elaboración de perfiles de usuario: El RGPD entiende por elaboración de perfiles de usuario, el uso de las nuevas tecnologías para evaluar y analizar aspectos personales de una persona física (situación de salud). Dicho análisis y evaluación debe producir efectos jurídicos en él o le debe afectar significativamente de modo similar.

Sanciones con la RGPD

Las sanciones por vulneración de la normativa de protección de datos se incrementan considerablemente¹⁸.

Las multas administrativas pueden ir desde los 10 millones de euros, o el 2% como máximo del volumen de negocio total anual del ejercicio anterior o hasta los 20 millones de euros o el 4% como máximo del volumen de negocio total anual del ejercicio anterior dependiendo de la gravedad de la infracción.

El RGPD propone medidas adicionales o sustitutivas a las multas administrativas tales como las advertencias (antes de producirse la infracción) y los apercibimientos (una vez producida la infracción).

VIDEOCONSULTA EN LA PRACTICA MEDICA

Si bien en este artículo haremos una aproximación a la video-consulta, debemos antes entender que este término no es más que una modalidad de servicio de un concepto más amplio, la “telemedicina”, término acuñado por la Organización Mundial de la Salud en el año 1988.

Y no pondremos negro sobre blanco las contundentes cifras que demuestran los beneficios que, en materia de eficiencia en la gestión sanitaria, aporta al sistema

público y privado estos procedimientos que permiten el despliegue de las capacidades telemáticas en la práctica totalidad de los hogares.

Es precisamente la atomicidad y universalidad de este despliegue, unido a la necesidad de no interrumpir la relación médico-paciente, en unas circunstancias tan desfavorables como las provocadas por la actual pandemia, la que ha hecho aflorar de manera eminentemente práctica el uso de la video-consulta como una de las herramientas más eficientes para garantizar el seguimiento de los pacientes.

Ha sido en esta situación de emergencia social en la que el sector de la sanidad, englobando en él a todos sus actores, consultas, clínicas, centros hospitalarios y compañías aseguradoras, el que ha intentado asimilar estas tecnologías con unos resultados no siempre eficientes, fruto principalmente de la falta de experiencia y coordinación.

La asimilación ha sido muy diversa en función del rol que se desempeñe en el sector y de las capacidades de cada uno. Así, mientras la mayoría de las compañías aseguradoras han incorporado unilateralmente uno o varios actos nuevos a su nomenclátor, intentando con ello dar respuesta a la necesidad de centros y asegurados, para poder seguir manteniendo esa relación médico-paciente a pesar de los impedimentos legales de movilidad. Mientras tanto, los centros han tenido que lidiar en los primeros compases de esta crisis sanitaria con la resolución del reto de cómo llevar a la práctica esta atención remota de sus pacientes. Ha sido en este punto donde las medidas han

sido especialmente dispares, sobre todo teniendo en cuenta la estricta legislación que en materia de tratamiento de datos de carácter personal tiene en el sector de la salud su máximo exponente de rigidez.

Desde un punto de vista práctico podemos identificar las siguientes aproximaciones que se han dado para poder dar respuesta a la atención sanitaria en un momento de restricción de movilidad:

Video-consulta privada, con medios propios, para un paciente sin póliza de seguros: En este escenario el centro atiende la demanda del paciente indicándole previamente el coste de la video-consulta y solicitándole el pago

previo, en este punto hay implementaciones modestas, en el que el paciente debe hacerle llegar al centro el justificante del pago para luego agendar la video-consulta. Hay también implementaciones más profesionales y fáciles de usar para el paciente, tales como la implementación de una pasarela de pagos o TPV virtual integrable en la propia web del centro y que permite al paciente realizar el pago previo de la video-consulta y, sin hacer nada más, proceder a contactar con el centro, que ya dispone del justificante de la transacción. Llagados a ese punto, los requisitos técnicos de este escenario son realmente escasos pues únicamente se debe disponer en ambos extremos un dispositivo, ordenador o móvil, con capacidad de video llamada, usando uno de los múltiples programas de video-conferencia del mercado, gratuitos o de pago. El principal escollo, una vez que vemos que la tecnología es asequible, es cumplir con los altos requisitos técnicos y legales que el sistema debe cumplir para minimizar los riesgos de un potencial ataque, intrusión o pérdida de información, que evite poner al centro en una situación de extremada vulnerabilidad.

Video-consulta privada, mediante una plataforma especializada, para un paciente sin póliza de seguros: En este caso, el centro contrata los servicios de una de las plataformas de video-consulta que hay actualmente en el mercado y que tarifican sus servicios de manera diversa, siendo lo más habitual la facturación por el nº de facultativos que disfruten del servicio. Esta opción, frente a la de los recursos propios, tiene como gran ventaja el poder disfrutar de las altas capacidades y funcionalidades que una plataforma de este tipo puede aportar al centro, tales como la agenda previa a la video-consulta, una pasarela de pagos integrada, formularios de toma de datos para una primera anamnesis e incluso un pequeño gestor documental en el que paciente y médico puedan intercambiar documentación (resultados de analíticas, pruebas de diverso tipo...). Estas plataformas permiten en muchos casos, en función de las necesidades del centro, la integración con su sistema gestión. Pero, sobre todo, uno de los puntos más interesantes, es que es esta plataforma la que ha de

garantizar al centro los mecanismos de seguridad y confidencialidad, en definitiva, deberá asegurar contractualmente el cumplimiento con la legislación vigente. ¿Y los requisitos técnicos en ambos extremos? Pues al igual que en el escenario anterior, son realmente escasos, pues únicamente se debe disponer

en ambos extremos de un dispositivo, ordenador o móvil, con capacidad de video llamada, sin necesidad, en este caso, de tener instalado un programa específico para realizarla, pues esa comunicación correrá a cargo de la plataforma seleccionada.

Video-consulta privada, para un paciente con póliza de seguros: Como ya comenté anteriormente, una buena parte de las compañías aseguradoras de salud han puesto en marcha, con más o menos acierto, su propio mecanismo y procedimiento. Así, hay algunas compañías, la minoría, que únicamente han incorporado a su nomenclátor el acto “video-consulta” para que sea tramitado electrónicamente como ya se venía haciendo hasta ahora con cualquier otro acto, siendo luego responsabilidad del centro sanitario todos aquellos aspectos necesarios para llevarla a cabo con las necesarias garantías de seguridad y confidencialidad. La mayoría de las compañías, sin embargo, dan una solución completa y usable tanto para los centros sanitarios como para los pacientes asegurados, en estos casos, las compañías han optado por asimilar, mediante recursos propios o de terceros, el servicio, no solo de tramitación del acto, sino también del establecimiento de la comunicación de la video-consulta entre el facultativo y el paciente. Esta última operativa es la que se ha extendido entre las compañías y libera a los centros sanitarios del complejo requisito técnico y legal de garantizar la debida seguridad en las comunicaciones con sus pacientes.

Tras explorar estos escenarios podemos llegar a la conclusión de que, el haber tenido que abordar la necesaria digitalización de la relación médico-paciente de forma apresurada y obligados por las circunstancias, ha provocado que los distintos actores del sector hayan adoptado soluciones muy distintas, lo que ha creado, en los centros y en los pacientes, un importante desconcierto que merma, de forma significativa, la confianza en estos nuevos protocolos e impiden la lógica normalización que deberá ser liderada por los organismos y organizaciones sectoriales de manera transversal.

Sólo en el momento en el que las diferentes partes vean la video-consulta como una herramienta que simplifica y optimiza algunos de los protocolos presenciales, esta pasará a formar parte natural de los protocolos médicos y estos últimos serán reconocidos como actos propios de una sociedad que ha avanzado hacia la transformación

digital fruto de la necesidad, sacando, en estos momentos, lo mejor de la práctica médica.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO (World Health Organization). Telemedicine. Opportunities and developments in members states. Report on the second global survey on eHealth. Global Observatory for eHealth series. Volumen 2. ISBN 978 92 4 156414 4 ISSN 2220 – 5462. World Health Organization 2010. http://www.who.int/goe_telemedicine_2010.pdf.
2. Casad García ME, Santervas Sanz A. Estado del arte de la telemedicina en España y Europa. DSSI – 1.3 I.T.T. Sistemas de Telecomunicación 8 consulta 8 jul 2012). Disponible en: [hppt://www.mecg.es/archivos/DSSI 1%20-%20Bloque3.pdf](http://www.mecg.es/archivos/DSSI%20-%20Bloque3.pdf).
3. García-Valcárcel, A. (2003). Tecnología educativa, Implicaciones educativas del desarrollo tecnológico. Madrid: La Muralla
4. CABERO J. (1999b). La red ¿panacea educativa? Educar 25, 61-79.
5. Fernández, Manuel Antonio, ¿La telemedicina es un recurso eficaz para tu consulta médica? www.lifestyleprofesional.com
6. Ramos Gonzalez V. LasTics en el Sector Salud. Bit 2007; 163.41-45
7. Larrauri Choque R. Las nuevas competencias TIC en el personal de los servicios de salud. Revista de cComunicación y Salud, 2012 vol. 1, nº 2. pp. 47-60, 2011
8. Prados Castillejo JA. Telemedicina, una herramienta para el médico de familia. Elsevier 45 (3), 129-132. Marzo 2013
9. El uso de la telemedicina en España aumentó 153%. Newsletter. ConSalud.es. Mayo 2020.
10. LA HISTORIA CLÍNICA SU IMPORTANCIA EN EL PROCESO DE RESPONSABILIDAD SANITARIA Y SU VALOR COMO MEDIO PROBATORIO. Juan Siso Martín. Curso “Responsabilidad sanitaria y la nueva configuración legal de la imprudencia medica”. 2017.
11. Medicina y Responsabilidad Legal. Juan Calixto Galán. 2014
12. CONSIDERACIONES DEONTOLÓGICAS EN RELACIÓN CON INFORMACIÓN, CONSENTIMIENTO Y CONSULTA VIRTUAL DURANTE LA PANDEMIA DE COVID-19. Comisión de Deontología del Consejo de Colegios de Médicos de Cataluña (CCMC). 2020.
13. V. Preámbulo de la Toma de posición de la Asociación Médica Mundial sobre las responsabilidades

- y las directrices éticas ligadas a la práctica de la telemedicina, adoptada por la 51 Asamblea, celebrada en Tel Aviv (Israel), en octubre de 1999.
14. Código de Deontología Médica de Julio del 2011
 15. Guía de pacientes y usuarios de la Sanidad Privada. Agencia Española de Protección de Datos (noviembre, 2019).
 16. Informe de la Comisión de Deontología del Consejo General del Colegio de Médicos de Cataluña (CCMC) de abril del 2020
 17. Informe de la Comisión de Deontología y Derecho Médico del CGCOM de 12 de mayo del 2020
 18. Profesor Javier Cabo Salvador “EL IMPACTO DE LA U-HEALTH, INTELIGENCIA ARTIFICIAL, ROBÓTICA Y NANOTECNOLOGÍA EN LA MEDICINA Y EL DERECHO” XXIV Congreso Nacional de Derecho Sanitario. Octubre del 2017

Intrarosa®▼

6,5mg Óvulos PRASTERONA

INNOVACIÓN
ATROFIA VAGINAL

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



**Mejora la
síntomatología** ⁽⁷⁻⁹⁾

**No causa elevación
de estrógenos**

por encima de los niveles normales
postmenopáusicos ⁽¹⁰⁾

Mejora la función sexual

en mujeres postmenopáusicas
con atrofia vulvovaginal ⁽¹¹⁾



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

Lacer

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

Revisión

Electro magnetoterapia en el suelo pélvico de la mujer. De la teoría a la práctica clínica

Electromagnetic therapy on the woman's pelvic floor. From theory to clinical practice

Palacios S, Ramírez M, Lilie M, Barahona S

Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer. Madrid

RESUMEN

El piso pélvico es un conjunto complejo de tejidos conectivos y músculos estriados que necesitan balancear las fuerzas gravitacionales, las fuerzas de inercia y las presiones intra abdominales, mientras mantienen la posición de los órganos pélvicos. Diversas causas motivan su disfunción, así entre un 23%–49% de mujeres en general presenta una patología relacionada, como la incontinencia urinaria (IU), la incontinencia fecal (IF), el prolapso de órganos pélvicos (POP), la disfunción sexual y otros síntomas urogenitales. La necesidad de tratamientos no invasivos que mejoren o prevengan estas patologías es uno de los desafíos más importantes que se tiene en la actualidad.

Se conoce desde hace años que las fuerzas electromagnéticas actúan a nivel intracelular, produciendo respuestas bioquímicas caracterizadas por movilización de electrolitos a través de la membrana celular, excreción de productos tóxicos, síntesis proteica, estimulación del metabolismo celular, generación de enlaces de alta energía. Los cambios celulares condicionan una serie de cambios tisular y orgánico, los efectos son diversos:

relajación muscular, vasodilatación, incremento de la presión parcial de oxígeno (lo que promueve un efecto trófico y viceversa), proliferación celular, analgesia (por producción de opioides endógenos).

Esto ha hecho que en los últimos años se haya estudiado el efecto de estas fuerzas electromagnéticas en las patologías del suelo pélvico. Los datos que hay son muy prometedores tanto en la incontinencia urinaria de estrés como en el dolor pélvico y la disfunción sexual. Todo ello invita a desarrollar estudios prospectivos, aleatorizados y comparativos, que confirmen la eficacia y seguridad.

Palabras clave: Magnetoterapia, suelo pelvico. incontinencia de orina, dolor pelvico, disfunción sexual.

SUMMARY

The pelvic floor is a complex set of connective tissues and striated muscles that need to balance gravitational forces, inertial forces and intra-abdominal pressures, while maintaining the position of the pelvic organs. There are several causes for this dysfunction, and between 23%-49% of women in general present a related pathology, such as urinary incontinence (UI), fecal incontinence (FI), pelvic organ prolapse (POP), sexual dysfunction and other urogenital symptoms.

It has been known for years that electromagnetic forces act at an intracellular level, producing biochemical responses characterized by mobilization of electrolytes across the cell membrane, excretion of toxic products, protein synthesis, stimulation of cell metabolism, generation of high-energy bonds. The cellular changes condition a series of tissue and organic changes, the effects

CORRESPONDENCIA:

Santiago Palacios

Instituto Palacios de Salud y
Medicina de la Mujer. Madrid

are diverse: muscular relaxation, vasodilation, increase of the partial pressure of oxygen (which promotes a trophic effect and vice versa), cellular proliferation, analgesia (by production of endogenous opioids).

This has meant that in recent years the effect of these electromagnetic forces on pelvic floor pathologies has been studied. There is very promising data on stress urinary incontinence, pelvic pain and sexual dysfunction. All this invites to develop prospective, randomized and comparative studies, which confirm the efficacy and safety.

Keywords: Magnetic therapy, pelvic floor. Urinary incontinence, pelvic pain, sexual dysfunction.

INTRODUCCION

Magnesia es una extensa región de Tesalia, en la Grecia septentrional. Se cuenta que un pastor que paseaba fue fuertemente atraído hacia el suelo por la punta de su bastón y por los clavos de su calzado, en grado tal que tuvo dificultad para caminar. Al remover la tierra para encontrar la causa del fenómeno, descubrió una piedra llamada magnetita (del latín magnes, magnetis y del griego magnes, magnetos, imán), con la muy extraña propiedad de atraer el hierro (1).

En los primeros años del siglo XVI el alquimista, médico y místico suizo Philippus Aureolus Paracelsus (1493-1541) utilizó los imanes en procesos inflamatorios, heridas supurantes, ulceraciones y afecciones internas de los intestinos y el útero. El doctor William Gilbert de Rochester, Gran Bretaña (1540-1603), Presidente del Colegio Médico de la Reina Isabel I, escribió en 1600 un libro, titulado *El magnetismo*, que cobró gran difusión mundial. (2)

Hacia mediados del siglo XIX (1845) el físico inglés Michael Faraday demostró el comportamiento de un imán alrededor de una corriente, fue el fundador del biomagnetismo y la magnetoquímica. Demostró que toda la materia es magnética en un sentido u otro, es decir, que es atraída o repelida por un campo magnético. (3). De hecho, la tierra es un gigantesco imán natural y por ende, transmite energía magnética a todos los organismos vivientes humanos, animales y vegetales. (4). El desarrollo de la vida está indisolublemente ligado a las radiaciones magnéticas, y tanto las plantas como los animales y el hombre son influidos para bien o para mal por este fenómeno (1)

Durante muchos años se ha estado estudiando como influye el campo magnético y electromagnético (CME) sobre los seres vivos. Además se intenta conocer cómo el hombre puede manipular y obtener beneficio de las propiedades magnéticas, ya sea por aplicación directa,

o por el desarrollo de sistemas y equipos que mejoren el magnetismo. (5)

La medicina es sin duda la rama donde con mayor intensidad se realizan investigaciones y se desarrollan aplicaciones utilizando las propiedades del magnetismo. La magnetoterapia es el método mediante el cual en el organismo humano se aplican campos magnéticos constantes (CMC) o variables (CMV) con el objetivo de solucionar determinadas afecciones. (6). De hecho anualmente se publican sobre el tema un número impresionante de trabajos de investigaciones sobre las diversas ramas que abarca la magnetoterapia (7-9). Dentro del uso en medicina se ha basado, fundamentalmente, en el área de técnicas de neuromodulación cerebral (7), músculo (8) y dolor (9)

El piso pélvico es un conjunto complejo de tejidos conectivos y músculos estriados que contrarresta simultáneamente las fuerzas gravitacionales, las fuerzas de inercia y las presiones intraabdominales mientras mantiene la posición de los órganos pélvicos. (10). Diversas causas motivan su disfunción, así entre un 23%–49% de mujeres en general presenta una patología relacionada, como la incontinencia urinaria (IU), la incontinencia fecal (IF), el prolapso de órganos pélvicos (POP), la disfunción sexual y otros síntomas urogenitales (11)

Parecería lógico pensar, que si la magnetoterapia (La magneto convencional o el magnetismo por sí solo, genera soporte en el tráfico pasivo de las cargas iónicas en la membrana celular pero cuando se trabaja con altas potencias se consigue despolarización de dicha membrana celular que cambia el tráfico iónico de la zona intra celular a extra celular de pasivo a activo, potenciando la regulación de dichos potenciales de membrana y maximizando todos los procesos fisiológicos asociados a tal evento bioquímico) No se si le parece bien hablar de esto en este párrafo que por una parte modula los neurotransmisores y por otra trabaja sobre los músculos, actuara sobre las disfunciones del suelo pélvico. El propósito de esta revisión es conocer los mecanismos de acción del electromagnetismo sobre la musculatura del suelo pélvico, comentar los datos clínicos publicados hasta la fecha y discutir los próximos pasos a seguir en el estudio de este área

Recopilación de datos

Se realizaron búsquedas en los estudios publicados, sobre el uso del ácido magnetismo y magnetoterapia sobre el suelo pélvico en la mujer, en la base de datos y registros de Pubmed en inglés hasta abril del 2020. Solo se seleccionaron artículos altamente relevantes sobre magnetoterapia, magnetismo y suelo pélvico, con los

siguientes criterios de inclusión: magnetic stimulation; magnetotherapy r; magnetic stimulation, magnetotherapy and urinary incontinence; magnetic stimulation, magnetotherapy and sexual functio; magnetic stimulation, magnetotherapy and pelvic pain .

CONCEPTO DE MAGNETOTERAPIA

El magnetismo es el fenómeno que explica la fuerza de atracción o de repulsión entre los materiales. Si bien hay materiales con propiedades magnéticas potentes, es decir, que funcionan como un fuerte imán como por ejemplo el níquel y el hierro, todos los materiales son influenciados en mayor o en menor grado por la presencia de un campo magnético (12).

Los imanes presentan dos zonas donde las acciones se manifiestan con mayor fuerza, situadas en los extremos y denominadas polos magnéticos: norte y sur. Una de las propiedades fundamentales de la interacción entre imanes es que los polos iguales se repelen, mientras que los polos opuestos se atraen. Este efecto de atracción y repulsión tiene que ver con las líneas de campo magnéticas, que suelen ir del polo norte al sur. Cuando se acercan dos polos opuestos, estas líneas tienden a saltar de un polo a otro: tienden a pegarse. Esta atracción será mayor o menor según sea la distancia entre los dos imanes. En cambio, cuando se acercan dos polos iguales, estas líneas de campos se empiezan a comprimir hacia su propio polo. Cuando esta compresión es máxima, las líneas de campo tienden a expandirse, lo que provoca que los polos iguales de dos imanes no puedan acercarse y se repelan.

El campo magnético es la agitación que produce un imán a la región que lo envuelve. Se representa con líneas de campo que parten por el exterior del imán del polo norte al polo sur, y por su interior a la inversa, del polo sur al norte. Son líneas que no se cruzan y se separan unas de otras y del imán, tangencialmente a la dirección del campo en cada punto. Este recorrido de las líneas de fuerza es el circuito magnético y la cantidad que lo forman se llama flujo magnético. Su intensidad es inversamente proporcional al espacio entre las líneas (a menos espacio, más intensidad). Las líneas de campo magnético atraviesan todas las sustancias, pero no todas se comportan de la misma manera, diferenciándose entre materiales ferromagnéticos, materiales paramagnéticos y materiales diamagnéticos (12).

El magnetismo se mide en unidades Gauss (G) o Tesla (T) (un T equivale a 10,000 G). El campo magnético de la Tierra es de aproximadamente 0.5 Gauss, mientras que el de los equipos de resonancia magnética nuclear (RMN) es de 1.5 a 2.0 T (12).

El electromagnetismo involucra a aquellos fenómenos físicos que se producen a partir de cargas eléctricas,

en reposo o en movimiento, que dan lugar a campos magnéticos y que producen efectos sobre elementos gaseosos, líquidos y sólidos. Cuando una carga eléctrica está en movimiento crea un campo eléctrico y un campo magnético a su alrededor. Este campo magnético realiza una fuerza sobre cualquier otra carga eléctrica que esté situada dentro de su radio de acción. Esta fuerza que ejerce un campo magnético será la fuerza electromagnética. El valor del campo magnético creado en un punto dependerá de varios factores: la intensidad de la corriente eléctrica, la distancia del punto respecto al hilo conductor y la forma que tenga el conductor por donde pasa la corriente eléctrica.

Las ondas electromagnéticas se caracterizan por oscilaciones simultáneas tanto del campo eléctrico (CE) como del campo magnético (CM). Las ondas electromagnéticas pueden caracterizarse por parámetros como la frecuencia (f), la longitud de onda (λ) y la intensidad del campo eléctrico/magnético [13]. La "frecuencia" describe el número de ciclos completos por segundo, y el Hertz (Hz) es la unidad común de medida, mientras que el término "longitud de onda" describe la distancia sobre la cual se repite la forma de la onda. Existe una correlación negativa entre la longitud de onda y la frecuencia: cuanto mayor es la frecuencia, menor es la longitud de onda [14].

Todas las modalidades de energía en nuestro universo conocido se disponen en el espectro electromagnético. Éste se divide en radiaciones ionizantes (aquellas capaces romper enlaces moleculares) y no ionizantes (no rompen enlaces moleculares), incluye las radiaciones ópticas y electromagnéticas (12, 15, 16). La magnetoterapia incluye por lo menos seis grupos de campos electromagnéticos que se utilizan terapéuticamente para una diversidad de enfermedades 21.

1. Campos magnéticos permanentes/estáticos: Creados por magnetos permanentes o por el simple paso de corriente directa a través de una espiral.
2. Campos electromagnéticos de ondas sinusoidales de baja frecuencia: Presentes en líneas de distribución, con frecuencias de 60 Hz en EEUU y Canadá y de 50 Hz en Europa y Asia.
3. Campos electromagnéticos pulsados (PEMF): De muy baja frecuencia, hasta 30 kHz o Hz? mantienen siempre la misma polaridad y tienen formas y amplitudes específicas; son los más utilizados con fines diagnósticos y terapéuticos.
4. Campos electromagnéticos pulsados de radiofrecuencia: Utilizan la radiofrecuencia en los rangos de 13.56, 27.12 y 40.68 MHz. 5. Estimulación transcranial magnética/eléctrica:

Método terapéutico que utiliza pulsos cortos, pero intensos. (No entiendo esto)

5. Campos electromagnéticos pulsados de alta frecuencia, no mayor de 2 T en zona de actuación, estos campos son los que se utilizan de forma transcutánea
6. Ondas milimétricas: Rango de frecuencia alta, entre 30 y 100 GHz.

Desde el punto de vista del tipo de campo terapéutico se puede hablar de campo continuo, de frecuencias muy bajas (< 50 hz), de frecuencias bajas ($50 \text{ hz} < f < 200 \text{ hz}$), de frecuencias medias ($200 \text{ hz} < f < 1000 \text{ hz}$) y frecuencias altas ($1000 \text{ hz} < f < 10.000 \text{ hz}$).

LA MAGNETOTERAPIA CON FINES MEDICOS

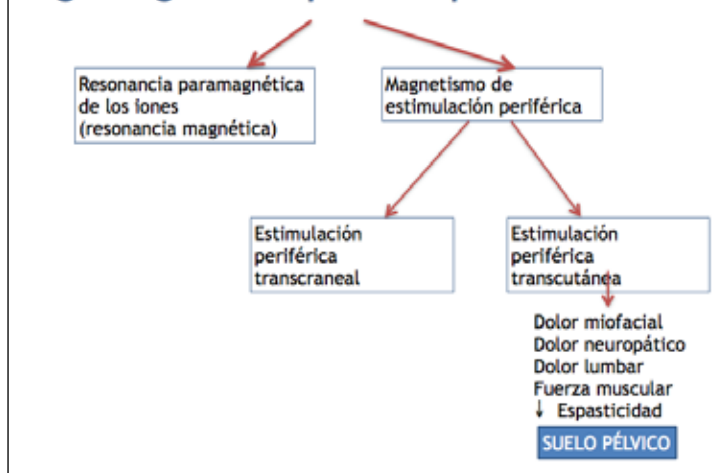
En 1989 la FDA (Federal Drug Administration) de los EEUU aprueba la utilización de los campos magnéticos en prácticas terapéuticas, desde ese momento ha quedado marcada como una opción terapéutica, de hecho recientemente (2018), ha aprobado su uso transcraneal. (17)

La primera de las teorías para explicar el efecto del campo magnético sobre las células fue la de la acción sobre los iones. En este modelo se supone que la membrana celular está compuesta por biopolímeros orientados, de forma que ambas caras de la membrana presentan una densidad de carga eléctrica. En la cara intercelular se acumulan los iones $+$ y la cara intracelular está tapizada de iones proteínicos $-$. En la zona estable citoplasmática abundan aniones (A) $-$ equilibrados por cationes (C) $+$, resultando conjuntos neutros y estables.

De vez en cuando, una molécula de agua golpea a un complejo A-C $+$, pudiendo llegar a producirse la separación brusca de ambos iones. El ion C $+$ puede alcanzar la suficiente energía como para traspasar la membrana a través de uno de sus túneles o canales. Es el conocido efecto de bombeo selectivo de la membrana celular. El efecto del campo magnético resulta fácil de explicar, pues a partir de que se rompe el par A-C $+$, el campo tiende a dirigir el movimiento de ambos iones A- y C $+$ en sentido opuesto. (18)

Realmente, una proporción de moléculas de agua está desintegrándose e integrándose continuamente, y la relación entre el número de moléculas disociadas y la moléculas inafectadas, definida a través del pH, nos dan una medida del grado de acidez o basicidad. El estado ácido supone una cierta actividad patogénica asociada a menor conductividad eléctrica y una hipoxia (insuficiente nivel de oxígeno). Esta leve acidemia (exceso de acidez en el medio) expulsa fuera de la célula una cierta cantidad

Fig 1 Magnetoterapia en la práctica médica



de calcio, originando procesos inflamatorios. (19)

Otro posible efecto de la magnetoterapia de actual investigación y posiblemente uno de los mecanismos de acción más importantes, pero con altas dificultades de investigar, es el papel de la electromagnetoterapia en la neuromodulación (20) y en los factores de crecimiento (21)

Existen dos tipos fundamentales en la práctica médica de magnetoterapia (fig 1), uno es la resonancia paramagnética de los iones (RPI) en la cual se crea el campo magnético en su interior y muy débil en el exterior, ejemplo la resonancia magnética. Y el magnetismo de estimulación periférica que es no ionizante. Dentro de la estimulación magnética periférica, existen dos grandes áreas de investigación, una sería la estimulación periférica transcraneal y otra la estimulación magnética transcutánea, con sus diferentes indicaciones y mecanismos de acción (22, 23):

A-ESTIMULACIÓN PERIFÉRICA TRASCRAMEAL

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es un método eficaz para diagnosticar y tratar muchos trastornos neurológicos. Aunque el repetitivo de la EMT (rEMT) se ha utilizado para tratar una variedad de afecciones patológicas graves, como accidente cerebrovascular, depresión, enfermedad de Parkinson, epilepsia, dolor y migrañas, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a los efectos del EMT a largo plazo siguen sin estar claros (22).

Los efectos terapéuticos totales de rEMT pueden determinarse por su impacto total en una serie de procesos en el cerebro, cambios en el flujo sanguíneo cerebral, la actividad de ciertas enzimas, interacciones entre estructuras corticales y subcorticales, y la expresión génica (22).

El campo magnético inducido por rEMT debe considerarse no solo como una transmisión indolora de señales eléctricas a las neuronas, sino también como un factor físico separado que influye a nivel subatómico. Esto le da a rEMT la capacidad de cambiar significativamente la reactividad de las moléculas (radicales) y producir efectos terapéuticos. (22) Sin embargo es difícil poder especificar el mecanismo de acción. La primera vía es la activación directa de las fibras nerviosas sensitivas motoras. La otra es la activación indirecta de mecanorreceptores en la fibra muscular. La evidencia muestra un aumento en el flujo sanguíneo cerebral regional por exploración PET de la corteza premotora, las áreas parietales y el cíngulo motor en el hemisferio lesionado en pacientes con accidente

Muchos han demostrado que la estimulación magnética transcutánea es ventajosa en muchas condiciones médicas. Sin embargo, se necesita más evidencia para probar la efectividad de la estimulación magnética transcutánea en ciertos entornos clínicos. Las siguientes son las indicaciones más estudiadas para el uso de estimulación magnética periférica: Síndrome de dolor miofascial (26). Plexopatía braquial traumática (27) ,Dolor neuropático periférico postraumático (28), Dolor lumbar agudo (29), Dolor lumbar crónico (30,31), Reducción de la espasticidad (32), aumento de la fuerza muscular (33) y disfagia (34) y últimamente en el tema que nos ocupa del suelo pélvico e incontinencia de orina (35,36) (fig 1)



cerebrovascular después de aplicar estimulación magnética periférica. También se muestra que la estimulación magnética periférica normaliza los patrones de activación de las redes frontoparietales de planificación motora y conduce a alguna mejora funcional. Otros hallazgos de apoyo incluyen que la estimulación magnética periférica podría tener efectos sobre la homeostasis de la excitabilidad cortical. (22,24) (fig 1).

B. ESTIMULACION PERIFERICA TRASCUTANEA

La estimulación magnética periférica o la llamada estimulación magnética transcutánea (EMT) es un método no invasivo de administrar un campo magnético de alta intensidad y pulsos rápidos a la periferia que no sea el cerebro. El interés por la investigación y las aplicaciones clínicas ha aumentado en las últimas tres décadas, ya que se considera un enfoque novedoso, indoloro y fácil para muchas afecciones neurológicas y musculoesqueléticas. [23,25]

POSIBLE MECANISMO DE ACCION DE LA MAGNETOTERAPIA EN EL SUELO PELVICO

Cada célula del cuerpo funciona como un transmisor y un receptor de información electromagnética y son precisamente esas frecuencias las que preceden o corresponden con funciones bioquímicas. Las células normales oscilan con frecuencias diferentes a las células enfermas, por lo tanto, la actividad biológica es producto de la interacción energética. Como hemos mencionado, las fuerzas electromagnéticas actúan a nivel intracelular, produciendo respuestas bioquímicas caracterizadas por movilización de electrolitos a través de la membrana celular, excreción de productos tóxicos, síntesis proteica, estimulación del metabolismo celular, generación de enlaces de alta energía (18, 37)

Los cambios celulares condicionan una serie de cambios tisular y orgánico, los efectos son diversos: relajación muscular, vasodilatación, incremento de la presión parcial de oxígeno (lo que promueve un efecto trófico y viceversa), proliferación celular, analgesia (por producción de opioides endógenos) (37,38) (fig 2)

Así se están estudiando diferentes aplicaciones clínicas, que podrían extrapolarse al suelo pélvico y explicar en parte el mecanismo de acción a este nivel. Para el daño muscular se está estudiando la oxidación en músculo bajo campos magnéticos continuo y pulsante. Posiblemente daños musculares en suelo pélvico producidos por partos o cirugías, podrían mejorar, (39). Incluso se podrían reactivar músculos que han sufrido una parálisis o alteración neuromuscular (40).

Por otra parte hay estudios que analizan la disminución del dolor muscular (41) e incluso también el facilitar la reconstrucción de ligamentos (42) de hecho hay estudios que muestran la mejoría del electromagnetismo en las tendinitis (43), la reducción de la inflamación y la normalización histológica (44). Se ha observado el aumento del flujo en el área y el aumento de los

fibroblastos (45) Una extrapolación al área del suelo pélvico también puede ayudar a entender la mejoría no solo de la incontinencia de orina, sino del dolor y de las diferentes alteraciones del suelo pélvico

DATOS CLINICOS: MAGNETOTERAPIA Y PATOLOGIAS DEL SUELO PELVICO

Incontinencia de orina

La incontinencia urinaria es una pérdida incontrolada o involuntaria de orina que puede variar ampliamente desde la filtración de unas pocas gotas hasta la liberación abundante. Los diferentes tipos de incontinencia urinaria (IU) incluyen la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE), la incontinencia urinaria de urgencia (IUU) y la incontinencia urinaria mixta (IUM). La incontinencia urinaria de esfuerzo es la más comúnmente diagnosticada y se evidencia como una pérdida involuntaria asociada con el esfuerzo físico que genera un aumento de la presión intraabdominal, cuando la presión intravesical es mayor que la presión uretral como resultado de una falla en la uretra (mecanismos de resistencia). Esto puede deberse a la hipermovilidad uretral, donde fallan los mecanismos que sostienen la uretra, lo que hace que descienda de su posición anatómica correcta y / o una deficiencia interna del esfínter, donde el cierre de las paredes uretrales no es suficiente, lo que resulta en una disminución de resistencia uretral. (46 47)

La incontinencia urinaria afecta al 15-55% de las mujeres y la gravedad de los síntomas aumenta con la edad. Se ha demostrado que la afección tiene un impacto significativo en la calidad de vida y la vida sexual de las personas afectadas por una serie de razones, incluida la fuga de orina durante las relaciones sexuales, el orinarse en la noche y el miedo a orinar en la cama, así como la vergüenza general. Asociado con esta condición que puede tener consecuencias psicosociales de largo alcance en el desafortunado paciente (48)

La alta prevalencia de IU femenina en la población general ha llevado a la exploración de varias opciones y técnicas de tratamiento para ayudar a mejorar los síntomas, desde ejercicios de Kegel y fisioterapia para la rehabilitación del suelo pélvico hasta enfoques más invasivos en forma de tratamiento quirúrgico o tratamiento médico en caso de IUU

La magnetoterapia es un enfoque novedoso aprobado como tratamiento conservador para la IU por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos desde 1998 (49) Desde entonces, se han realizado más de 60 estudios clínicos en todo el mundo para evaluar su eficacia en la IU. En una revisión sistemática (50) publicada en el año 2015, se analizó si las pacientes con incontinencia urinaria (IU) tratadas con estimulación magnética (EM) tenían una tasa de continencia más alta

en comparación con la simulación. Se incluyeron ocho estudios con 494 pacientes (285 pacientes recibieron EM activa y 209 pacientes recibieron EM simulada). El tamaño de la muestra varió de 20 a 151 participantes. Tres estudios fueron sobre IU de estrés, dos estudios sobre IU de urgencia, dos estudios sobre IU mixta y un estudio sobre vejiga hiperactiva. Las pacientes que recibieron tratamiento activo tenían 2,3 veces más probabilidades de experimentar una mejoría en comparación con el tratamiento simulado (intervalo de confianza del 95%: 1,60-3,29; $P < 0,001$). Veinte de 494 pacientes (5%) experimentaron efectos secundarios leves. El período de seguimiento más largo fue de seis meses. (50) Al observar los tipos de incontinencia individualmente, la EM mejoró los síntomas de incontinencia en UIU y MUI. Hubo resultados contradictorios sobre el papel de la EM en la IUE, mientras que el único estudio sobre OAB informó resultados negativos. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución debido a las limitaciones de los estudios (50).

Más recientemente Lin y cols (51) publican un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con simulación, participaron 120 mujeres con IUE de más de 21 años de edad. El tratamiento incluyó estimulación manométrica pulsada (EMP), en concreto se utilizó un QRS-1010 PelviCenter (QRS-International, Liechtenstein) que realiza un ciclo de repetición EMP de 50Hz (Aquí hablamos de la frecuencia pero no de la potencia, es interesante mencionarlo para poder calcular el flujo de energía total y saber con cuántos gauss se realizó el tratamiento) en una forma de pulso activo de 4 segundos y descanso de 4 segundos. Para garantizar experiencias similares, se usó el mismo dispositivo EMP para el brazo simulado pero con la bobina magnética inclinada a 22 ° hacia abajo. Se realizaron 2 sesiones por semana durante 2 meses (16 sesiones). Después de 2 meses, las pacientes podrían optar por 16 sesiones adicionales independientemente de la aleatorización inicial. El criterio de respuesta principal fue una reducción de 5 puntos en la consulta internacional sobre cuestionario de incontinencia urinaria-forma corta (ICIQ-UI SF). Se realizaron seguimientos en los meses 1, 2, 5, 8 y 14. A los 2 meses, 45 de 60 sujetos (75%) en el activo versus 13 de 60 sujetos (21.7%) en el brazo simulado respondieron al tratamiento ($p < 0.001$). Después de 2 meses, 24 (40%) sujetos del activo y 41 (68%) de los brazos simulados optaron por un EMP activo adicional. A los 14 meses, los sujetos que recibieron 32 sesiones de EMP activo tuvieron el mayor porcentaje de respondedores al tratamiento ($n = 18/24$, 75.0%), seguidos por aquellos que recibieron 16 sesiones ($n = 26/36$, 72.2%) y $n = 28 / 41$, 68.3%) y aquellos que pertenecían al grupo simulado EMP activo ($n = 4/19$, 21.1%) ($p < 0.001$). (51) El mismo autor en este mismo grupo de pacientes, publica con que el

EMP fue bien aceptado, bien tolerado y resultó en una alta satisfacción ... Una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo activo (82.4%) estaba mayor o completamente satisfecha en comparación con aquellos en el grupo simulado (46.6%) ($p = 0.001$). De manera similar, un porcentaje estadísticamente significativamente mayor de pacientes en el grupo activo (68.4%) se sintió mejor , o mucho mejor en comparación con los pacientes en el grupo simulado (19.0 %) ($p < 0.001$). Tres (5.3%) pacientes en el grupo activo y cinco (8.6%) en el grupo simulado experimentaron eventos adversos (52) .

DISFUNCION SEXUAL

El suelo pélvico y su funcionamiento están estrechamente relacionados con un ciclo sexual femenino saludable. El mantenimiento de los órganos en su posición anatómica es base de una buena función . Cualquier insulto al suelo pélvico puede conducir potencialmente a la denervación de los tejidos eréctiles femeninos, seguido de disfunción sexual [53, 54)

Los músculos del suelo pélvico (MSP) sostienen los órganos del piso pélvico, controlan la continencia y son cruciales para la excitación genital adecuada y el logro de un orgasmo. Debido al proceso de envejecimiento, la condición posterior al parto o la menopausia, los MSP se debilitan. Por lo tanto, no brindan suficiente apoyo a los órganos pélvicos, el control de la vejiga y pueden afectar negativamente la satisfacción íntima.

Hlavinka TC y col (55) han estudiado si la tecnología electromagnética enfocada de alta intensidad (High – Intensity Focused Electromagnetic (HIFEM)) para el fortalecimiento de los MSP en mujeres con disfunción sexual. 30 mujeres (edad promedio 36.41 ± 5.62) con trastornos del deseo u orgasmo sexual , y/o dispareunia participaron en el estudio. Los pacientes se sometieron a 6 tratamientos (28 minutos cada uno) programados dos veces por semana. Los pacientes recibieron un procedimiento de tratamiento aplicado a los MSP utilizando el dispositivo BTL EMSELLA (BTL Industries Inc., Boston MA) basado en la tecnología HIFEM. Durante el tratamiento, el dispositivo genera un campo electromagnético enfocado con intensidades de hasta 2.5 T y penetra en profundidades

de hasta 10 cm.

El cuestionario estandarizado del Índice de función sexual femenina (FSFI) se utilizó antes, después del tratamiento y en la visita de seguimiento de 3 meses. El puntaje promedio total de FSFI aumentó de 20.06 ± 6.55 a 30.69 ± 7.55 ($p < 0.001$) después del tratamiento y a 30.29 ± 7.37 durante el seguimiento de 3 meses. Se observó una mejora significativa en todos los dominios del FSFI. El cambio más significativo a los 3 meses de seguimiento se observó en los ítems de deseo (76%), satisfacción (76%) y orgasmo (60%). La puntuación general del FSFI mejoró en el 93% ($n = 28$) de los pacientes después del tratamiento. Todos los pacientes ($n = 30$; 100%) mostraron una mejoría durante el seguimiento de 3 meses. Sin embargo fue un estudio retrospectivo y de poco número de casos (55), pero invita a desarrollar nuevos estudios prospectivos y aleatorizados

DOLOR PELVICO

La mejora de la musculatura del suelo pélvico, junto el propio mecanismo de acción, por una parte como activador del metabolismo celular, junto con la función neuromoduladora y estimuladora de opiodes celular (Aquí también se podría hablar del efecto mecánico que se genera mediante la contracción y la mecanotransducción de energía de fibras activas a fibras inactivas por irradiación de fuerza), podría justificar su utilización para el dolor, en especial musculotendinoso y por lo tanto en algunos tipos de dolores causados por enfermedades o alteraciones pélvicas (39-43).

De hecho se han reportado algunos buenos resultados con electromagnetismo en dismenorrea, endometriosis, endometritis, infección aguda del tracto urinario inferior, hematoma postoperatorio y dispareunia persistente. Prácticamente todos los estudios fueron con un número pequeño de pacientes y no aleatorizados y en bastantes casos el tratamiento estuvo acompañado de administración de fármacos (56-58)

MANEJO CLINICO

Las indicaciones, hasta la fecha se basan fundamentalmente en la incontinencia urinaria de estrés , en la mejoría de la función sexual, en concreto en la falta de excitación y en la dispareunia y finalmente en dolor pélvico

Por otra parte si existen contraindicaciones (tabla 1) .En algunos casos son contraindicación absolutas y en otros relativas , debiéndose de valorar de forma individual cada caso . Por ejemplo en el caso de embarazo es absoluta , pero en caso de hipermenorrea, la contraindicación viene porque puede aumentar el sangrado, por eso si se conoce la causa, podría utilizarse en ciertos momentos del ciclo

Conviene, además, recordar unas reglas prácticas muy

Tabla 1 Contraindicaciones

•	Embarazo
•	Marcapasos
•	Bombas de aplicación de medicamentos
•	Cáncer
•	Enfermedades virales e infecciosas
•	Patologías glandulares
•	Epilepsia
•	Hipermenorrea

sencillas: La paciente se sentara (con la ropa que lleve) de forma cómoda y recta, aproximando y centrando el suelo pélvico a la zona central de la silla. Se irá incrementando la intensidad de forma progresiva y comentando con la paciente lo que siente, hasta alcanzar la intensidad recomendada por protocolo para su enfermedad. Es un tratamiento ambulatorio con sesiones de 20, 30 ó 45 minutos de duración, y con un número de sesiones entre 6-12. Pueden ir a veces combinadas con otras técnicas o tratamientos.

- Normalmente y dependiendo de los aparatos, el valor máximo del campo magnético generado en el borde del solenoide no debe exceder de 2,5 Teslas, lo que daría un valor entre 1,6T y 1,8 Teslas a una altura de entre 1,5cm y 2cm de la base. Los límites de seguridad magnética según estipulados en el decreto ley 1066/2001 (cuyos límites son 40 mTeslas de valor medio y 2Teslas de pico) La longitud del pulso magnético emitido es fija y es de 250 microsegundos y el gradiente de transmisión del flujo magnético varía, siendo el más alto del mercado de 28KT/s, (Esto me parece muy interesante que lo haya colocado) este factor es muy importante en la conversión del pulso magnético en un pulso nervioso, y evitar tener la sensación de descargas fuertes y desagradables a lo largo del tratamiento. La frecuencia de los pulsos puede llegar hasta 150Hz (es variable según programa).

Existe algún aparato en el que se puede modular la amplitud dentro de una ráfaga de pulsos por ejemplo darle la forma de una rampa, de una escalera o de un subidón energético en forma de pulso cuadrado. – Además la frecuencia puede modularse en sentido triangular, de doble frecuencia o con sinusoidal entre dos frecuencias de trabajo., Esto da la posibilidad de individualizar cada caso y mejorar la eficacia y seguridad

CONCLUSIÓN

Nadie duda que la magnetoterapia tiene efectos celulares y tisulares, y para ello existen abundantes evidencias en la literatura (37-45). El conocimiento de los diferentes tipos de magnetismo así como tipos, pautas, velocidad e intensidad están en pleno estudio (25-38). Existen patologías, sobre todo musculares y tendinosas y patologías neurológicas bien estudiadas y aplicadas en la clínica habitual (22-24). Sin embargo, en el área del suelo pélvico de la mujer hay mucho por hacer. En teoría el mecanismo de acción del electromagnetismo fundamenta las posibilidades de beneficiar numerosas patologías, basadas en la disfunción del suelo pélvico. Los datos que hay son muy prometedores e invitan a desarrollar estudios prospectivos, aleatorizados y

comparativos, que confirmen la eficacia y seguridad.

BIBLIOGRAFIA

1. A Beléndez. La unificación electromagnética - Revista *Mètodemetode.es* › article-revistas › la-unificacio-electromagnetica metode.es 15/4/2020
2. Reid, S., «Maxwell at King's College, London». En Flood, R. et al. (eds.). *James Clerk Maxwell. Perspectives on His Life and Work*. Oxford University Press. Oxford 2014
3. Jackson R. John Tyndall and the Early History of Diamagnetism. *Ann Sci*. 2015;72(4):435–489
4. Voorhees AP, Ho LC, Jan NJ, et al. Whole-globe biomechanics using high-field MRI. *Exp Eye Res*. 2017;160:85–95.
5. Cicha I, Lye S, Janko C, Friedrich RP, Pöttler M, Alexiou C. Magnetic nanoparticles for medical applications. *Nanomedicine (Lond)*. 2017;12(8):825–829.
6. Zyss T. Magnetotherapy. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29 Suppl 1:161–201.
7. Bourdillon P, Hermann B, Sitt JD, Naccache L. Electromagnetic Brain Stimulation in Patients With Disorders of Consciousness. *Front Neurosci*. 2019;13:223. Published 2019 Mar 18. doi:10.3389/fnins.2019.00223
8. Cavaleri R, Schabrun SM, Chipchase LS. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2017;6(1):48. Published 2017 Mar 6. doi:10.1186/s13643-017-0440-8 9
9. Klein MM, Treister R, Raji T, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *Pain*. 2015;156(9):1601–1614.
10. Easley DC, Abramowitch SD, Moalli PA. Female pelvic floor biomechanics: bridging the gap. *Curr Opin Urol*. 2017;27(3):262–267
11. Zuchelo LTS, Bezerra IMP, Da Silva ATM, et al. Questionnaires to evaluate pelvic floor dysfunction in the postpartum period: a systematic review. *Int J Womens Health*. 2018;10:409–424)
12. Santini SJ, Cordone V, Falone S, et al. Role of Mitochondria in the Oxidative Stress Induced by Electromagnetic Fields: Focus on Reproductive Systems. *Oxid Med Cell Longev*. 2018
13. Wdowiak A, Mazurek PA, Wdowiak A, Bojar I. Effect of electromagnetic waves on human reproduction. *Ann Agric Environ Med*. 2017;24(1):13–18;2018:5076271
14. World Health Organization. Establishing a

- Dialogue on Risks from Electromagnetic Fields. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2002; 2002
15. Pall ML. Microwave frequency electromagnetic fields (EMFs) produce widespread neuropsychiatric effects including depression. *J Chem Neuroanat.* 2016;75(Pt B):43–51.
 16. Carpenter D. O. Human disease resulting from exposure to electromagnetic fields. *Reviews on Environmental Health.* 2013;28(4):159–172.
 17. FDA permits marketing of transcranial magnetic stimulation for ...<https://www.fda.gov/.../fda-permits-marketing-transcranial-magnetic-stimulation-treatment-obsessive-compulsive-disorder>
 18. Madroñero de la Cal A. IMPORTANCIA DE LOS APLICADORES DE CAMPO MAGNÉTICO EN LOS TRATAMIENTOS ELECTROTERTAPÉUTICOS EN LAS PERSONAS MAYORES. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2003;38(6):355-68 365
 19. Blackman CF, Benane SG, Rabinowitz JR, House DE, Joines WT. A role for the magnetic field in the radiation-induced efflux of calcium ions from brain tissue in vitro. *Bioelectromagnetics* 1985;6:327-37
 20. Grimsrud KW, Halker Singh RB. Emerging Treatments in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(9):61. Published 2018 Jul 16. doi:10.1007/s11916-018-0716-2
 21. Hao S, Zhang Y, Meng J, et al. Integration of a Superparamagnetic Scaffold and Magnetic Field To Enhance the Wound-Healing Phenotype of Fibroblasts [published correction appears in *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019 Jan 23;11(3):3628]. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018;10(27):22913–22923
 22. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:303. Published 2015 Jun 16. doi:10.3389/fnhum.2015.00303
 23. Kanjanapanang N, Chang KV. Peripheral Magnetic Stimulation (Transcutaneous Magnetic Stimulation). In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
 24. Barker A. T., Jalinous R., Freeston I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 325, 1106–1107
 25. Beaulieu LD, Schneider C. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on normal or impaired motor control. A review. *Neurophysiol Clin.* 2013 Oct;43(4):251-60
 26. Smania N, Corato E, Fiaschi A, Pietropoli P, Aglioti SM, Tinazzi M. Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome. *J. Neurol.* 2005 Mar;252(3):307-14
 27. Khedr EM, Ahmed MA, Alkady EA, Mostafa MG, Said HG. Therapeutic effects of peripheral magnetic stimulation on traumatic brachial plexopathy: clinical and neurophysiological study. *Neurophysiol Clin.* 2012 Apr;42(3):111-8
 28. Leung A, Fallah A, Shukla S. Transcutaneous magnetic stimulation (TMS) in alleviating post-traumatic peripheral neuropathic pain States: a case series. *Pain Med.* 2014 Jul;15(7):1196-9.
 29. Lim YH, Song JM, Choi EH, Lee JW. Effects of Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation on Patients With Acute Low Back Pain: A Pilot Study. *Ann Rehabil Med.* 2018 Apr;42(2):229-238.
 30. Massé-Alarie H, Beaulieu LD, Preuss R, Schneider C. Repetitive peripheral magnetic neurostimulation of multifidus muscles combined with motor training influences spine motor control and chronic low back pain. *Clin Neurophysiol.* 2017 Mar;128(3):442-453.
 31. Massé-Alarie H, Flamand VH, Moffet H, Schneider C. Peripheral neurostimulation and specific motor training of deep abdominal muscles improve posturomotor control in chronic low back pain. *Clin J Pain.* 2013 Sep;29(9):814-23.
 32. Krewer C, Hartl S, Müller F, Koenig E. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on upper-limb spasticity and impairment in patients with spastic hemiparesis: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Jun;95(6):1039-47.
 33. Baek J, Park N, Lee B, Jee S, Yang S, Kang S. Effects of Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation Over Vastus Lateralis in Patients After Hip Replacement Surgery. *Ann Rehabil Med.* 2018 Feb;42(1):67-75.
 34. Momosaki R, Abo M, Watanabe S, Kakuda W, Yamada N, Kinoshita S. Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation With Intensive Swallowing Rehabilitation for Poststroke Dysphagia: An Open-Label Case Series. *Neuromodulation.* 2015 Oct;18(7):630-4; discussion 634-5.
 35. Lim R, Liong ML, Leong WS, Karim Khan NA, Yuen KH. Pulsed Magnetic Stimulation for Stress Urinary Incontinence: 1-Year Followup Results. *J Urol.* 2017;197(5):1302–1308
 36. Lim R, Liong ML, Leong WS, Khan NAK, Yuen KH. Effect of pulsed magnetic stimulation on quality of life of female patients with stress urinary incontinence: an IDEAL-D stage 2b study. *Int Urogynecol J.* 2018;29(4):547–554
 37. Alexander O Krouham,* Claudia Martínez

- Mendoza,** Raquel Mizrahi Chiver**
Magnetismo en medicina: Ondamed, una nueva modalidad diagnóstica y terapéutica .An Med (Mex) 2011; 56 (2): 91-98
38. Häfeli U. The History of Magnetism in Medicine. In: Andrä W, Nowak H (eds). *Magnetism in Medicine*. 2nd ed. Weinheim, Germany; Wiley–VCH Verlag GmbH; 2007. p. 3-25.
39. Detlav L E. The influence of constant and pulsed electromagnetic fields on oxidation processes in muscle. *Electromagnetic therapy of injuries and diseases of the support-motor apparatus*. International collection of papers, Riga, Latvia. Riga Medical Institute 1987:12-16.
40. Mecseki L. et al. The study of the efficacy of magnetotherapy in peripheral paralysis. *Hungarian Symposium on Magnetotherapy, 2nc* Symposium, 16- 17 May 1987. Szekesfehervar, Hungary*. Pag 149-158.
41. Colbert R, Markov M S., Banerji M. y Pilla A A. Magnetic mattress pad use in patients with fibromyalgia: a randomized double-blind pilot study. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* 1999; 13:19 - 31.
42. Currier D P, Ray J M., Nyland J., Rooney J G., Noteboom J T. y Kellogg R. Effects of electrical and electromagnetic stimulation after anterior cruciate ligament reconstruction. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*; 17(4): 177-184.
43. Binder A., Parr G., Hazleman B. y Fitton-Jackson S. Pulsed electromagnetic therapy of persistent rotator cuff tendinitis. A double blind controlled assessment. *Lancet* 1984;8379 :695 - 698.
44. Lee E W., Maffulli N., Li C K. y Chan K M. Pulsed magnetic and electromagnetic fields in experimental Achilles tendonitis in the rat: a prospective randomized study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*;78(4):399-404.
45. Lin Y., Nishimura R., Nozaki K., Sasaki N., Kadosawa T., Goto N., Date M. y Takeuchi A. Collagen production and maturation at the experimental ligament defect stimulated by pulsing electromagnetic fields in rabbits. *Japan. J. Vet. Med. Sci.* 1993;55(4):527-531
46. Buckley BS, Lapitan MC. Epidemiology Committee of the Fourth International Consultation on Incontinence P. Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children—current evidence: Findings of the Fourth International Consultation on Incontinence. *Urology* 2010;76:265–70.
47. Palacios S, Ramirez M, Lilue M, Vega B. Evaluation of Femaxeen® for control of urinary incontinence in women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Maturitas*. 2020;133:1-6
48. Markland AD, Richter HE, Fwu CW, et al. Prevalence and trends of urinary incontinence in adults in the United States, 2001–2008. *J Urol* 2011;186: 589–93.
49. Galloway NT, El-Galley RE, Sand PK, et al. Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. *Urology* 1999;53: 1108–11.
50. Lim R, Lee SW, Tan PY, Liong ML, Yuen KH. Efficacy of electromagnetic therapy for urinary incontinence: A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2015;34(8):713–722
51. Lim R, Liong ML, Leong WS, Karim Khan NA, Yuen KH. Pulsed Magnetic Stimulation for Stress Urinary Incontinence: 1-Year Followup Results. *J Urol*. 2017;197(5):1302–1308.
52. Lim R, Liong ML, Leong WS, Khan NAK, Yuen KH. Patients' perception and satisfaction with pulsed magnetic stimulation for treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2018;29(7):997–1004
53. Shafk A (2000) The role of the levator ani muscle in evacuation, sexual performance and pelvic floor disorders. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 11:361-376.
54. Reider B (2016) Role of pelvic floor muscles in female orgasmic response. *J Womens Health Issues Care* 5. DOI:10.4172/2325-9795.1000250Corpus ID: 4325492
55. Hlavinka TC, Turčan P and Bader A. The Use of HIFEM Technology in the Treatment of Pelvic Floor Muscles as a Cause of Female Sexual Dysfunction: A Multi-Center Pilot Study Hlavinka et al., *J Women's Health Care* 2019, 8:1 DOI: 10.4172/2167-0420.1000455
56. Jorgensen W A., Frome B M. y Wallach C. Electrochemical therapy of pelvic pain: effects of pulsed electromagnetic fields (PEMF) on tissue trauma. *European Journal of Surgery* 1994; Supplement vol 574:83-86.
57. Damirov M. et al. Magnetic infrared laser therapeutic apparatus (MILTA) in treatment of patients with endometriosis. *Vrachi* 1994;12:17 - 19.
58. Strugatskii V M., Strizhakov A N., Kovalenko M V., Istratov V G. y Iakubovich D V. A permanent magnetic field in the combined treatment of acute endometritis after an artificial abortion. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 1996;6:21 24.

Caso Clínico

Tumor de células granulares de mama. Lesión benigna simuladora de cáncer de mama, a propósito de un caso clínico

Granular breast cell tumor. Benign breast cancer simulator lesion, about a clinical case

Martín Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Nieto Gallo MA, Gamero Medina V, Menéndez Fuster JM

Hospital Universitario Infanta Cristina (Madrid)

RESUMEN

El tumor de células granulares de la mama es una neoplasia mesenquimal no vascular, habitualmente benigna, que se origina en las células de Schwann. Se presenta con mayor frecuencia en cabeza y cuello, siendo excepcional su localización mamaria. Clínica y radiológicamente, puede simular un carcinoma de mama y producir dificultades en el diagnóstico diferencial.

El objetivo de este trabajo es el análisis clínico, radiológico y patológico del tumor de células granulares de la mama, a través de la presentación de un caso clínico, así como la discusión en la literatura sobre esta entidad clínica.

Palabras clave: Diagnóstico diferencial; Tumor de células granulares; Tumor de Abrikossoff; Lesión benigna.

ABSTRACT

Granular breast cell tumor is a non-vascular mesenchymal neoplasm, usually benign, that originates in Schwann cells. It occurs most frequently in the head and neck, its breast location being exceptional. Clinically and radiologically, it can simulate a breast carcinoma and cause difficulties in differential diagnosis.

The objective of this work is the clinical, radiological and pathological analysis of the granular breast cell tumor, through the presentation of a clinical case, as well as the discussion in the literature about this clinical entity.

Keywords: Differential diagnosis; Granular cell tumor; Abrikossoff tumor; Benign lesion.

INTRODUCCION

El tumor de células granulares de la mama, es un tumor benigno derivado de las células de Schwann de los nervios periféricos (1). Afecta a mujeres entre 30-50 años. Se presenta con mayor frecuencia en cabeza y cuello, con una prevalencia en la mama del 5 – 8 %, donde puede simular un carcinoma, de ahí la importancia de un diagnóstico correcto. El tratamiento consiste en la exéresis de la lesión. En una proporción inferior al 1% el tumor puede tener un carácter invasivo, metastatizando a ganglios linfáticos, pulmón, hígado o hueso.

CORRESPONDENCIA:

Silvia Martín Gutiérrez
Hospital Universitario
Infanta Cristina (Madrid)

CASO CLINICO

Paciente de 61 años de edad, que consulta por nódulo palpable en mama izquierda de reciente aparición. Sin antecedentes familiares ni personales de interés. A la exploración presenta un nódulo palpable en línea intercuadrántica externa de 1,5 cm, irregular, de consistencia dura y retracción de la piel.

En las proyecciones mamográficas convencionales, se describe una densidad focal asimétrica en la mama derecha y en la mama izquierda, no se objetivan hallazgos patológicos y se clasifica como BIRADS 0. Sin embargo, la ecografía mamaria mostró una imagen nodular, hipoeoica, de bordes irregulares, heterogénea, de 9x8 mm de diámetro en la mama izquierda, que se clasifica como BIRADS 4C, sugestiva de malignidad (figura 1).



Figura 1. Ecografía mamaria: Nódulo en línea intercuadrántica externa de mama izquierda de 8x9x7 mm, hipoeoico, heterogéneo (BIRADS 4C).



Figura 2. Biopsia percutánea mediante aguja gruesa guiada por ecografía de nódulo en línea intercuadrántica externa de mama izquierda.

Se realiza una biopsia percutánea mediante aguja gruesa (BAG) guiada por ecografía y se coloca un marcador metálico (figura 2).

El estudio anatomopatológico describe la presencia de grupos de células sin atipias, citoplasma amplio, granular y eosinófilo, con núcleo pequeño, pequeño nucleolo y complejos lisosomiales (figura 3). El estudio inmunohistoquímico revela la expresión intensa de las células para proteína S-100, con negatividad para citoqueratinas (AE1/AE3) y CEA, estableciéndose el diagnóstico de sospecha de tumor de células granulares de la mama (figura 4).

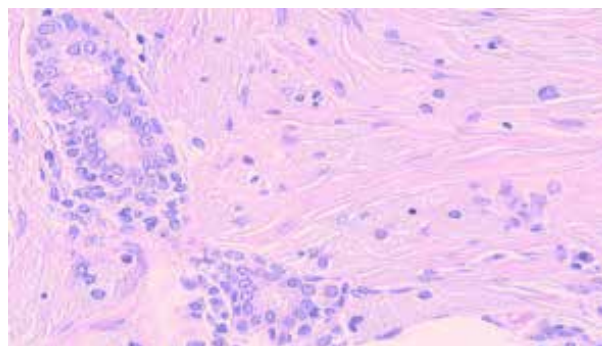


Figura 3. Infiltración neoplásica compuesta por cordones y células sueltas poligonales con núcleo uniforme central y abundante citoplasma granular con complejos lisosomiales.

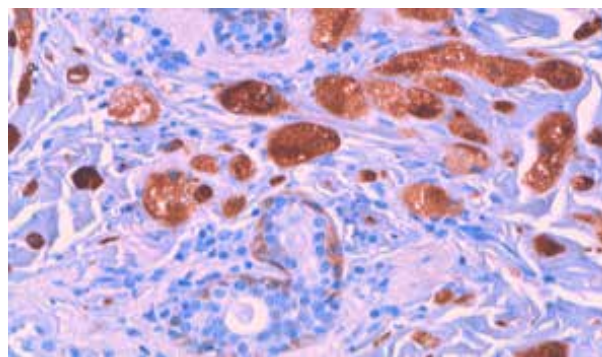


Figura 4. Las células tumorales son intensamente positivas para proteína S100.

Ante estos hallazgos, se realiza una biopsia escisional diferida. En la pieza de tumorectomía, se identifica una lesión estrellada de 1 cm de diámetro, concordante con el diagnóstico previo de tumor de células granulares, con márgenes libres. La paciente no presentó complicaciones postoperatorias. Tras un periodo de seguimiento de 10 años, la paciente se encuentra asintomática en el momento actual.

DISCUSION

La primera descripción del tumor de células granulares corresponde a Weber en 1854. Posteriormente, Abrikossoff en el año 1926, considera que es un tumor de origen muscular, basándose en las características morfológicas de las células, y lo denomina también como “mioblastoma de células granulares” (2).

Actualmente, se sabe que el tumor de células granulares es un tumor de origen neural o neuroectodérmico (3).

Afecta a mujeres, fundamentalmente de raza negra, entre 30 y 50 años, si bien se ha descrito en adolescentes y mujeres de edad avanzada, así como en la mama del varón. Se puede localizar en cualquier parte del cuerpo y ser multifocal, pero las localizaciones más frecuentes son la lengua, la dermis, el tejido celular subcutáneo, la mama, la laringe, los bronquios, el esófago, el estómago, el apéndice, el ano, los conductos biliares, el páncreas, la vejiga, el útero y la vulva (4).

El principal problema que supone el diagnóstico de estos tumores, es que pueden mimetizar un cáncer de mama, sin características clínicas y/o radiológicas distintivas entre ellos. Clínicamente, en la mayoría de los casos se presentan como una tumoración palpable, de consistencia dura, que puede producir retracción de la piel y el pezón (5). A nivel radiológico, estos tumores pueden presentar un amplio espectro de imágenes, desde lesiones mal definidas o espiculadas en la mamografía o tumores sólidos, de bordes mal delimitados en la ecografía, a otras lesiones bien circunscritas (6).

Por todo ello y debido a su baja frecuencia, el diagnóstico definitivo sólo puede establecerse por el estudio anatomopatológico del tumor, a través de una biopsia. El diagnóstico diferencial debe establecerse con la adenosis esclerosante, las lesiones histocitarias, el carcinoma mamario y las metástasis de tumores extramamarios.

En el estudio anatomopatológico, a nivel microscópico, es frecuente el hallazgo de una proliferación de células redondeadas, con amplios citoplasmas acidófilos y granulares bien definidos, cuyos núcleos ovales, de

disposición central o algo excéntrica, presentan nucleolos, ocasional pleomorfismo nuclear y complejos lisosomiales, que es el dato más característico y constante de los tumores de células granulares (7), objetivado en nuestro caso. Las lesiones crecen en nidos, cordones, o en sábana sin patrón arquitectural definido.

El estudio inmunohistoquímico es característico por la positividad celular frente a la proteína S-100 y enolasa neuronal específica y la negatividad para proteínas de músculo liso (actina, desmina), como en el caso que nos ocupa.

La variante maligna constituye menos del 1% del total de los tumores granulares y la principal vía de diseminación es linfática. El diagnóstico se establece al hallar enfermedad a distancia con los mismos hallazgos histológicos que el tumor primario (8).

El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica, con márgenes libres. La tasa de recidiva oscila en torno al 10% (9,10). Se han descrito seis rasgos de importancia a la hora de definir la agresividad histológica de los tumores de células granulares: necrosis, carácter fusiforme de las células tumorales, núcleos vesiculares con grandes nucleolos, índice divisional elevado (>2 mitosis/10 HPF —200x—), pleomorfismo nuclear y alta relación núcleo/citoplasma. Los tumores que reúnen 3 o más criterios son clasificados como malignos, los que reúnen 1 ó 2 criterios son clasificados como atípicos y si no presentan ningún criterio o solo muestran pleomorfismo nuclear focal son clasificados como benignos. Otros datos indicativos de pronóstico desfavorable son reactividad de Ki-67 superior al 10%, positividad a p53, amplio tamaño tumoral y edad muy avanzada del paciente. En las formas malignas, algunos autores proponen asociar quimioterapia o radioterapia.

Por todo lo expuesto anteriormente, el estudio histológico del tumor de células granulares de la mama es imprescindible para establecer el diagnóstico definitivo y debe ser considerado dentro de los diagnósticos diferenciales tanto de las lesiones tumorales benignas como malignas de la mama, por las implicaciones terapéuticas que conlleva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Payá C., Estellés N., Laforga J. et al. Tumor de células granulares de la mama: Presentación de un caso y revisión de la literatura médica española. *Rev Senol Patol Mamar.* 2017;30(3):130-133.
2. Abrikossoff AI. Über myom, ausgehend von der quergestreiften willk rlichehen skulatur. *Virchow Arch Pathol Anat Physiol.* 1926;260:215-233.
3. Fletcher CD., Hogendoorn P., Mertens F. et al. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone.* 4th ed. Lyon, France: IARC Press;2013.
4. Brown AC., Audisio RA., Regitning P. Granular cell tumour of the breast. *Surg Oncol.* 2011;20:97-105.
5. Adeniran A., Al-Ahmadie H., Mahoney MC., et al. Granular cell tumor of the breast: a series of 17 cases and review of the literature. *Breast J* 2004;10:528-31.
6. Yang WT., Edeiken-Monroe B., Sneige N. Sonographic and mammographic appearances of granular cell tumors of the breast with pathological correlation. *J Clin Ultrasound.* 2006;34:153-160.
7. Vera-Sempere F., García A., Froufe A. et al. Tumor de células granulares de piel mamaria. Estudio morfológico de dos casos mostrando inmunorreactividad frente a inhibida. *Rev Esp Patol.* 2003;36(4):433-440.
8. Villarroel A., Navarro M., Razmillic D. et al. Tumor de células granulares de la mama. Presentación de un caso clínico. *ARS Médica. Revista de ciencias médicas.* 2018;43(2).
9. Brown A., Audisio R., Regitning P. Granular cell tumor of the breast. *Surg Oncol.* 2011;(20(2):97-105.
10. Priego P., Rodríguez G., Lisa E. et al. Tumor de células granulares. *Revista Chilena de Cirugía.* 2007;59(5):379-381.

Caso Clínico

Anticoncepción oral para la mujer actual

Oral contraception for today's woman

Lete I (1), Novalbos J (2)

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

2 Director de relaciones científicas. Laboratorios Theramex.

Paciente de 32 años, gesta 1, sin antecedentes médicos personales de interés, enfermera, acude a la consulta de ginecología solicitando asesoramiento anticonceptivo. Hasta la fecha ha utilizado preservativo, pero ahora, tras haber dado a luz hace 9 meses, se plantea un cambio de método.

Según los datos de uso de anticoncepción en España y el perfil de la paciente... ¿qué método anticonceptivo elegirá con mayor probabilidad?

Después del preservativo, la anticoncepción hormonal combinada es el método más utilizado por las mujeres españolas, según los datos de la Encuesta de Anticoncepción de la SEC del año 2018. Además, el perfil de usuaria de AHC es el de una mujer de 20 a 30 años, nuligesta y con estudios superiores.

Además, las mujeres optan por la anticoncepción hormonal combinada, en su inmensa mayoría, siendo prácticamente residual el número que utiliza una píldora de sólo gestágenos.

CORRESPONDENCIA:

Iñaki Lete

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

Encuesta de uso de anticoncepción en España 2018

Preservativo	29,6 %	
Píldora	17,3 %	→
Anillo vaginal	2,9 %	
Parche	0,7 %	
Píldora "solo gestágenos"	0,1 %	→
Implante	1 %	
Intramuscular	0,2 %	
DIU (Cobre)	4,3 %	
DIU (Hormonal)	4,3 %	
Vasectomía	4,3 %	
Ligadura / oclusión trompas	5,4 %	
Coito interruptus	1,2 %	
Naturales	0,2 %	
Otros	0,7 %	
Ninguno	27,8 %	

Observatorio de SSIK de la SEC. Encuesta de uso de anticoncepción 2018

El papel del estrógeno en la AHC es el de estabilizar el endometrio y proveer un adecuado control del ciclo, además de ejercer un efecto antiandrogénico mediado por el incremento en la síntesis de SHBG, potenciar el efecto antagonodotrópico del gestágeno y compensar el bloqueo endógeno de la secreción de estradiol.

Por otro lado, sabemos que el uso de estrógeno se asocia a un incremento del riesgo de padecer una enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y que este efecto es dosis dependiente de manera que a mayores dosis de estrógeno administradas, mayor el riesgo de ETV.

El panorama actual de la anticoncepción en España es que alrededor de 1,5 millones de mujeres españolas usa AHC ("la píldora") con las siguientes ventajas: eficacia, el

control del ciclo y los efectos beneficiosos que dependen de los estrógenos y los siguientes inconvenientes: la eficacia depende del cumplimiento y se incrementa el riesgo de ETV.

EFICACIA DE LA AHC

En el momento de informar a la paciente sobre la eficacia del AHC debemos de tener en cuenta dos aspectos fundamentales: eficacia y efectividad, siendo eficacia la capacidad para evitar el embarazo en condiciones ideales de uso y efectividad la capacidad para evitar el embarazo en condiciones reales de uso. En el caso de la AHC se estima que la eficacia, medida por el porcentaje de mujeres que se quedará embarazada durante 1 año de uso, es del 0,30% mientras que la efectividad es del 9%.

Diferencias notables entre eficacia y efectividad		
Method	% pregnancies "Perfect use"	% pregnancies "Typical use"
Short acting methods		
Oral contraceptives	0,30%	9%
Condom	2,00%	18%
Patch	0,30%	9%
Ring	0,30%	9%
Injectable	0,20%	6%
Long acting methods		
Implant	0,005%	0,05%
Copper IUD	0,60%	0,80%
LNG-IUS	0,02%	0,20%

Trussell J. Contraceptive failure in the United States. Contraception 2011;83:397-404.

La diferencia entre eficacia y efectividad depende del cumplimiento terapéutico y, desde siempre se sabe que un importante porcentaje de mujeres olvidará, al menos una píldora por ciclo y, sólo el 22 % reporta no tener ningún olvido (Mansour, D. (2014). International survey to assess women's attitudes regarding choice of daily versus nondaily female hormonal contraception. International journal of women's health, 6, 367.)

La pregunta que nos planteamos es ¿Podemos hacer algo para mejorar la efectividad de los AHC?

Desde que se comercializó la primera píldora anticonceptiva se han realizado enormes esfuerzos para mejorar el cumplimiento por parte de sus usuarias con los resultados mencionados anteriormente en el estudio de Mansour. Parece evidente que modificar las pautas de comportamiento humanas no resulta sencillo.

Por ello, podemos basar nuestras acciones en minimizar, a través de medidas farmacológicas, el impacto del mal

cumplimiento. Entre estas medidas farmacológicas destacan dos:

1. Utilizar fármacos de vida media larga: La vida media es un concepto farmacocinético que se define como el tiempo necesario para que la dosis plasmática de un fármaco caiga al 50% de su máxima concentración. Si utilizamos drogas con vida media larga, las concentraciones plasmáticas se podrán mantener por encima de la concentración mínima eficaz aún en caso de retraso u olvido en la toma del fármaco.
2. Utilizar pautas de administración prolongadas: Se ha demostrado que disminuir el periodo libre de hormonas en los AHC se asocia a menor crecimiento folicular y, como consecuencia, a menor posibilidad de fallo por olvido de un comprimido

EFICACIA DE ZOELY

La eficacia anticonceptiva de Zoely fue evaluada en dos ensayos clínicos, fase III, multicéntricos, internacionales, comparativos con un anticonceptivo hormonal combinado oral que contiene drospirenona (DRSP) 3 mg y etinilestradiol (EE) 30 mcg por comprimido en pauta 21/7.

Uno de los ensayos se realizó en América, el llamado estudio Rumba (Westhoff C, Kaunitz AM, Korver T, Sommer W, Bahamondes L, Darney Pet al. Efficacy, safety, and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -estradiol: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2012;119:989-99.) y el otro en Europa y Australia, llamado estudio Samba (Mansour D, Verhoeven C, Sommer W, Weisberg E, Taneepanichskul S, Melis GB et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care 2011;16: 430-43.) El objetivo principal de los dos ensayos clínicos fue el de evaluar la eficacia anticonceptiva, medida mediante el Índice de Pearl, del nuevo anticonceptivo Zoely. Entre los dos estudios se incluyeron 4433 mujeres que fueron aleatorizadas en una relación 3:1: 3257 recibieron el producto a estudio (E2/NOMAC) y 1089 recibieron el comparador (EE/DRSP). 87 mujeres inicialmente aleatorizadas fueron excluidas por no haber iniciado el tratamiento.

En el estudio Samba (Europa y Australia) se produjeron en el grupo tratado con E2/NOMAC 4 embarazos en 1591 usuarias, lo que supone un Índice de Pearl de 0,38

(Intervalo de Confianza (IC) 95%: 0,10-0,97). En el grupo control se registraron 3 embarazos en 535 pacientes con un Índice de Pearl de 0,81 (IC 95%: 0,17-2,35). La diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa.

En el estudio americano (estudio Rumba), se produjeron 12 embarazos en 1375 mujeres en el grupo estudio: Índice de Pearl 1,27 (IC 95%: 0,66-2,22) y 6 embarazos en el grupo control compuesto por 463 pacientes: Índice de Pearl 1,89 (IC95%:0,69-4,11).

Cabe mencionar que en los dos estudios se permitió a las pacientes del grupo Zoely olvidar hasta 2 píldoras por ciclo sin necesidad de utilizar anticoncepción de barrera posterior, mientras que a las pacientes del grupo control (EE/DRSP) sólo se les permitió el olvido de una píldora por ciclo.

La conclusión de los dos ensayos pivotaes en fase III fue que la eficacia anticonceptiva de Zoely es comparable a la del resto de anticonceptivos orales combinados disponibles con la ventaja de disponer de una ventana más amplia en caso de olvido (24 horas frente a 12 horas).

Esto es debido a dos características farmacocinéticas diferenciadoras respecto a otros anticonceptivos orales. En primer lugar, la vida media de NOMAC es de 46 horas, lo que permite que aún en caso de olvido de un comprimido los niveles plasmáticos del gestágeno, responsable del efecto anticonceptivo, se mantengan por encima de la concentración mínima eficaz (Gerrits MG, Schnabel PG, Post TM, Peeters PA. Pharmacokinetic profile of nomegestrol acetate and 17 β -estradiol after multiple and single dosing in healthy women. Contraception 2013;87:193-200.

Tabla 1. Vida media de diferentes gestágenos utilizados en anticoncepción¹⁰

Gestágeno	Vida media en horas
Norestisterona	5-12
Dienogest	11
Norgestimato	12-30
Gestodeno	16-18
Levonorgestrel	20
Desogestrel	31
Acetato de clormadinona	34-36
Acetato de ciproterona	38
Drospirenona	40
Acetato de nomegestrol	46

En segundo lugar, la pauta 24/4 reduce el intervalo libre de hormonas y con ello el crecimiento folicular típico en este periodo (van Heusden AM, Fauser BC. Residual ovarian activity during oral steroid contraception. Hum Reprod Update 2002;8:345-58.)

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego en el que se incluyeron 40 pacientes que utilizaron el anticonceptivo E2/NOMAC en pauta 24/4 durante 3 ciclos y 37 pacientes que utilizaron el mismo anticonceptivo en pauta 21/7 también durante 3 ciclos, se midieron el tamaño folicular y los niveles plasmáticos de estradiol, FSH y LH (Christin-Maitre S, Serfaty D, Chabbert-Buffet N, Ochsenbein E, Chassard D, Thomas JL. Comparison of a 24-day and a 21-day pill regimen for the novel combined oral contraceptive, nomegestrol acetate and 17 β -estradiol (NOMAC/E2): a double-blind, randomized study. Hum Reprod 2011;26:1338-47.) En el grupo de tratamiento con pauta 24/4 el tamaño del folículo de mayor dimensión identificado mediante ecografía transvaginal fue significativamente menor que en el grupo con pauta 21/7: 9.2 versus 11.5 (P = 0.04).

En el año 2011 se publicaron los resultados del estudio International Active Surveillance of Women Taking Oral Contraceptives (INAS), un estudio prospectivo diseñado para establecer la efectividad en la vida real de diferentes píldoras anticonceptivas por gestágeno que contienen, intervalo libre de hormonas e índice de masa corporal (Dinger J, Do Minh T, Buttmann N, Bardenheuer K. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen. Obstet Gynecol 2011;117:33-40.) En el estudio participaron 52.218 mujeres de Estados Unidos y varios países europeos que utilizaron un anticonceptivo oral y fueron seguidas durante un periodo de 3 años. En este tiempo, se produjeron 1634 embarazos no deseados durante un periodo de observación de 73.269 mujeres/año. Las tasas más bajas de fallo anticonceptivo se observaron en el grupo de pacientes que utilizaron un anticonceptivo con etinilestradiol y drospirenona en pauta 24/4: 4.7% y 6.7% en el tercer año (Hazard Ratio: 0.7, IC 95% 0.6-0.8). Los resultados del estudio INAS reforzaron la idea de que, en condiciones normales de uso de los anticonceptivos orales, la composición farmacológica puede suponer una medida adecuada para minimizar el impacto del mal cumplimiento habitual en anticoncepción y, por lo tanto, una medida eficaz para incrementar la efectividad de la misma.

Un estudio de similares características está en marcha en la actualidad (Prospective Controlled Cohort Study on the Safety of a Monophasic Oral Contraceptive Containing Nomegestrol Acetate (2.5mg) and 17 β -estradiol (1.5mg) (PRO-E2) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01650168 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01650168?term=nomegestrol+acetate&cond=Contraception&draw=2&rank=1>) en el que se han reclutado 101.000 pacientes que serán seguidas durante

2 años. Si bien, el objetivo principal del estudio abarca aspectos relacionados con la seguridad de E2/NOMAC comparado con EE/LNG, también se esperan datos de eficacia en la vida real. Los primeros resultados se esperan para finales del año 2020. Los resultados de este último estudio confirmarán si E2/NOMAC resulta más efectivo que los anticonceptivos con levonorgestrel en el uso diario, en condiciones de práctica clínica habitual.

SEGURIDAD DE LA AHC

El uso de AHC se asocia a un incremento del riesgo de TEV que parece ser menor con los anticonceptivos que contienen LNG (Martínez F, Ramírez I, Pérez-Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta-analysis. Eur J Contracept Reprod Health Care 2012;17:7-29.).

Uso/no uso de AHC y tipo de gestágeno	RR de ETV	Riesgo absoluto de ETV por 10.000 mujeres/año
No uso – No embarazo		2,3 (3-13,3)
Levonorgestrel	1	8,0 (5,2-11,7)
Gestodeno	1,33 (1,08-1,63)	10,6 (6,9-15,6)
Desogestrel	1,93 (1,31-2,85)	15,4 (10,0-22,5)
Drospirenona	1,67 (1,10-2,55)	13,3 (7,02-24,4)
Ciproteirona	1,65 (1,30-2,11)	13,2 (8,6-19,3)
Embarazo		29,4 (6,0-82,0)

Sobre la relación entre el uso de AHC y la ETV sabemos que el uso de anticonceptivos combinados puede interactuar con factores personales de vulnerabilidad como una trombofilia congénita o adquirida y que puede provocar cambios en la coagulación que modifican el riesgo de ETV (Tchaikovski SN, Rosing J. Mechanisms of estrogen induced venous thromboembolism. Thromb Res 2010;126:5–11.) En general se considera que el uso de anticonceptivos con estrógenos induce cambios en los factores de la coagulación (aumento de los fragmentos 1+2 de la protrombina o incremento de la resistencia a la proteína C activada (PCA) que pueden aumentar el riesgo de ETV (Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: Basic pathophysiology. Crit Care Med 2010;38(2 Suppl.):S3–9.).

SEGURIDAD DE ZOELY

En una revisión de la literatura en la que se compararon los efectos sobre la hemostasia de cuatro tipos diferentes de anticonceptivos orales: EE/LNG, EE/DRSP, E2/Dienogest y E2/NOMAC, se encontró que el anticonceptivo con E2/NOMAC disminuía la síntesis y actividad de los factores protrombóticos, mientras que el resto de anticonceptivos no habían podido demostrar este efecto positivo sobre los factores de la coagulación (Lete I, Chabbert-Buffet N, Jamin C, Lello S, Lobo P, Nappi RE et al. Haemostatic and metabolic impact of estradiol pills and drospirenone-containing ethinylestradiol pills vs. levonorgestrel-containing ethinylestradiol pills: A literature review. Eur J Contracept Reprod Health Care 2015;20:329-43.). Una de las posibles explicaciones a este efecto positivo sobre los factores de la coagulación podría ser que el anticonceptivo con E2/NOMAC tiene un impacto menor sobre los niveles de la sex hormone binding globuline (SHBG) que otros anticonceptivos.

IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA DE LAS PACIENTES QUE USAN ZOELY

Una de las razones para prescribir y utilizar anticoncepción hormonal es la de experimentar síndrome premenstrual o síntomas premenstruales que incapaciten a la mujer para desarrollar sus actividades diarias habituales condicionando su calidad de vida⁵³. Entre noviembre de 2012 y julio de 2014 se realizó en España un estudio prospectivo en fase IV cuyo objetivo fue el de evaluar el cambio en la calidad de vida y síntomas premenstruales en mujeres que cambiaron de utilizar el preservativo o píldoras con EE a píldoras con estradiol. Para el ensayo se reclutaron 857 mujeres, de las que se obtuvo información de 785 (Lete I, de la Viuda E, Pérez-Campos E, Martínez MÁG, Sanchez-de la Rosa R, Novalbos J et al. Effect on quality of life of switching to combined oral contraception based on natural estrogen: an observational, multicentre, prospective phase IV study (ZOCAL Study). Eur J Contracept Reprod Health Care 2016;21:276-84.) En el estudio participaron tres grupos diferentes de mujeres: Grupo 1, constituido por mujeres que utilizaban el preservativo y continuaron utilizándolo; Grupo 2, formado por mujeres que utilizaban el preservativo y cambiaron a una píldora con estradiol; Grupo 3, compuesto por mujeres que utilizaban una píldora con EE y cambiaron a una con estradiol. Las participantes en el estudio cumplieron la escala de calidad de vida de la Sociedad Española de

Contracepción (SEC-QoL) en la visita basal y a los 6 meses de la misma. Los resultados del estudio mostraron que las mujeres que cambiaron a un anticonceptivo con estradiol experimentaron una mejoría significativa en su calidad de vida, con un incremento en todos los dominios de la escala, así como una disminución en los valores de los ítems de síntomas premenstruales.

La conclusión fue que aquellas mujeres que estaban descontentas con su método anticonceptivo experimentaron una mejoría en su calidad de vida al cambiar a un método hormonal combinado con estradiol.

Cuestiones que debemos conocer a la hora de prescribir un AHC:

1. Para una mayor efectividad debemos utilizar pautas de, al menos, 24/4 con gestágeno de vida media larga
2. Para una mayor seguridad debemos utilizar estradiol en lugar de etinilestradiol
3. Zoely ha demostrado mejorar la calidad de vida de las mujeres que lo utilizan

Debido a las razones anteriormente expuestas, en el caso de la paciente que presentamos parece razonable proponerle un anticonceptivo hormonal oral combinado con 17 beta estradiol y acetato de nomegestrol



Seguro de Automóvil



¿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 / 902 30 30 10

Síguenos en



y en nuestra APP



A.M.A.
agrupación mutual
aseguradora



Caso Clínico

Tumor fibroso solitario que simula útero miomatoso

Solitary fibrous tumour mimicking myomatous uterus

Ruiz L (a), Espiau A (b), De la Peña Dieste AM (a), Bermúdez R (c), Ortega S (a), Lamarca M (a)

a) *Facultativo Especialista de Área del Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.*

b) *Médico Interno Residente del Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.*

c) *Médico Interno Residente del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.*

RESUMEN

El tumor fibroso solitario es una tumoración mesenquimal muy poco frecuente, de la que se han descrito muy pocos casos con afectación a nivel pélvico. Presentamos una paciente de 57 años con diagnóstico inicial, tras las pruebas de imagen efectuadas, de útero polimiomatoso y en la que el estudio anatomopatológico definitivo reveló un tumor fibroso solitario de probable comportamiento maligno. Esta entidad se caracteriza por un pronóstico incierto y precisa de un adecuado seguimiento clínico. Por ello es fundamental su correcta identificación y diferenciación de otras patologías más frecuentes en el área genital.

Palabras clave: Tumor fibroso solitario. Tracto genital femenino. Útero. Leiomioma.

ABSTRACT

Solitary fibrous tumor is a very rare mesenchymal tumor. Very few cases have been described at pelvic location. We present a 57 year old patient with an initial diagnosis, after imaging tests, of a myomatous uterus in

which the definitive pathology study revealed a solitary fibrous tumor with probable malignant behaviour. This entity is characterized by an uncertain prognosis and requires adequate clinical follow-up. Therefore, its correct identification and differentiation from other more frequent pathologies in the genital area is essential.

Keywords: Solitary fibrous tumour. Female genital tract. Uterus. Leiomyoma.

INTRODUCCIÓN

El tumor fibroso solitario (TFS) fue descrito por primera vez en 1931 en la pleura (1). Posteriormente se comprobó que hasta un 30% de los casos se localizan extratorácicamente y pueden presentarse en cualquier región (2,3). Se trata de una tumoración mesenquimal muy poco frecuente, y se han descrito muy pocos casos con afectación a nivel pélvico. El comportamiento clínico es difícil de predecir y un adecuado diagnóstico es fundamental para poder establecer un seguimiento correcto.

Presentamos una paciente con diagnóstico de TFS de localización uterina y describimos las principales características de esta entidad.

CASO CLÍNICO

Paciente de 57 años remitida a nuestras consultas por hallazgo casual en ecografía solicitada por servicio de Urología de mioma uterino asintomático que presentaba un tamaño de 143x120x81 mm con signos radiológicos de degeneración quística.

CORRESPONDENCIA:

Leyre Ruiz Campo

Servicio Ginecología. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3, 50009 Zaragoza. España.
e-mail: leyrukamp@hotmail.com

No destacan antecedentes familiares de interés. Como antecedentes personales resaltar que es fumadora de 20 cigarrillos/día; se le practicó una nefrostomía hace 15 años por litiasis renal; no presenta alergias medicamentosas y es nuligesta y menopáusica desde los 48 años. En su historia clínica no constaban controles ginecológicos periódicos ni pruebas diagnósticas dentro de los programas de cribado habituales tanto de screening de cáncer de mama como de cáncer de cérvix.

A la exploración, se objetivaron unos genitales externos, vagina y cérvix de aspecto macroscópicamente normal. El útero se encontraba aumentado de tamaño, poco móvil, alcanzando ombligo, con Douglas libre. Se repitió la ecografía en consulta donde se visualizó un mioma mayor de 10 cm, con áreas de degeneración quística.

Ante la exploración y los hallazgos en las pruebas de imagen, se indicó cirugía, mediante laparotomía media infra y supraumbilical para realizar una histerectomía con doble anexectomía con hallazgo de útero polimiomatoso acorde 14-16 semanas de gestación, muy friable, sangrante, con adherencias laxas de asas de intestino delgado y rectosigma. Dada la sospecha de malignidad se solicitó colaboración al Servicio de Urología que realizó resección de implantes a nivel de la plica vesical, descartando la infiltración de la vejiga por tumor. Se completó la cirugía mediante omentectomía ya que el epiplón se encontraba muy vascularizado, con una variz a nivel central de más de 1 cm de calibre. El resto de la cavidad abdominal, hígado, cúpulas diafragmáticas, intestino, peritoneo y ambos anejos eran normales. No se palparon adenopatías de tamaño patológico pélvicas ni paraaórticas. Al finalizar la intervención se consideró una resección completa de la masa tumoral.

Debido a la pérdida hemática durante la intervención, la paciente precisó transfusión de 5 concentrados de hematíes y fue trasladada a la UCI durante 48 horas, donde la evolución fue favorable.

El estudio histológico definitivo informó de un tumor de células fusiformes, hipercelular, con atipia moderada difusa y severa focal, con 10 mitosis por 10 campos de gran aumento en las zonas más activas y con presencia de necrosis probablemente isquémica, inmunorreactivo con CD34 y STAT6 y negativo con CD10, desmina, CD117, calretinina, inhibina y DOG1. Figura 1 y 2.

El tamaño definitivo era indeterminado por la fragmentación de las piezas remitidas, pero de más de 16 cm de diámetro máximo. Los extremos quirúrgicos no fueron evaluables por el mismo motivo.

Por todo ello se concluyó que se trataba de un SFT de probable comportamiento maligno (localización

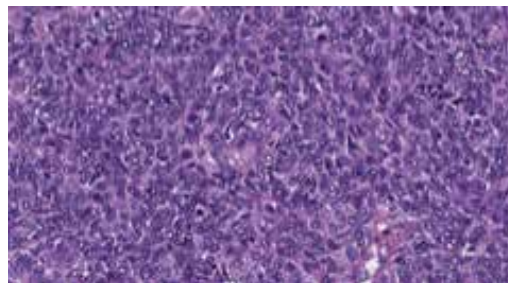


Figura 1. Hematolima-eosina: células fusiformes, atipia moderada, presencia de mitosis y necrosis.

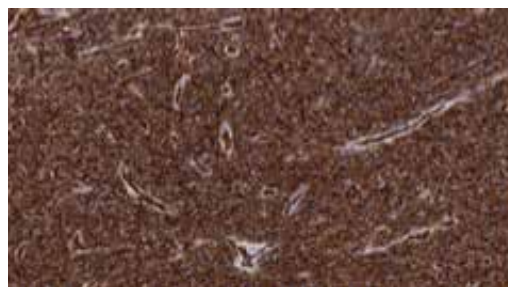
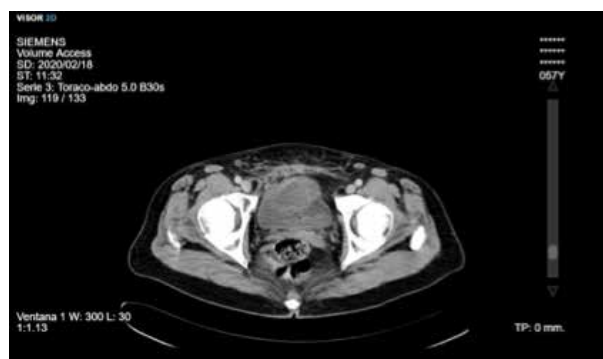


Figura 2. Inmunohistoquímica: positividad para CD34.

abdominal, más de 15 cm. de diámetro, 10 mitosis por 10 campos de gran aumento en las zonas más activas). El epiplón no evidenciaba signos neoplásicos, así como tampoco ambos anejos, aunque en el ovario derecho se identificó un tumor de Brenner benigno de 6 mm.

En comité de tumores, de forma multidisciplinar, se decidió desestimar quimioterapia adyuvante. Se indicó completar el estudio con TAC toracoabdominopélvico en el que no se identificaron signos de afectación ganglionar ni visceral en abdomen superior, ni en tórax y se optó por aplicar radioterapia adyuvante sobre el lecho tumoral. Figura 3.



DISCUSIÓN

El TFS es una entidad clínica infrecuente que se presenta en adultos de edad media, con un pico máximo alrededor de la sexta década de la vida (4,5). La aparición clínica en la localización abdominal es en forma de masa de lento crecimiento, que puede o no producir dolor, distensión o sensación de plenitud. En función del órgano afectado los síntomas podrán variar, y en la afectación del tracto ginecológico inferior en ocasiones aparece sangrado uterino anómalo (6). Es habitual que se diagnostique de forma incidental, como en nuestro caso, tras una prueba de imagen, encontrándose la paciente completamente asintomática.

Se efectuó una revisión exhaustiva de los casos publicados de tumores fibrosos solitarios a nivel de cuerpo uterino, y el nuestro es el 7º caso descrito en esta localización (6-11). A nivel del tracto genital la localización más frecuente es la vulva, que se reporta aproximadamente en el 50% de las pacientes. Esto concuerda con lo reflejado en la literatura, que señala el tejido subcutáneo como localización típica de afectación extrapleural (4,12).

El diagnóstico definitivo se realiza a través del estudio anatomopatológico. Las características clásicas de estos tumores se describen en la Tabla 1. El sarcoma sinovial, los fibrosarcomas, los leiomiomas, los liposarcomas desdiferenciados, los tumores de la vaina sinovial y algunos tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen las principales entidades con las que debemos realizar el diagnóstico diferencial (6, 12, 13).

Tabla 1. Signos histológicos clásicos e inmunohistoquímica típica del tumor fibroso solitario.

Proliferación células fusiformes mesenquimatosas.

Atipia citológica

Bandas de colágeno gruesas

Alternancia áreas hiper celularidad e hipocelularidad.

Áreas hialinas extensas y degeneración mixoide

CD 34 positivo

STAT6 positivo

BCL-2 positivo

Desmina y actina negativos

S-100 negativo

El comportamiento clínico de los TFSs extrapleurales se considera impredecible, pero en aproximadamente un 20% de los casos presentan un comportamiento maligno (5,6). Se han descrito unos criterios que asocian mal pronóstico como son: la presencia de necrosis o hemorragia, el recuento de mitosis superior a 4 por 10 campos, la

desdiferenciación, el pleomorfismo celular, un mayor tamaño tumoral, ausencia de tumoración pediculada, la infiltración de márgenes y mayor edad del paciente (6,14).

Demico et al. proponen en su estudio un modelo que estratifica a los pacientes en 3 niveles de riesgo de metástasis (bajo, moderado o alto) en función de la edad del paciente (<55 vs ≥ 55), el tamaño tumoral en cm. (<5, 5 a <10, 10 a <15 o ≥ 15) y el recuento de mitosis (0, 1-3, o ≥ 4); y establecen así una puntuación. Nuestra paciente presentaría un score de 6 que la clasificaría en riesgo alto, de ahí la importancia de establecer un seguimiento adecuado (15). Podría tratarse de un método objetivo para predecir el comportamiento de estos tumores pero precisa validación en futuros estudios.

La cirugía con exéresis completa del tumor se considera uno de los factores más importantes en la evolución pronóstica. Se debe realizar una TAC toracoabdominopélvica de control tras cirugía, si no existía previamente, como se practicó en nuestro centro, que permita por una parte descartar la existencia de un tumor primario a nivel torácico, por si el hallazgo de la tumoración abdominal fuera una metástasis en esa localización y por otra, valorar adecuadamente la diseminación locoregional y general (5).

Existe poca evidencia sobre los tratamientos administrados de forma adyuvante en estas pacientes. En algunas ocasiones sí que han recibido quimioterapia y/o radioterapia, sin que se pueda establecer la eficacia de los mismos (15). Dado que en nuestra paciente no se podían valorar adecuadamente los márgenes quirúrgicos se optó por una radioterapia del lecho tumoral, a pesar de que la cirugía fue completa.

Es fundamental realizar un seguimiento estricto por el riesgo de presentar recidivas, que ocurren en alrededor 10-25% de los casos, y que este se mantenga a largo plazo (5,6). Se ha descrito que entre un 10-40% de las ocasiones las metástasis aparecen por encima de los 5 años tras la resección inicial (16,17). En general la tasa de supervivencia para estas pacientes se sitúa alrededor del 75% a los 10 años (15).

BIBLIOGRAFÍA

1. Klemperer PR, Coleman B. Primary neoplasms of the pleura: a report of five cases. Arch. Pathol. 1931; 11: 385-412.
2. Chan JK. Solitary fibrous tumour – everywhere, and a diagnosis in vogue. Histopathology 1997; 31: 568-576.
3. Guillou L, Fletcher JA, Fletcher CDM, Mandahl N. Extrapleural solitary fibrous tumor and haemangiopericytoma: World Health Organization classification of tumours. In: CDM Fletcher, Unni

- KK, Mertens F; editors. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon, France: IARC Press; 2002. pp. 86–90.
4. Iglesias R, del Pino M, Fusté V, Alonso I, Torné A, Pahisa J et al. Tumor fibroso solitario de la vulva. *Prog Obstet Ginecol.* 2009; 52(12): 700-4.
5. Benabdejlil Y, Kouach J, Babahabib A, Elhassani ME, Rharassi I, Boudhas A et al. Intraperitoneal solitary fibrous tumor. *Case Rep. Obstet. Gynecol.* 2014; 906510.
6. Casanova J, Vizcaíno JR, Pinto F, Cunha A, Madureira G. Abdominal mass mimicking a leiomyoma: Malignant uterine solitary fibrous tumor. *Gynecol Oncol Case Rep.* 2012 Sep 23; 2(4):143-5.
7. Wakami K, Tateyama H, Kawashima H, Matsuno T, Kamiya Y, Jin-No Y et al. Solitary fibrous tumor of the uterus producing high-molecular-weight insulinlike growth factor II and associated with hypoglycemia. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2005; 24: 79–84.
8. Chu P-W, Liu J-Y, Peng Y-J, Yu M-H. Solitary fibrous tumor of the uterus. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2006; 45: 350–352.
9. Porter E, mcgregor A, Brown L, Davies Q. Solitary fibrous tumour of round ligament mimicking a leiomyoma. *J. Obstet. Gynaecol.* 2008; 28: 463–464.
10. Vogels RJ, Vlenterie M, Versleijen-Jonkers YM, Ruijter E, Bekers EM, Verdijk MA et al. Solitary fibrous tumor – clinicopathologic, immunohistochemical and molecular analysis of 28 cases. *Diagn. Pathol.* 2014; 9: 224.
11. Strickland KC, Nucci MR, Esselen KM, Muto MG, Chopra S, George S et al. Solitary fibrous tumor of the uterus presenting with lung metastases: a case report. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2016; 35: 25–29.
12. Yang EJ, Howitt BE, Fletcher CDM, Nucci MR. Solitary fibrous tumour of the female genital tract: a clinicopathological analysis of 25 cases. *Histopathology.* 2018 Apr; 72(5):749-759.
13. Olson NJ, Linos K. Dedifferentiated Solitary Fibrous Tumor: A Concise Review. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Jun; 142(6): 761-766.
14. Biedrzycki OJ, Singh N, Habeeb H, Wathen N, Faruqi A. Solitary fibrous tumor of the female genital tract a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2007 Jul; 26(3): 259-64.
15. Demicco EG, Park MS, Araujo DM, Fox PS, Bassett RL, Pollock RE et al. Solitary fibrous tumor: a clinicopathological study of 110 cases and proposed risk assessment model. *Mod. Pathol.* 2012; 2: 1298–1306.
16. McMaster MJ, Soule EH, Ivins JC. Hemangiopericytoma. A clinicopathologic study and long-term follow up of 60 patients. *Cancer* 1975; 36: 2232–2244.
17. Vallat-Decouvelaere AV, Dry SM, Fletcher CD. Atypical and malignant solitary fibrous tumors in extrathoracic locations: evidence of their comparability to intra-thoracic tumors. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998; 22: 1501–1511.



Alicante 2020



ginep
ginecólogos
privados

23 y 24
de octubre

9ª Reunión científica



- QUE **NUEVOS AVANCES** EXISTEN Y QUE DEBEMOS INTRODUCIR EN LA CONSULTA OBSTÉTRICA
- NUEVAS **HORMONAS DESCUBIERTAS** QUE ES NECESARIO CONOCER
- CONTROVERSIAS SOBRE **PROBIÓTICOS** EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, ¿CUAL? ¿CUANDO? ¿COMO?
- **POP Y DOP** ¿PRIMERA OPCIÓN DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL?
- **FERTILIDAD** ¿ALGO NUEVO?
- PAPEL DE LOS **ANDRÓGENOS** EN LA MUJER
- PAPEL DEL GINECÓLOGO EN **EL SOBREPESO Y LA OBESIDAD**
- NUEVA GUÍA SOBRE **SALUD VAGINAL**
- ¿CUANDO Y COMO HACER UNA **BIOPSIA VULVAR**?
- CUAL SERÍA HOY EL **PROTOCOLO** ADECUADO SEGÚN EL TIPO DE INCONTINENCIA
- NUEVOS **FÁRMACOS** EN OSTEOPOROSIS
- ATENCIÓN ADECUADA DEL GINECÓLOGO A LA **MUJER MAYOR** DE 65 AÑOS
- **TELEMEDICINA**
- INVERSIÓN EN **MARKETING** PARA TENER MÁS CONSULTA
- LA **GINECOESTÉTICA** A DEBATE

Secretaría Técnica:



Pº Sta. María de la Cabeza, 66 • 28045 Madrid
ginep@meetandforum.com • Tel: 91 517 87 88

Organizada por:



Centro Médico
Instituto Palacios
Salud de la Mujer



www.facebook.com/comunidadginep



@ReunionGINEP

MÁS INFORMACIÓN EN:

www.ginep.es

TRIBUNA HUMANÍSTICA

EL GRECO: TAN MAGNIFICO COMO ENIGMATICO Y CONFLICTIVO PINTOR

EL GRECO: AS MAGNIFICENT AS ENIGMATIC AND CONFLICTIVE PAINTER

Si hay un pintor cuyo estigma es tan característico que, hasta los más ignorantes de la materia, como es mi caso, somos capaces de identificarlo ese es Doménikos Theotokópoulos (figura 1) más conocido como El Greco. Atribuir sus estilizadas figuras a un defecto visual del pintor es una solemne *butade* que no soporta hoy día razonamiento documentado. Doménikos era un genio, díscolo, conflictivo, y concibió sus personajes acorde a su prodigiosa capacidad de imaginación y su artística mente.



Figura 1. El Greco



Figura 2. Isla de Creta

Nacido en Creta en 1541 hablaba griego como lengua materna pero también latín ya que entonces la isla, era un dominio de la poderosa *Serenísima Republica de Venecia*. Tras desarrollar lo fundamental como pintor en su isla natal, se movió pronto a la bellísima ciudad de los canales para pasar por los estudios de Tiziano, Tintoretto, Vasano y Veronés. Buenos maestros tuvo, hecho primordial en cualquier aprendizaje, líderes de la prestigiosa escuela veneciana, de los que aprendió el manejo del color para pintar sus Anunciaciones, Agonías, Transfiguraciones, Crucifixiones, Martirios, y Estigmatizaciones. Pasó por Roma dónde estuvo bajo la influencia del cardenal Alejandro Farnesio, (figura 3) el más rico de la curia y el más determinante mecenas artístico de la ciudad. Cambió su nombre por Doménico, pasó a apodarse El Griego y se ganó la vida como pudo, sobre todo como retratista como es usual en los pintores jóvenes que desean pincelar otras cosas, pero a los que la vida aprieta. Conflictivas y oscuras son las razones de su salida de la ciudad eterna, pero los bulos afirmaban que salió malparado porque enterado que tras el Concilio de Trento, el Papa quería encguecer los frescos de Miguel Ángel de la capilla Sixtina por considerarlos obscenos afirmó: *Me parece correcto, yo lo haré mejor*. Aunque ya fallecido, Miguel Ángel tenía fieles seguidores que no se lo perdonarían y le cerraron caminos



Figura 3. Cardenal Alejandro Farnesio pintado por Tiziano

obligándole a emigrar a España. Llegó a Madrid con 35 años, unas cartas de recomendación, y un baúl con sus pinceles. Eso era todo.



Figura 4. El sueño o la gloria de Felipe II

Felipe II, el monarca más poderoso de su tiempo, construía El Escorial, templo que debía ser icono de su magnificencia y en el que trabajaban los mejores artistas de la época. Esperando captar su atención y como presente, que no como encargo, le envió el cuadro titulado *La Gloria* o el *Sueño de Felipe II*, (figura 4) que cuelga en el monasterio y en él puede verse al rey vestido y enguantado de negro y a la derecha la enigmática ballena que engulle a los supuestamente condenados. Aldous Huxley escribió un artículo para la revista *hora XXV* titulado “*Meditación en torno al Greco*” en el que confesaba su debilidad por este cuadro porque lo consideraba misterioso y se le escapaba la interpretación. Probablemente a Felipe II debió de pasarle lo mismo y no alcanzó a entenderlo porque no lo contrataría hasta años después encargándole *El martirio de San Mauricio y la legión Tebana* (figura 5), expuesto igualmente en El Escorial, que tampoco fue de su agrado con lo que ahí finalizaron su relación.



Figura 5. El martirio de San Mauricio



Figura 6. El Expolio Catedral Toledo



Figura 7. Retablo Mayor de Sto Domingo el antiguo

Tuvo pues el cretense que abandonar Madrid instalándose en Toledo en 1547. Allí llegaría con un ayudante, llamado Prevoste, y ambos se hospedaron en una pensión del barrio de la Antequeruela esperando mejor suerte que en la corte. Para entonces el Greco no era ningún principiante y ya se había adentrado en su estilo pictórico propio más allá del manierismo veneciano de sus inicios. No se movería de Toledo dónde comenzó a recibir encargos, la mayoría de ellos eclesiásticos. Los dos



Figura 8. Sto Domingo el antiguo

primeros fueron de tronío. Ni más ni menos que para la catedral de Toledo, *El Expolio* (figura 6) que se conserva en su sacristía y *el retablo mayor de Sto Domingo el antiguo* (figura 7), el primer convento de la ciudad (figura 8), fundado por Alfonso VI, y donde el pintor recibiría sepultura en 1614. Ambas obras le granjearían inmediata fama y le anclarían para el resto de su existencia a la ciudad toledana.

Conflictiva su vida privada, de la que poco se sabe. Tuvo una relación con Jerónima de las Cuevas, a la que conoció en la calle de los Azacanes, supuestamente pintada por él en *La dama del armiño* (figura 9) pero en 2019 se confirmó la autoría del cuadro por Alonso Sánchez Coello pintor afamado de la corte de Felipe II y retratista real. Parece pues que ni es ella, ni la pintó él. Lo único cierto es que desapareció pronto de su vida porque poco más se supo de su existencia y él vivió siempre con el fiel Preboste. Tampoco se sabe a ciencia innegable si el hijo que reconoció como suyo Jorge Manuel y al que pintó en *El cuadro del entierro del Sr de Orgaz* (figura 10) era adoptado, o lo tuvo con la propia Jerónima.



Figura 9. Dama Armiño



Figura 10. Jorge Manuel Entierro del Sr de Orgaz



Figura 11. Iglesia Sto Tomé Toledo

Conflictivo también a la hora de pasar sus honorarios, más altos que lo habituales en su época, le granjearon juicios hasta el final de su vida, pero también buenas rentas, suficientes para



Figura 13. Sinagoga del Tránsito



Figura 14. Samuel Levi



Figura 12. Museo Greco

adquirir una casa en el barrio judío cercana a la Iglesia de Sto Tomé (figura 11). Precisamente por ser feligrés y se supone que por su fama, le encargaría el párroco de la citada iglesia el cuadro que le dio la gloria y que cuelga de sus paredes: *El entierro del Sr de Orgaz*. El difunto, muerto en 1223, dejó herencia mensual a la parroquia que no fueron abonados hasta más de 200 años después cuando fueron reclamados judicialmente por el sacerdote y empleado en financiar la famosa pintura. La verdadera casa en la que el Greco habitó ardió, al parecer, y no se conserva en la actualidad. El museo que lleva su nombre (figura 12), digno de ser visitado, se hizo sobre la casa de Samuel Levi, el

tesorero judío del rey Pedro I el Cruel, artífice también de la sinagoga del Tránsito (figura 13) que fue ejecutado por negarse a reconocer que había robado a las arcas reales (figura 14) y de hecho las cisternas que se conservan en los sótanos son de aquella época. Posteriormente se edificó un palacio renacentista sobre ellas y el marqués de la Vega Inclán (figura 15), gran filántropo y mecenas, lo adaptó como casa museo, añadiendo ambientes de lo que pudo ser la vida familiar del pintor junto a una colección de sus pinturas (figura 16) y de su discípulo Luis Tristán.

Toledo y el Greco van indefectiblemente unidos. El pintor la plasmó en su cuadro *Vista y plano de Toledo* (figura 17) y aunque la ciudad imperial tiene innumerables y preciosos lugares históricos, los relacionados con el pintor potencian aún más los motivos para, cuando la pandemia del Coronavirus nos lo permita, volver a visitarla y disfrutarla.



Figura 15. Marques de la Vega Inclán



Figura 16. Casa greco Pinturas



Figura 17. Pintura Vista y plano de Toledo

JM Bajo Arenas
Catedrático Obstetricia y Ginecología
Universidad Autónoma de Madrid

ANEXO I
FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

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 la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Zoely 2.5 mg/1,5 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Comprimidos recubiertos con película blancos activos: cada comprimido recubierto con película contiene 2.5 mg de acetato de norgestrel y 1.5 mg de etradíol (como hemihidrato). Comprimidos recubiertos con película amarillos de placebo: el comprimido no contiene principios activos. **Excipiente(s) con efecto conocido.** Cada comprimido recubierto con película blanco activo contiene 57,71 mg de lactosa monohidrato. Cada comprimido recubierto con película amarillo de placebo contiene 61,76 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimidos recubiertos con película activos: blancos, redondos, con el código "ne" en ambas caras. Comprimidos recubiertos con película de placebo: amarillos, redondos, con el código "p" en ambas caras. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Anticoncepción oral. La decisión de prescribir Zoely debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de la mujer en particular, concretamente los de tromboembolia venosa (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Zoely con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.4). **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. Un comprimido se debe tomar a diario, durante 28 días consecutivos. Cada envase comienza con 24 comprimidos blancos activos, seguidos de cuatro comprimidos amarillos de placebo. Inmediatamente después de terminar el envase, se comienza con el envase siguiente, sin interrupción de la toma diaria de comprimidos e independientemente de la presencia o ausencia de la metrorragia de privación. La metrorragia de privación comienza generalmente en el segundo o tercer día después de la toma del último comprimido blanco y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. Ver 'Control del ciclo' en la sección 4.4. **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** Aunque no se dispone de datos en los pacientes con insuficiencia renal, es poco probable que esta afección afecte a la eliminación del acetato de norgestrel y del etradíol. **Insuficiencia hepática.** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática. Dado que el metabolismo de las hormonas esteroides podría estar alterado en los pacientes con una hepatopatía grave, el uso de Zoely en estas mujeres no está indicado en la medida en que los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver sección 4.3). **Forma de administración.** Vía oral. **Cómo tomar Zoely.** Los comprimidos se deben tomar todos los días, aproximadamente a la misma hora, independientemente de las comidas. Los comprimidos deben tomarse con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blister. Se proporcionan pegatinas marcadas con los siete días de la semana. La usuaria debe elegir la pegatina que empiece por el día en que comience a tomar los comprimidos y pegarla en el blister. **Cómo empezar a tomar Zoely.** Sin uso de anticonceptivos hormonales anteriormente (en el último mes). Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la metrorragia). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales. **Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico).** La mujer debería empezar a tomar Zoely preferiblemente al día siguiente del último comprimido activo (el último comprimido que contiene los principios activos) de su AOC anterior, o a más tardar, al día siguiente del intervalo habitual sin comprimidos o con comprimidos de placebo de su AOC anterior. En caso de haber usado un anillo vaginal o un parche transdérmico, la mujer debería empezar a tomar Zoely preferiblemente en el día de su retirada, o a más tardar cuando la siguiente aplicación hubiera tenido lugar. **Cambio de un método solo con progestágeno (minipíldora, implante, inyectable) o de un sistema intrauterino (intra uterine system, IUS) impregnado con hormona.** La mujer puede cambiar cualquier día de la minipíldora y debe empezar a tomar Zoely al día siguiente. Un implante o un sistema intrauterino puede extraerse cualquier día, y debe empezar a tomar Zoely el mismo día de su extracción. Si se cambia desde un inyectable, debe empezar a tomar Zoely el día en que debiera administrarse la siguiente inyección. En todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método anticonceptivo de barrera hasta que haya terminado de tomar ininterrumpidamente los comprimidos blancos activos durante siete días. **Después de un aborto en el primer trimestre.** La mujer puede comenzar inmediatamente. En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales. **Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre.** Se debe recomendar a la mujer que comience entre el día 21 y el 28 después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se debe aconsejar que utilice, además, un método anticonceptivo de barrera hasta que haya completado siete días de toma ininterrumpida del comprimido blanco comprimido. No obstante, si ha mantenido ya relaciones sexuales, hay que descartar que se haya producido un embarazo antes del inicio del uso del AOC, o bien la mujer debe esperar a tener su primera menstruación. Para las mujeres que están en período de lactancia, ver sección 4.6. **Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido.** Las siguientes recomendaciones solo se refieren a comprimidos blancos activos olvidados: Si han transcurrido menos de 24 horas desde que la mujer olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer deberá tomar el comprimido apenas lo recuerde y, luego, continuará tomando los demás comprimidos a la hora habitual. Si han transcurrido 24 horas o más desde que olvidó tomar cualquiera de los comprimidos activos, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede guiarse por las siguientes dos normas básicas: • Se requiere la toma ininterrumpida de "comprimido blanco activo" durante siete días para conseguir la supresión adecuada del eje hipotálamico-hipofisario-ovárico. • Cuando más "comprimidos blancos activos" se olvidan y cuanto más cerca se esté de la fase de los cuatro comprimidos amarillos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo. **Día 1 a 7.** La usuaria debe tomar el último comprimido blanco olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe tomar los comprimidos a la hora habitual. Además, se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera, por ejemplo, un preservativo, hasta que se hayan completado los siete días de toma ininterrumpida de los comprimidos blancos. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los siete días anteriores, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. **Día 8 a 17.** La usuaria debe tomar el último comprimido blanco olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe tomar los comprimidos a la hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si se ha olvidado más de un comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales hasta que se hayan completado los siete días de toma ininterrumpida de los comprimidos blancos. **Día 18 a 24.** El riesgo de disminución de la fertilidad es inminente debido a la próxima fase de comprimidos amarillos de placebo. Sin embargo, al ajustar el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, al cumplir cualquiera de las dos siguientes opciones, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que, en los siete días anteriores al primer comprimido olvidado, la mujer haya tomado correctamente todos los comprimidos. En caso contrario, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones adicionales también para los siete días siguientes. 1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado apenas se acuerde, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe tomar los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos activos se hayan acabado. Los cuatro comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. El siguiente envase de blister debe iniciarse de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga una metrorragia de privación hasta el fin de la sección de comprimidos activos del segundo envase, pero puede sufrir oligometrorragia o metrorragia intermenstrual en los días que toma los comprimidos. 2. También se puede aconsejar a la mujer que interrumpa la toma de comprimidos activos del envase blister actual. Después debe tomar los comprimidos de placebo de la última fila durante un máximo de tres días de manera que el número total de comprimidos de placebo más comprimidos blancos activos olvidados no sea superior a cuatro; posteriormente, debe seguir con el siguiente envase blister. Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta una metrorragia de privación en la fase de comprimidos de placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Se debe tener en cuenta que si la usuaria no está segura del número o del color de los comprimidos olvidados ni de qué recomendación seguir, debe usar un método anticonceptivo de barrera hasta que haya completado los siete días de toma ininterrumpida de los comprimidos blancos activos. **Olvido de comprimidos amarillos de placebo.** La protección anticonceptiva no está reducida. Los comprimidos amarillos de la última (4ª) fila del blister pueden no tenerse en cuenta. Sin embargo, se deben desechar los comprimidos olvidados para evitar que se prolongue accidentalmente la fase de los comprimidos de placebo. **Consejo en caso de molestias gastrointestinales.** En caso de trastornos gastrointestinales agudos (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción de los principios activos puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las tres o cuatro horas siguientes a la toma del comprimido blanco, se debe considerar el comprimido como perdido y se debe tomar un comprimido nuevo lo antes posible. El nuevo comprimido se debe tomar, si es posible, en las 24 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. El siguiente comprimido se debe entonces tomar a la hora habitual. Si han transcurrido 24 horas o más desde la última toma del comprimido, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvidarse de tomar los comprimidos, de la sección 4.2. **Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido.** Si la mujer no desea cambiar su calendario normal de toma de comprimidos, debe tomar el (los) comprimido(s) blancos adicionales de otro envase. **Cómo cambiar los períodos o cómo retrasar un período.** Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro envase blister de Zoely sin tomar los comprimidos amarillos de placebo del envase actual. La ampliación puede realizarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos blancos activos del segundo envase se terminen. A continuación, se reanuda la toma regular de Zoely después de haber tomado todos los comprimidos amarillos de placebo del segundo envase. Durante la ampliación, la mujer puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia. Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté habituada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase con comprimidos amarillos de placebo, hasta un máximo de cuatro días. Cuanto más breve sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga metrorragia de privación y puede presentar metrorragia intermenstrual u oligometrorragia durante la toma del siguiente envase (igual que cuando se retrasa un período). **4.3 Contraindicaciones.** Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) no se deben utilizar en las afecciones siguientes. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen 17β-estradiol, las contraindicaciones para los AHC que contienen etinilgestral se consideran también aplicables al uso de Zoely. En caso de que cualquiera de las afecciones aparezca por primera vez durante el uso de Zoely, se debe interrumpir inmediatamente la toma del medicamento. • Presencia o riesgo de tromboembolia venosa (TEV). • Tromboembolia venosa: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de la misma (p. ej. trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP]). • Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia venosa, tal como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S. • Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4). • Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA). • Tromboembolia arterial: tromboembolia arterial actual, antecedentes de la misma (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho). • Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT). • Predisposición hereditaria o adquirida conocida a la tromboembolia arterial, tal como hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticardiolipina del lupus). • Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales. • Riesgo elevado de tromboembolia arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como: • Diabetes mellitus con síntomas vasculares. • Hipertensión grave. • Dislipoproteínemia intensa. • Páncreatitis o antecedentes de páncreatitis si está relacionada con hipertrigliceridemia grave. • Presencia o antecedentes de hepatopatía grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad. • Presencia o antecedentes de tumores benignos (o malignos). • Neoplasias malignas confirmadas o presuntas, influenciadas por los esteroides sexuales (por ejemplo, de los órganos genitales o de las mamas). • Hemorragia vaginal no diagnosticada. • Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Advertencias. Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Zoely. Si alguna de estas afecciones o alguno de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si debe interrumpir el uso de Zoely. Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con AHC que contienen etinilgestral. Zoely contiene 17β-estradiol. Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen estradiol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Zoely. **Riesgo de tromboembolia venosa (TEV).** El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolia venosa (TEV), comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestomato o norelisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Zoely con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo conocido de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV, como afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más. • Entre las mujeres que no utilizan AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación). • Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados a dosis bajas (< 50 µg de etinilgestral) han encontrado que de cada 10.000 mujeres, entre unas 6 a 12 presentarán un TEV en un año. • Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel, unas 6 presentarán una TEV en un año. • No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de TEV con AHC que contienen acetato de norgestrel en combinación con etradíol con el riesgo con AHC que contienen levonorgestrel a dosis baja. • El número de TEV por año con AHC a dosis bajas es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período postparto. • El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos. • En las usuarias de AHC la trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, es sumamente excepcional. **Factores de riesgo para TEV.** El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla). Zoely está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para TEV

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

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

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de edad	En especial por encima de los 35 años.

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

Tabla: Factores de riesgo para TEA

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

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

epidemiológicos acerca del riesgo del cáncer cervicouterino en las usuarias de Zoely. • Con el uso de AOC a dosis más altas (50 µg de etinilestradiol), el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario es menor. Queda por confirmar si esto también se aplica a los AOC que contienen 17β-estradiol. • En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se comunicó que el riesgo relativo de diagnóstico de cáncer de mama en las mujeres que toman AOC es ligeramente más alto (RR = 1.24). El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los diez años después de interrumpir el uso de AOC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, el exceso del número de diagnósticos de cáncer de mama en las mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AOC es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en las mujeres que han tomado alguna vez AOC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos en las mujeres que no los han tomado nunca. La pauta observada de aumento del riesgo se puede deber a un diagnóstico precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AOC, a los efectos biológicos de los AOC o a una combinación de ambos factores. • En casos raros, se ha notificado el diagnóstico de tumores hepáticos benignos y en casos incluso más raros, tumores hepáticos malignos, en las mujeres que toman AOC. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intrabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AOC, se presenten dolor abdominal superior agudo, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal. Hepatitis C. Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el virus de la hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno, no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban estos estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir. Ver sección 4.5. Otras patologías. • Mujeres con hipertiroidismo o con antecedentes familiares de este trastorno pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis al tomar AOC. • Aunque en muchas mujeres que toman AOC se han notificado aumentos pequeños de la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son muy infrecuentes. No se ha establecido una relación entre el uso de AOC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AOC se produce una hipertensión clínicamente significativa y sostenida, es prudente que el médico revise la toma de los comprimidos y trate la hipertensión. Si se considera apropiado, el uso de los AOC puede reanudarse en caso de que se puedan alcanzar valores normotensos con el tratamiento antihipertensor. • Se ha notificado que las siguientes afecciones se producen o se agravan tanto con el embarazo como con el uso de AOC; sin embargo, la evidencia de una relación con el uso de los AOC no es concluyente: ictericia o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva relacionada con otosclerosis. • En mujeres con angiodemia hereditaria, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angiodema. • Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AOC hasta que los indicadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestática que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso anterior de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AOC. • Aunque los AOC pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay pruebas de la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AOC a dosis bajas (que contienen < 0.05 mg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticolosamente a mujeres diabéticas mientras toman AOC, especialmente durante los primeros meses de uso. • La enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y el empeoramiento de la depresión se han relacionado con el uso de AOC. • En ocasiones, puede producirse coasma, especialmente en las mujeres con antecedentes de coasma gravídico. Las mujeres con tendencia al coasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta mientras toman AOC. • Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. • Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento. **Exploración/consulta médica.** Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Zoely se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las indicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Zoely en comparación con otros AHC, los síntomas de TVT y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que sea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones se deben basar en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Se debe advertir a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual. Disminución de la eficacia. Puede haber una disminución de la eficacia de los AOC en caso, por ejemplo, de que se olviden tomar los comprimidos (ver sección 4.2), trastornos gastrointestinales durante la toma de comprimidos activos (ver sección 4.2) o el uso de medicamentos concomitantes que reducen las concentraciones plasmáticas de acetato de nomegestrol y/o estradiol (ver sección 4.5). Control del ciclo. Con todos los AOC puede producirse una metrorragia irregular (oligometrorragia o metrorragia intermenstrual), especialmente en los primeros meses de uso. Por lo tanto, la evaluación de cualquier hemorragia irregular solo es significativa después de un intervalo de adaptación de aproximadamente tres ciclos. El porcentaje de mujeres que usaban Zoely y sufrieron una hemorragia intracíclica después de este período de adaptación varió entre el 15 y el 20%. Si las irregularidades hemorrágicas persisten o se producen después de ciclos anteriormente regulares, se deben considerar causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir una neoplasia maligna o un embarazo. Estas medidas pueden consistir en el legrado. La duración de la metrorragia de privación en las mujeres que usan Zoely es, en promedio, tres a cuatro días. Las usuarias de Zoely también pueden notar la ausencia de su metrorragia de privación, aunque no estén embarazadas. En los estudios clínicos, la ausencia de metrorragia de privación varió, durante el 1º al 12º ciclo, entre el 18 y el 32%. En estos casos, la ausencia de metrorragia de privación no estuvo asociada a una mayor ocurrencia de metrorragia intermenstrual u oligometrorragia en los ciclos siguientes. El 4,6% de las mujeres no presentaron una metrorragia de privación en los tres primeros ciclos de uso y los casos de ausencia de metrorragia de privación en los posteriores ciclos de uso fueron altos en este subgrupo, entre el 76 y el 87% de las mujeres. El 28% de las mujeres sufrieron una ausencia de metrorragia de privación por lo menos en uno de los ciclos. 2º, 3º y 4º, asociados a una mayor cantidad de presentaciones de ausencia de metrorragia de privación en los ciclos posteriores de uso, variando entre el 51 y el 62%. Si no hay metrorragia de privación y Zoely se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si Zoely no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas de metrorragias de privación consecutivas, el embarazo se debe descartar antes de continuar el uso de Zoely. Población pediátrica. Se desconoce si la cantidad de estradiol en Zoely es suficiente para mantener una concentración adecuada de estradiol en las adolescentes, especialmente para la acumulación de masa ósea (ver sección 5.2). Análisis de laboratorio. El uso de anticonceptivos esteroides puede afectar a los resultados de algunos análisis de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina que se fija a corticosteroides y fracciones lipoproteína, parámetros del metabolismo de glucídicos, y valores de coagulación y fibrinolisis. En general, los cambios se mantienen dentro de los límites normales del laboratorio. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Interacciones. Nota: se debe consultar la información sobre el producto de los medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones. **Efectos de otros medicamentos sobre Zoely.** Las interacciones entre los anticonceptivos orales y los medicamentos inductores enzimáticos pueden causar metrorragia intermenstrual u/o el fracaso del anticonceptivo. Metabolismo hepático: se pueden producir interacciones con sustancias que inducen las enzimas de CYP450, que dan como resultado una reducción de las concentraciones de hormonas sexuales y una menor eficacia de los anticonceptivos orales combinados, incluido Zoely. Estas sustancias están representadas sobre todo por anticonvulsivos (por ejemplo, carbamazepina, topiramato, fenitoína, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina, felbamato), antifébriles (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, griseofulvina), hierba de San Juan; bosentan y los inhibidores de la proteasa del VIH o del virus de la hepatitis C (VHC) (por ejemplo, ritonavir, boceprevir, telaprevir) y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (por ejemplo, efavirenz). La inducción enzimática se puede producir después de unos días de tratamiento. En general, la inducción enzimática máxima se observa al cabo de unas pocas semanas. Tras la interrupción del tratamiento, la inducción enzimática se puede prolongar durante unos 28 días. Se debe utilizar también un método anticonceptivo de barrera durante el uso concomitante del inductor enzimático, y durante 28 días después de su interrupción. En caso de tratamiento prolongado con sustancias inductoras de las enzimas hepáticas, se debe considerar el uso de otro método anticonceptivo. Si la administración concomitante se prolonga hasta después de terminar los comprimidos activos del envase-blistar actual, el siguiente envase-blistar se debe iniciar, de forma inmediata, sin el intervalo habitual de comprimidos de placebo. La administración concomitante de inhibidores potentes (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) del CYP3A4 puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos. No se realizaron estudios de interacción de medicamentos con Zoely; sin embargo, se realizaron sensores estudios con rifampicina y ketoconazol, con una asociación de acetato de nomegestrol y estradiol (3,75 mg de acetato de nomegestrol + 1,5 mg de estradiol), a dosis más altas, en mujeres posmenopáusicas. El uso concomitante de rifampicina disminuye el AUC₀₋₂₄ del acetato de nomegestrol en un 95% y aumenta el AUC₀₋₂₄ del estradiol en un 25%. El uso concomitante de ketoconazol (dosis única de 200 mg) no modifica el metabolismo del estradiol; en cambio, se observaron aumentos de la concentración máxima (85%) y del AUC₀₋₂₄ (115%) del acetato de nomegestrol, que no tuvieron relevancia clínica. Se esperan unas conclusiones parecidas en las mujeres en edad fértil. **Efectos de Zoely sobre otros medicamentos.** Los anticonceptivos que contienen etinilestradiol pueden reducir las concentraciones de lamotrigina en un 50%, de manera aproximada. Se debe prestar atención, en particular, cuando se introduce un anticonceptivo combinado, incluso con estradiol, en una mujer bien equilibrada que recibe lamotrigina. **Otras interacciones.** Durante los ensayos clínicos con la pauta combinada para el VHC ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir, elevaciones de ALT mayores a 5 veces el límite superior normal (LSN) fueron, de forma significativa, más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos con etinilestradiol como los AHC. Las mujeres que tomaban medicamentos con estrógenos distintos a etinilestradiol, como estradiol, mostraron una tasa de elevación de ALT semejante a la de las mujeres que no recibían ningún estrógeno; no obstante, debido al número reducido de mujeres que tomaban otros estrógenos, se debe tener precaución cuando se administre de forma concomitante con la pauta combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin dasabuvir. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Zoely no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo mientras se toma Zoely, se debe interrumpir su administración. En la mayoría de los estudios epidemiológicos no se ha revelado ningún aumento del riesgo de defectos congénitos en los niños nacidos de mujeres que tomaban AOC que contienen etinilestradiol antes del embarazo, ni un efecto teratológico cuando estos anticonceptivos se tomaron de forma inadvertida al principio del embarazo. Los datos clínicos sobre un número limitado de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas de Zoely sobre el feto o el recién nacido. En estudios en animales, se ha observado toxicidad reproductiva con la asociación acetato de nomegestrol y estradiol (ver datos preclínicos sobre seguridad en la sección 5.3). Se debe tener en cuenta el mayor riesgo de TVT durante el período posparto cuando se reinicia la administración de Zoely (ver secciones 4.2 y 4.4). **Lactancia.** Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos o de sus metabolitos pueden excretarse en la leche; sin embargo, no hay pruebas de que esto tenga un efecto perjudicial en la salud del bebé. La lactancia materna se puede afectar por los AOC, ya que estos pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se debe recomendar el uso de AOC hasta que la madre en período de lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y se debe proponer un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna. **Fertilidad.** Zoely está indicado para la prevención del embarazo. Para información sobre la vuelta a la fertilidad, ver sección 5.1. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Zoely sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Se usaron seis estudios clínicos multicéntricos de hasta un año de duración para evaluar la seguridad de Zoely. En total, se incluyó a 3.434 mujeres, de 18 a 50 años, y se completaron 33.828 ciclos. **Tabla de reacciones adversas.** En la siguiente tabla se enumeran las reacciones adversas que se han notificado posiblemente relacionadas con Zoely en los ensayos clínicos o durante el uso posterior a la comercialización. Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos y sistemas y la frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a 1/100), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a 1/100) y raras (≥ 1/10.000 a 1/1.000).

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

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

Además de las reacciones adversas antes citadas, se han notificado reacciones de hipersensibilidad en usuarias de Zoely (frecuencia no conocida). **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembolismos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHC, que se comentan con más detalle en la sección 4.4. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.4.9 Sobredosis.** Se han usado dosis múltiples de hasta cinco veces la dosis diaria de Zoely y dosis únicas de hasta 40 veces la dosis diaria de solo acetato de nomegestrol en mujeres sin evidenciar problemas de seguridad. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales asociados, los síntomas que pueden producirse son los siguientes: náuseas, vómitos y, en chicas jóvenes, hemorragia vaginal ligera. No hay antídotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Hormonas sexuales y moduladores del aparato genital, progestágenos y estrógenos, asociaciones fijas, código ATC: G03AA14. Mecanismo de acción. El acetato de nomegestrol es un progestágeno altamente selectivo, derivado de la progesterona, hormona esteroidea presente en la naturaleza. El acetato de nomegestrol tiene una fuerte afinidad por el receptor de la progesterona humana y una actividad antagonizadora, una actividad antianodrogénica, mediada por los receptores de la progesterona, una actividad antiandrogénica moderada, y está desprovisto de actividad estrógena, andrónica, glucocorticoide o mineralocorticoide. El estrógeno que contiene Zoely es 17β-estradiol, un estrógeno natural idéntico al 17β-estradiol humano endógeno. El efecto anticonceptivo de Zoely se basa en la interacción de diversos factores, los más importantes de los cuales son la inhibición de la ovulación y los cambios en la secreción cervical. **Eficacia clínica y seguridad.** En dos estudios clínicos aleatorizados, abiertos, comparativos, de eficacia y seguridad, más de 3.200 mujeres han recibido tratamiento durante un período de hasta 13 ciclos consecutivos con Zoely, y más de 1.000 mujeres han recibido 3 meses de drospirenona y 30 días de etinilestradiol (pauta de 21/7). En el grupo tratado con Zoely, el 15,4% de las mujeres manifestaron acné (en comparación con el 7,9% en el grupo de comparación), el 8,6% de las mujeres manifestaron aumento de peso (en comparación con el 5,7% en el grupo de comparación) y el 10,5% de las mujeres manifestaron metrorragia de privación anormal (predominantemente, ausencia, en comparación con el 0,5% en el grupo de comparación). En el estudio clínico realizado con Zoely en la Unión Europea, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años: Fracaso del método: 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,33) Fracaso del método y de la usuaria: 0,38 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,37). En el estudio clínico realizado con Zoely en Estados Unidos, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años: Fracaso del método: 1,22 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,18). Fracaso del método y de la usuaria: 1,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,08). En un estudio clínico aleatorizado y abierto, 32 mujeres recibieron tratamiento durante seis ciclos con Zoely. Después de interrumpir la administración de Zoely, se observó una vuelta a la ovulación en los primeros 28 días después de la toma del último comprimido en el 79% de las mujeres. En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n = 32), después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales. **Población pediátrica.** No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Los datos farmacocinéticos disponibles se describen en la sección 5.2. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Acetato de nomegestrol. Absorción. El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/ml, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol. **Distribución.** El acetato de nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina (97 al 98%), pero no se une a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG). El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.945 ± 576 l. **Biotransformación.** El acetato de nomegestrol es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, con una posible contribución del CYP2C19 y el CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónico y sulfato. El aclaramiento aparente en el estado estacionario es de 26 l/h. **Eliminación.** La semivida de eliminación (t_{1/2}) es de 46 h (media ± 28 h) en el estado estacionario, el 8,6% de las mujeres manifestaron aumento de peso (en comparación con el 5,7% en el grupo de comparación) y el 10,5% de las mujeres manifestaron metrorragia de privación anormal (predominantemente, ausencia, en comparación con el 0,5% en el grupo de comparación). En el estudio clínico realizado con Zoely en la Unión Europea, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años: Fracaso del método: 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,33) Fracaso del método y de la usuaria: 0,38 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,37). En el estudio clínico realizado con Zoely en Estados Unidos, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años: Fracaso del método: 1,22 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,18). Fracaso del método y de la usuaria: 1,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,08). En un estudio clínico aleatorizado y abierto, 32 mujeres recibieron tratamiento durante seis ciclos con Zoely. Después de interrumpir la administración de Zoely, se observó una vuelta a la ovulación en los primeros 28 días después de la toma del último comprimido en el 79% de las mujeres. En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n = 32), después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales. **Población pediátrica.** No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Los datos farmacocinéticos disponibles se describen en la sección 5.2. **5.3 Propiedades farmacocinéticas.** Acetato de nomegestrol. Absorción. El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/ml, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol. **Distribución.** El acetato de nomegestrol se une en gran cantidad a la albúmina (97 al 98%), pero no se une a la globulina de unión de la hormona sexual (SHBG) ni a la globulina de unión a los corticoides (CBG). El volumen de distribución aparente de acetato de nomegestrol en estado estacionario es de 1.945 ± 576 l. **Biotransformación.** El acetato de nomegestrol es metabolizado a varios metabolitos hidroxilados inactivos por las enzimas del citocromo P450 del hígado, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, con una posible contribución del CYP2C19 y el CYP2C8. El acetato de nomegestrol y sus metabolitos hidroxilados sufren un metabolismo extenso de fase 2 para formar conjugados glucurónico y sulfato. El aclaramiento aparente en el estado estacionario es de 26 l/h. **Eliminación.** La semivida de eliminación (t_{1/2}) es de 46 h (media ± 28 h) en el estado estacionario, el 8,6% de las mujeres manifestaron aumento de peso (en comparación con el 5,7% en el grupo de comparación) y el 10,5% de las mujeres manifestaron metrorragia de privación anormal (predominantemente, ausencia, en comparación con el 0,5% en el grupo de comparación). En el estudio clínico realizado con Zoely en la Unión Europea, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años: Fracaso del método: 0,40 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,33) Fracaso del método y de la usuaria: 0,38 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 0,37). En el estudio clínico realizado con Zoely en Estados Unidos, se calcularon los siguientes índices de Pearl en la clase de edad de 18 a 35 años: Fracaso del método: 1,22 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,18). Fracaso del método y de la usuaria: 1,16 (límite superior del intervalo de confianza del 95%, 2,08). En un estudio clínico aleatorizado y abierto, 32 mujeres recibieron tratamiento durante seis ciclos con Zoely. Después de interrumpir la administración de Zoely, se observó una vuelta a la ovulación en los primeros 28 días después de la toma del último comprimido en el 79% de las mujeres. En un estudio clínico se investigó la histología endometrial en un subgrupo de mujeres (n = 32), después de 13 ciclos de tratamiento. No hubo resultados anormales. **Población pediátrica.** No se dispone de datos sobre la seguridad y la eficacia en adolescentes menores de 18 años. Los datos farmacocinéticos disponibles se describen en la sección 5.2. **5.3 Propiedades farmacocinéticas.** Acetato de nomegestrol. Absorción. El acetato de nomegestrol administrado por vía oral se absorbe rápidamente. Se alcanzan unas concentraciones máximas de acetato de nomegestrol en el plasma de aproximadamente 7 ng/ml, dos horas después de la administración de una dosis única. La biodisponibilidad absoluta de acetato de nomegestrol después de una dosis única es del 63%. No se observó ningún efecto clínicamente relevante de los alimentos sobre la biodisponibilidad de acetato de nomegestrol. **Distribución.** La distribución del estradiol exógeno y endógeno es similar. Los estrógenos se distribuyen ampliamente por el organismo y generalmente se encuentran en concentraciones más altas en los órganos diana de las hormonas sexuales. El estradiol circula en la sangre unido a la SHBG (37%) y a la albúmina (61%), mientras que solo aproximadamente del 1 al 2% no está unido. **Biotransformación.** El estradiol exógeno administrado por vía oral es metabolizado extensamente. El metabolismo del estradiol exógeno y endógeno es similar. El estradiol se transforma rápidamente en el intestino y el hígado en varios metabolitos, principalmente estrona, que posteriormente se conjugan y se someten a la circulación enterohepática. Hay un equilibrio dinámico entre el estradiol, la estrona y el sulfato de estrona, debido a diversas actividades enzimáticas, incluidas las deshidrogenasas de estradiol, las sulfotransferasas y las aniltransferasas. En la oxidación de la estrona y el estradiol intervienen las enzimas del citocromo P450, principalmente CYP2A2, CYP1A2 (extrahepático), CYP3A4, CYP3A5, y CYP1B1 y CYP2C9. **Eliminación.** El estradiol se elimina rápidamente de la circulación. Debido al metabolismo y a la circulación enterohepática, hay presencia de una gran acumulación circulante de sulfatos y glucuronidos de estrógeno. Esto resulta en una semivida de eliminación, corregida según los valores iniciales, muy variable del estradiol, que se calcula que es de 3,6 ± 1,5 h, después de la administración por vía intravenosa. **Condiciones en el estado estacionario.** Las concentraciones séricas máximas de estradiol son de aproximadamente 90 pg/ml y se alcanzan seis horas después de la administración de una dosis. La concentración sérica promedio es de 50 pg/ml y estas concentraciones de estradiol corresponden a las fases temprana y tardía del ciclo menstrual de una mujer. **Poblaciones especiales. Población pediátrica.** Las propiedades farmacocinéticas del acetato de nomegestrol (objetivo principal) después de una dosis única de Zoely en adolescentes posmenopáusicas sanas y en pacientes adultas fueron similares. Sin embargo, después de recibir una dosis única, en cuanto al componente de estradiol (objetivo secundario), la exposición fue un 36% más baja en las adolescentes, en comparación con las mujeres adultas. Se desconoce la pertinencia clínica de este resultado. **Efecto de la insuficiencia renal.** No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad renal sobre las propiedades farmacocinéticas de Zoely. **Efecto de la insuficiencia hepática.** No se realizó ningún estudio para evaluar el efecto de la enfermedad hepática sobre las propiedades farmacocinéticas de Zoely. Sin embargo, es posible que las hormonas esteroideas sean metabolizadas deficientemente en las mujeres con insuficiencia hepática. **Grupos étnicos.** No se realizaron estudios formales para evaluar las características farmacocinéticas en grupos étnicos. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los estudios de toxicidad a dosis repetidas con estradiol, acetato de nomegestrol o la asociación de ambos han indicado unos efectos estrógenos y gestágenos esperados. Los estudios de toxicidad reproductiva realizados con la asociación han demostrado una fetotoxicidad que es compatible con la exposición al estradiol. No se realizaron estudios de genotoxicidad y carcinogénesis con la asociación. El acetato de nomegestrol no es genotóxico. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los esteroides sexuales pueden favorecer el crecimiento de determinados tejidos y tumores hormono dependientes. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido (comprimidos recubiertos con película blancos activos y amarillos de placebo): Lactosa monohidrato. Celulosa microcristalina (E400). Croscopolona (E1201). Talco (E553b). Estearato de magnesio (E572). Silíce coloidal anhidra. Recubrimiento del comprimido (comprimidos recubiertos con película blancos activos): Polivinil alcohol (E1203). Dióxido de titanio (E171). Macrogol 3350. Talco (E553b). Recubrimiento del comprimido (comprimidos recubiertos con película amarillos de placebo): Polivinil alcohol (E171). Macrogol 3350. Talco (E553b). Óxido de hierro amarillo (E172). Óxido de hierro negro (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blistar de PVC/Aluminio que contiene 28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos recubiertos con película blancos y 4 comprimidos recubiertos con película amarillos). Tamaño de los envases: 28, 44, 168 y 364 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Los comprimidos de AOC (incluidos los comprimidos de Zoely) que ya no se necesitan no se deben tirar a los desagües ni al sistema de alcantarillado municipal. Los compostos hormonales activos del comprimido pueden tener efectos perjudiciales si llegan al entorno acuático. Los comprimidos se deben devolver a la farmacia o eliminar de otra manera segura, de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Theramex Ireland Limited, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 Y664. Irlanda. **8. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta ordinaria. **9. PRECIOS.** Zoely 2,5 mg/1,5 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos, CN: 686399.3, PVP IVA: 17,80 €. 84 comprimidos, CN: 686398.6, PVP IVA: 46,68 €. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Enero 2019. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

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 (15.960 UI de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% w/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. **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 mejoren los síntomas porque los requerimiento 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.** Vía 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-hidroxilasa va a activarse por la parathormona, por lo que en caso de 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-hidroxilasa va a activarse por la parathormona, por lo que en caso de 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-hidroxilasa va a activarse por la parathormona, por lo que en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. **-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-desidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan 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. - Glucósidos 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 disminuyan 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:** Pankreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercalcemia, 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 progrese 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 poluria, 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.notificaRAM.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, poluria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinitus, ataxia, exantema, hipotonía (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, retraso del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercalcemia, 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 Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Óvulo. Óvulos de color blanco a blanquecino, con forma de bala, de aproximadamente 28 mm de longitud y 9 mm de diámetro en su extremo más ancho. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Intrarosa está indicado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas de moderados a graves. **Posología y forma de administración:** Posología: La dosis recomendada es de 6,5 mg de prasterona (un óvulo) administrada una vez al día, al acostarse. Solo debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos. Si se olvida una dosis, debe aplicarse tan pronto como la paciente lo recuerde. Ahora bien, si faltan menos de 8 horas para la dosis siguiente, la paciente no debe administrarse el óvulo olvidado. No deben utilizarse dos óvulos para compensar una dosis olvidada. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada:** No se considera necesario ajustar la dosis en mujeres de edad avanzada. **Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:** Dado que Intrarosa actúa localmente en la vagina, no es necesario ajustar la dosis en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia renal o hepática o cualquier otra anomalía o enfermedad sistémica. **Población pediátrica:** El uso de Intrarosa en niñas de cualquier grupo de edad para la indicación de atrofia vulvovaginal debida a la menopausia no es relevante. **Forma de administración:** Vía vaginal. Intrarosa puede insertarse en la vagina con el dedo o con un aplicador suministrado dentro del envase identificado. El óvulo debe introducirse en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza. Si se inserta con un aplicador, deben seguirse los pasos siguientes: 1. Antes de su empleo, debe activarse el aplicador (tirando del émbolo hacia atrás). 2. El extremo plano del óvulo debe introducirse en el extremo abierto del aplicador activado. 3. El aplicador se debe insertar en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza. 4. El émbolo del aplicador se debe presionar para liberar el óvulo. 5. A continuación, debe retirarse el aplicador y desmontarlo para lavar las dos partes del mismo durante 30 segundos con agua corriente, que seguidamente se secan con una toalla de papel y se vuelven a montar. El aplicador debe mantenerse en un lugar limpio hasta su siguiente utilización. 6. Cada aplicador debe desecharse después de una semana de uso (se proporcionan dos aplicadores adicionales). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes; Hemorragia vaginal no diagnosticada; Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama; Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio); Hiperplasia endometrial no tratada; Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas; Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar); Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio); Porfiria. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Solo debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos después de la discusión entre paciente y médico. Antes de iniciar el tratamiento con Intrarosa, se deben obtener antecedentes clínicos personales y familiares completos. La exploración física (incluida la pelvis y la mama) debe guiarse por estos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo de acuerdo con la decisión del médico. Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre cambios en las mamas que se deben comunicar a su médico o enfermera (ver más adelante «Cáncer de mama»). Se deben realizar exploraciones complementarias, como citologías vaginales y mediciones de la presión arterial, de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. **Situaciones que requieren supervisión.** Si se produce o se ha producido previamente cualquiera de las situaciones siguientes, y/o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente debe ser vigilada estrechamente. Debe tenerse en cuenta que tales condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Intrarosa, en particular: Liomioma (fibroma uterino) o endometriosis, Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación), Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado, Hipertensión, Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático), Diabetes mellitus con o sin afectación vascular, Colelitiasis, Migraña o cefalea (intensa), Lupus eritematoso sistémico, Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación), Epilepsia, Asma, Otosclerosis. **Motivos para la retirada inmediata del tratamiento:** El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las situaciones siguientes: Ictericia o deterioro de la función hepática, Aumento significativo de la presión arterial, Aparición de cefalea migrañosa, Embarazo. **Hiperplasia y carcinoma endometriales:** La prasterona se metaboliza en compuestos estrogénicos. En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos exógenos durante periodos de tiempo prolongados. No se han notificado casos de hiperplasia endometrial en mujeres tratadas durante 52 semanas en estudios clínicos. No se ha estudiado Intrarosa en mujeres con hiperplasia endometrial. Cuando la administración vaginal de medicamentos estrógenos logre una exposición sistémica a estrógenos dentro del intervalo posmenopáusico normal, no se recomienda añadir un progestágeno. No se ha estudiado durante más de un año la seguridad endometrial de la prasterona administrada por vía vaginal a largo plazo. Por consiguiente, si se repite, el tratamiento debe revisarse al menos una vez al año. Si se produce hemorragia o manchado vaginal en cualquier momento del tratamiento, deben investigarse los motivos, incluso mediante biopsia endometrial para descartar una posible neoplasia maligna. La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis. Por consiguiente, se recomienda precaución al utilizar

este producto en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía por endometriosis, sobre todo si se sabe que presentan endometriosis residual, ya que la prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con endometriosis. La prasterona se metaboliza en compuestos estrógenos. Los siguientes riesgos se han asociado a la Terapia hormonal sustitutiva (THS) sistémica y se aplican en menor medida a los estrógenos administrados por vía vaginal, con los que se logra una exposición sistémica que se mantiene dentro del intervalo posmenopáusico normal. No obstante, se los debe considerar en caso de uso prolongado o repetido de este producto. **Cáncer de mama:** En conjunto, los datos indican un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS sistémica combinada con estrógenos-progestágenos y posiblemente también con solo estrógenos, que depende de la duración de la THS. El aumento del riesgo se hace patente tras unos años de uso, pero retorna al valor basal algunos años (5 como máximo) después de la interrupción del tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de mama activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de mama en la semana 52 en 1.196 mujeres expuestas a la dosis de 6,5 mg, que es inferior a la tasa de incidencia observada en la población normal de la misma edad. **Cáncer de ovario:** El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. Las pruebas epidemiológicas de un gran metaanálisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en las mujeres que reciben THS sistémica con solo estrógenos, que se hace evidente a los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de ovario activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de ovario en 1.196 mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg, lo que supone una tasa de incidencia superior a la observada en la población normal de la misma edad. Hay que señalar que este caso estaba presente antes del inicio del tratamiento y que tenía una mutación de BRCA1. **Citología vaginal anómala:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con citologías vaginales anómalas (atipias en células escamosas de significado incierto (ASCUS)) o peores. Se han notificado casos de citologías vaginales anómalas que correspondían a ASCUS o a lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) en mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg (casos frecuentes). **Tromboembolismo venoso:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. La THS se asocia a un riesgo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS que después (ver reacciones adversas). Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un mayor riesgo de TEV y la THS puede contribuir a ese riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver contraindicaciones). Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), período de embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las variaciones 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 añada al aumento esperado de las secreciones vaginales causado por el tratamiento, puede producirse flujo vaginal, aunque no será preciso interrumpir la medicación (ver reacciones adversas). Se debe evitar el uso de Intrarosa con preservativos, diafragmas o capuchones cervicales de látex, ya que el caucho puede ser dañado por la preparación. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres que estén recibiendo tratamiento hormonal: terapia hormonal sustitutiva (estrógenos solos o combinados con progestágenos) o tratamiento con andrógenos. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se ha investigado el uso concomitante con terapia hormonal sustitutiva sistémica (tratamiento solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos o tratamiento con andrógenos) o con estrógenos vaginales, por lo que no se recomienda. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: Intrarosa no está indicada en mujeres premenopáusicas en edad fértil, incluido el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Intrarosa, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente. No hay datos relativos al uso de Intrarosa en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. **Lactancia:** Intrarosa no está indicada durante la lactancia. **Fertilidad:** Intrarosa no está indicada en mujeres en edad fértil. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Intrarosa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **Reacciones adversas:** Resumen del perfil de seguridad: La reacción adversa observada con más frecuencia fue el flujo vaginal. Esto es debido a la fusión de la base grasa utilizada como excipiente, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales debido al tratamiento. No es necesario interrumpir el tratamiento con Intrarosa si se produce flujo vaginal (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). **Tabla de reacciones adversas:** En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas observadas con prasterona 6,5 mg óvulos en los estudios clínicos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Labrie F et al. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? Menopause 2017; 24(4): 452-61
- Labrie F et al. Science of Intracrinology in postmenopausal woman. Menopause 2017; 24(6): 702-12
- Ficha técnica Intrarosa 6,5 mg óvulos. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171255001/FT_1171255001.pdf: 1-13
- BOT. Base de Datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Enero 2019
- Labrie F et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. Menopause 2009; 16(5): 907-22
- Mendoza N. Intracrinología: mecanismo de acción. Clinics & Medical Advances 2018; 1-13
- Labrie F, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. Menopause. 2016;23(3):243-56
- Labrie F, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. Menopausis. 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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