

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Marzo 2023

Año MMXXIII

XX Jornadas Nacionales
HM Gabinete Velázquez



Actualizaciones en
Ginecología y Obstetricia





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

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

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

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:
Calle Jérez, 21
28231 Las Rozas
Madrid

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

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

Correl electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

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

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

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

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano Tórtola, J.J
Marcos Fernández, M

COMITE CIENTÍFICO

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

García Benasach, F
González González, A.
Hernández Aguado, J.J.
Jurado López, A.R
Lailla Vicens, J. M.
Lazon Lacruz, R.
López García, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Novo Domínguez, A.
Pérez-Medina, T.
Pingarron Santofimia, MC
Plaza Arranz, J
Ramírez Medina, E
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zapardiel Gutiérrez, I



Hacer frente al VPH en todas sus etapas **no es una ilusión, es una realidad**



Evidencia clínica 

CN. 207750.8

20 APLICADORES VAGINALES

1

MES = 1 ENVASE

Mayor **adherencia** al tratamiento

NUEVO



C.N. 208592.3

189 PACIENTES^{2,4} - EVIDENCIA CLÍNICA



**INFECCIÓN VPH
TEST VPH+**



**LESIONES BAJO
GRADO**

HuPaVir®

COLPOFIX®

1. Pingarrón, C.; Duque, A.; López, A.I.; Ferragud, J. Evaluation of Oral Supplementation with a Casein Hydrolysate-based Formula to Favor the Clearance of HR-HPV Infections and their Derived Lesions. Preprints 2019, 2019120029 (doi: 10.20944/preprints201912.0029.v1). 2. Scardamaglia P, Carraro C, Mancino P, Stentella P. Efficacia del carbosimetilbetaglucano nella regressione delle alterazioni citologiche cervicali di basso grado HPV correlate [Effectiveness of the treatment with beta-glucan in the HPV-CIN 1 lesions]. Minerva Ginecol. 2010 Oct;62(5):389-93. Italian. PMID: 20938424. 3. Laccetta G, Carrone A, Burratti M, Mancino P. Effect of the treatment with beta-glucan in women with cervical cytologic report of atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) and low-grade squamous intraepithelial lesions (L-SIL). Minerva Ginecol. 2015 Apr;67(2):113-20. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25668505 4. Stentella P, Biamonti A, Carraro C, Inghirami P, Mancino P, Pietrangeli D, Votano S, Lazzari P, DE Medici C. Efficacy of carboxymethyl beta-glucan in cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective, case-control study. Minerva Ginecol. 2017 Oct;69(5):425-430. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04053-9. PMID: 28675291. 5. Lavitola G, Della Corte L, De Rosa N, Nappi C, Bifulco G. Effects on Vaginal Microbiota Restoration and Cervical Epithelialization in Positive HPV Patients Undergoing Vaginal Treatment with Carboxy-Methyl-Beta-Glucan. Biomed Res Int. 2020 Apr 27;2020:5476389. doi: 10.1155/2020/5476389. PMID: 32420349; PMCID: PMC7201736.

Lesiones histológicas B3 en mama, ¿ha habido algún cambio?

Martínez Gómez, E; Arnanz Velasco, F; López Arribas, P; Garrido Sánchez, N

Unidad de Mama. S^o Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá

Las lesiones B3 de la mama, son un conjunto de procesos histopatológicos considerados benignos pero que pueden ser heterogéneas o tener un alto riesgo de asociarse a una lesión maligna, por lo que se consideran procesos con un potencial maligno incierto. (1)

Estas lesiones se han clasificado, en función del riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama, y de la existencia o no de atipias, según se muestra en las tablas 1 y 2. (2,3,4)

Tabla 1	
NO PROLIFERATIVAS RR (1,2-1,4)	Quiste simple Fibrosis Fibroadenoma simple Alteración columnar simple Metaplasia apocrina simple Hiperplasia ductal leve
ENFERMEDAD PROLIFERATIVA RR (1,7-2,1)	Hiperplasia ductal usual Adenosis esclerosante Hiperplasia columnar Papiloma Cicatriz radial
ENFERMEDAD PROLIFERATIVA CON ATIPIA RR (>4)	Hiperplasia lobulillar atípica Carcinoma lobulillar in situ Hiperplasia ductal atípica
RIESGO NO CLARO	Tumor mucocelo like Atipia apocrina Atipia secretora

Representan en torno al 10% de las biopsias benignas de mama, su incidencia ha aumentado desde la introducción de los programas de cribado. La mayoría son diagnósticos casuales de las pruebas radiológicas (presencia de asimetrías, distorsiones o de microcalcificaciones

agrupadas) aunque en algunos casos pueden cursar con hallazgos clínicos, los más frecuentes nódulos palpables y retracción de la piel (5)

El mayor riesgo de estas lesiones es su posibilidad de desarrollar a lo largo de la vida de la paciente un cáncer infiltrante o la coexistencia en el momento del diagnóstico con lesiones de mayor grado.

La decisión del manejo de estos procesos debe partir de una concordancia entre los hallazgos histopatológicos y la sospecha radiológica y/o clínica, que en ocasiones

Tabla 2	
B 3 ^a	B3B
Sin atipia	Con atipia
Lesiones papilares sin atipia (Papiloma intraductal)	Proliferaciones intraductales epiteliales atípicas Hiperplasia ductal atípica y atipia de epitelio plano
Cicatriz radial/Lesión esclerosante	Neoplasia lobulillar : Hiperplasia lobulillar atípica y ca lobulillar in situ
Lesiones mucionosas/mucocele	
Lesiones fibroepiteliales con estroma celular (Tumor Filodes benigno y borderline)	

requieren una repetición de la toma de biopsia y de una valoración multidisciplinar individualizada.(6,7)

El B3 histológico no es sinónimo de B3 radiológico aunque muchas veces se asocien, es importante diferenciarlo para evitar el infradiagnóstico. (2)

El diagnóstico de este tipo de lesiones suele implicar dos opciones, manejo conservador realizando seguimiento estricto (exploración semestral y mamografía anual



con valoración de resonancia mamaria) o la exéresis quirúrgica. (8,9)

La ansiedad, la presencia de cicatrices, la incertidumbre sobre la evolución posterior, el coste de intervenciones necesarias, y el hipotético infradiagnóstico, si sólo se realiza biopsia percutánea, suponen un reto a la hora de decidir la actitud más adecuada en estas pacientes.

Aunque no existe consenso en el manejo de estas lesiones, algunos autores (6,9) recomiendan el seguimiento en aquellas lesiones con correlación radiológica y extirpación completa mediante BAV (biopsia aspiración por vacío), mientras que en aquellos casos donde existen patrones de proliferación con atipias y procesos considerados de alto riesgo como la hiperplasia atípica, los filodes, las cicatrices radiales o la neoplasia lobulillar (florida o pleomórfica) asociada a otras lesiones B3 aconsejan la exéresis quirúrgica.

Los antecedentes familiares o personales son también marcadores de riesgo que nos inclinan hacia la decisión quirúrgica en este difícil equilibrio.

Las decisiones deben consensuarse en un comité multidisciplinar individualizando cada caso.

CONCLUSIONES

La actitud terapéutica, tras el diagnóstico, de una lesión histológica de potencial maligno incierto (B3) es variable, (8,9,10) se basa en la concordancia entre los hallazgos histopatológicos y la sospecha radiológica. Deben considerarse también los factores de riesgo asociados.

La realización de 2º biopsias (preferible VAB) permiten optar por el manejo conservador con seguimiento estricto en casos seleccionados.

En las últimas guías de consenso (6,9,10) se recomienda ante un diagnóstico de hiperplasia atípica o lesión esclerosante compleja valorar seguimiento en el caso de que sean lesiones pequeñas y se consideren adecuadamente biopsiadas, o incluso totalmente resecaadas tras la biopsia. Por el contrario, si existen hallazgos B3 de alto riesgo histológico o discordancia radiológica en el contexto de una proliferación con atipia, debe valorarse una resección quirúrgica amplia (6,10,11)

Se recomienda seguimiento con mamografía anual 3-5 años.

En los casos de diagnóstico de Filodes borderline la guía clínica NCCN (National Comprehensive Cancer Network) aconseja exéresis con un margen de al menos 1 cm para evitar recidivas.(12)

Debe individualizarse cada caso y tomar una decisión sobre su manejo dentro de un comité interdisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manisha Bahl . Management of High-Risk Breast Lesions . Radiol Clin N Am 59 (2021) 29–40 <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2020.08.005>
2. Ellis IO. Intraductal proliferative lesion of the breast :morphology, associated risk and molecular biology. Modern pathology: an official journal of United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2010; 23 Suppl 2: S1-7. Epub 2010/05/14
3. Santos Montón, C., Hernández Rodríguez, M. C., Valentín Martín, A. B., Díaz Gordo, E., Gallego García, S., & Molina Terrón, E. M. (2022). Lesiones mamarias borderline: Guías de consenso sobre el manejo de este tipo de lesiones. Seram, 1(1). Recuperado a partir de <https://piper.espacioseram.com/index.php/seram/article/view/9154>
4. Sabadell Mercadal MD, De la Orden de Frutos A. Indicación de cirugía de las lesiones preinvasoras y CDIS. En Manual de Práctica Clínica en Senología 2019. 4º ed; p 201-209.
5. De Leon Carrillo JM, Sousa Vaquero JM, Alfaro Galán L, Fernández Venegas MA. Lesiones premalignas o precursoras de cáncer de mama. Aspectos diagnósticos y terapéuticos. Cir. Andal 2012;23:13-17.
6. Valeriz N, Frutos-Arenas FJ, López García MA, De Leon Carrillo JM, Vietes B. Lesiones mamarias borderline: categorización diagnóstica y manejo .Revista de Senología y Patología Mamaria 35 (2022) 16-22 <https://doi.org/10.1016/j.senol.2020.09.010>
7. Strachan C,
8. Horgan K, Millican-
9. Slater RA, et al. Outcome of a new patient pathway for managing B3 breast lesions by vacuum-assisted biopsy: time to change current UK practice? J Clin Pathol 2016;69:248–254
10. Mohrmann S, Maier-Bode A, Dietzel F, Reinecke P, Krawczyk N, Kaleta T, Kreimer U et al. Malignancy Rate and Malignancy Risk Assessment in Different Lesions of Uncertain Malignant Potential in the Breast (B3 Lesions): An Analysis of 192 Cases from a Single Institution Breast Care 2022;17:159–165 DOI: 10.1159/000517109
11. Christoph J. et al. Second International Consensus Conference on lesions of uncertain malignant potential in the breast (B3 lesions).

- Breast Cancer Res Treat. 2019; 174(2): 279–296. PMID:30506111
PMCID:PMC6538569 Published online 2018 Nov 30. doi: 10.1007/s10549-018-05071-1
12. The American Society of Breast Surgeons. Consensus guideline on concordance assessment of image- guided breast biopsies and management of borderline or high-risk lesions. 2016. Available at: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/Consensus-Guideline-on-Concordance-Assessment-of-Image-Guided-Breast-Biopsies.pdf>.
 13. Boateng S, Tirada N, Khorjekar G, Richards S, Ioffe O. Excision or Observation: The Dilemma of Managing High-Risk Breast Lesions
 14. Current Problems in Diagnostic Radiology 49 (2020) 124 132
 15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer screening and diagnosis, versión 4.2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf

MENALYA

MENOPAUSIA

*La importancia de los **omega-3** en la menopausia*
HOY Y MAÑANA

Estudios demuestran que los omega-3:

- Son indispensables en una **dieta antiinflamatoria**⁽¹⁾
- Contribuyen a reducir la **frecuencia de los sofocos**^(2,3,4)
- Contribuyen a disminuir la **sintomatología depresiva**⁽⁴⁾
- Contribuyen a proteger frente al **riesgo cardiovascular**⁽⁵⁾
- Contribuyen a proteger frente a **problemas de osteoporosis**⁽⁶⁾



ASOCIACIÓN DE MINERALES-LÚPULO-LINO-VITAMINAS



1 CÁPSULA DURA DIARIA
POR LA MAÑANA



1 CÁPSULA BLANDA DIARIA
POR LA NOCHE DESPUÉS DE LA COMIDA

ASOCIACIÓN DE 3 FORMAS DIFERENTES DE ÁCIDOS GRASOS

No sustituye una dieta equilibrada y variada, ni un estilo de vida saludable.

No exceda la dosis diaria recomendada

No recomendado para mujeres con antecedentes personales o familiares de cáncer de mama

1/ Sears B. Anti-inflammatory Diets. J Am Coll Nutr. 2015;34 Suppl 1:14-21. doi: 10.1080/07315724.2015.1080105. PMID: 26400429.

2/ Lucas et al., Effects of ethyl-eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebo controlled, randomized clinical trial. Menopause. 2009 Mar-Apr;16(2):357-66.

3/ Palacios et al., Omega-3 versus isoflavones in the control of vasomotor symptoms in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2017 Dec;33(12):951-957.

4/ Freeman et al., Omega-3 fatty acids for major depressive disorder associated with the menopausal transition: A preliminary open trial. Menopause 2011, 18, 279-284

5/ Tardivo et al. Effects of omega-3 on metabolic markers in postmenopausal women with metabolic syndrome. Climacteric Volume 18, 2015

6/ Tartibian B et al. Long-term aerobic exercise and omega-3 supplementation modulate osteoporosis through inflammatory mechanisms in post-menopausal women: a randomized, repeated measures study. Nutrition & Metabolism 2011, 8:71

Biopsia líquida en cáncer de mama. Futuro próximo. ¿Que nos aporta?

Peinado Martín P

Servicio de Oncología Médica. Centro Integral Oncológico Clara Campal, HM CIOCC.

La biopsia líquida consiste en la detección de componentes tumorales en fluidos corporales: células tumorales circulantes (CTCs), ADN tumoral circulante (ctDNA), micro-RNA (miRNA) o exosomas, entre otros. Sus principales ventajas respecto a la biopsia de tejido son: acceso fácil y mínimamente invasivo, permite evaluar la heterogeneidad tumoral y permite un seguimiento dinámico de la evolución tumoral. Esto tiene múltiples aplicaciones tanto en enfermedad avanzada como localizada. A continuación, se desarrollan las principales aplicaciones de la biopsia líquida en cáncer de mama.

1. Caracterización molecular para la selección de terapias:

El cáncer de mama está dividido en cuatro grupos fenotípicos principales en función de la expresión de receptores hormonales y de HER2. Sin embargo, en el tratamiento de la enfermedad avanzada toman importancia nuevas alteraciones genómicas que pueden ser tratadas con fármacos específicos. Algunos ejemplos son mutaciones en HER2, PIK3CA, AKT o en genes reparadores del DNA como BRCA1 y BRCA2. Estas mutaciones pueden ser detectadas en ctDNA mediante biopsia líquida. Un ejemplo es la mutación de PIK3CA que puede tratarse con fármacos inhibidores como el buparlisib. (1)(2)

2. Monitorización de la respuesta al tratamiento:

La cantidad de ctDNA se correlaciona con la carga tumoral. De este modo, en pacientes que reciben un inhibidor de PIK3CA (3) o inmunoterapia (4), se ha descrito que los pacientes en los que disminuye el ctDNA tras empezar el tratamiento tienen una mayor supervivencia libre de progresión, correlacionándose con el beneficio al tratamiento.

3. Identificación de mecanismos de resistencia:

Del mismo modo, durante los tratamientos pueden emerger nuevas mutaciones que confieren resistencia a

los tratamientos. Durante el tratamiento con inhibidores de aromatasa, emergen mutaciones como mecanismos de resistencia que en su mayoría afectan al receptor de estrógenos (ESR1), pero también a otros genes como KRAS o FGFR. Las pacientes con mutación de ESR1 mostraron beneficio al ser tratadas con esquemas basados en fulvestrant frente a tratamiento con exemestano (5).

4. Detección de enfermedad mínima residual (EMR):

En enfermedad localizada, la detección de ctDNA tras la realización de un tratamiento radical implica la existencia de enfermedad mínima residual. Esto tiene un importante impacto pronóstico. En estudios observacionales, se ha establecido una clara correlación entre la presencia de ctDNA con una menor supervivencia libre de recaída, mostrando un elevadísimo valor predictivo positivo (6). El valor predictivo negativo mejora si se realiza una monitorización seriada longitudinal. La detección de ctDNA se adelanta a la recaída clínica una mediana de 10 meses (7). Varios estudios prospectivos intervencionistas en marcha están evaluando la utilidad clínica de la EMR, randomizando a los pacientes ctDNA+ a continuar seguimiento estándar frente a recibir un tratamiento orientado a retrasar la progresión y aumentar la supervivencia.

5. Detección hipertemprana del cáncer de mama:

Por último, la biopsia líquida tiene un papel prometedor para la detección hipertemprana y podría complementar y mejorar el cribado radiológico actual. Se han estudiado varias técnicas. Un estudio de casos y controles incluyó 1280 muestras de pacientes con cáncer de mama en diversos estadios y una cohorte control con más de 3000 pacientes sanos o afectados de otros tumores. Una combinación de cinco miRNA fue capaz de detectar el cáncer de mama con una sensibilidad del 97.3% y una especificidad del 83% (8).



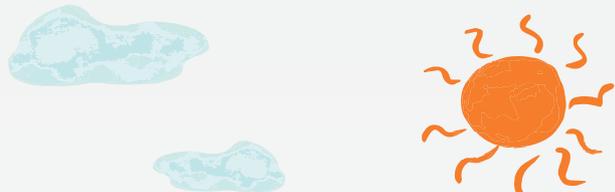
En conclusión, la biopsia líquida tiene un importante y prometedor potencial en cáncer de mama para la detección hipertemprana y para la monitorización de enfermedad mínima residual tras tratamiento radical en enfermedad localizada. Además, en enfermedad avanzada, ya tiene un uso establecido para la caracterización molecular, la detección de mutaciones de resistencia y la monitorización de respuesta al tratamiento.

Bibliografía

1. Baselga J, Im SA, Iwata H, Cortés J, De Laurentiis M, Jiang Z, et al. Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):904-916. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30376-5.
2. Di Leo A, Johnston S, Lee KS, Ciruelos E, Lønning PE, Janni W, et al. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):87-100. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30688-5.
3. O'Leary B, Hrebien S, Morden JP, Beaney M, Fribbens C, Huang X, et al. Early circulating tumor DNA dynamics and clonal selection with palbociclib and fulvestrant for breast cancer. *Nat Commun.* 2018 Mar 1;9(1):896. doi: 10.1038/s41467-018-03215-x.
4. Bratman SV, Yang SYC, Iafolla MAJ, Liu Z, Hansen AR, Bedard PL, et al. Personalized circulating tumor DNA analysis as a predictive biomarker in solid tumor patients treated with pembrolizumab. *Nat Cancer.* 2020 Sep;1(9):873-881. doi: 10.1038/s43018-020-0096-5.
5. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 Mutations and the Treatment of Estrogen Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1;34(25):2961-8. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061.
6. Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, Ng C, Hrebien S, Cutts RJ, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med.* 2015 Aug 26;7(302):302ra133. doi: 10.1126/scitranslmed.aab0021.
7. Jacqueline Shaw, Karen Page, Bana Ambasger, Elza De Bruin, Ekaterina Kalashnikova, Rob Hastings et al. Serial postoperative ctDNA monitoring of breast cancer recurrence. *J. Clin Oncol.* 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 562-562. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.562
8. Shimomura A, Shiino S, Kawauchi J, Takizawa S, Sakamoto H, Matsuzaki J, et al. Novel combination of serum microRNA for detecting breast cancer in the early stage. *Cancer Sci.* 2016 Mar;107(3):326-34. doi: 10.1111/cas.12880.

Prevención y tratamiento* del déficit de vitamina D.¹

HIDROFEROL[®] 0,266 mg
cápsulas blandas Calcifediol
Siempre por delante



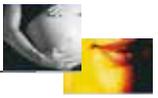
Niveles altos de Vitamina D podrían reducir los síntomas de la menopausia y afectar positivamente la función sexual.³

www.bibliotecahd.com



DE EXPERIENCIA.
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO
DE LA HIPOVITAMINOSIS D.





Tratamientos naturales ¿qué nueva evidencia tenemos sobre eficacia?

Palacios S

Director de la Clínica Palacios de salud y medicina de la mujer de Madrid

A nivel clínico la menopausia es una condición que se alcanza tras la ausencia de menstruación de manera espontánea durante 12 meses continuos. A nivel bioquímico se caracteriza por unos niveles de FSH entre 25.8 a 134.8 mUI/ml y de LH <30 pg/ml (1). La edad

más frecuente a la que se alcanza la menopausia oscila entre los 49 a 52 años, en España se estima que cada año, un 12% del total de la población alcanza la edad cercana a la menopausia (2-4).

Se trata de una fase crucial en la vida de la mujer que comporta cambios físicos y psicológicos importantes que tienen el potencial de causar un impacto negativo en su calidad de vida (5,6). La aparición de la menopausia es un proceso gradual que se desarrolla durante años y que comienza con una fase inicial conocida como transición menopáusica en la cual se desarrollan de manera progresiva los cambios hormonales que pueden llevar al desarrollo de los síntomas vasomotores (sudoraciones y sofocos), insomnio y el síndrome genitourinario. Además de estos, la menopausia también se asocia a otros cambios como el incremento del índice de masa corporal y de la grasa abdominal, la aparición de un perfil lipídico anormal que se encuentra íntimamente ligado al aumento del riesgo cardiovascular, la pérdida de masa ósea y el envejecimiento cutáneo. (7-11). Todos estos cambios físicos repercuten de manera directa en la calidad de vida de las mujeres que alcanzan la menopausia, que no solo puede percibir peor salud física sino también psicológica, lo que tiene como consecuencia manifestaciones como menor seguridad, cambios de humor, ansiedad y menor deseo sexual (12,13). Todo esto hace que aproximadamente el 20% de las mujeres necesitarán algún tipo de tratamiento dada la intensidad y frecuencia de los síntomas que padecen (14), por lo que la actuación médica para acompañar a las pacientes en esta etapa tiene una especial relevancia.

Los tratamientos disponibles para el control de los síntomas de la menopausia se clasifican como hormonales y no hormonales. De acuerdo con la OMS,

los tratamientos hormonales de la menopausia son los más efectivos de entre todas las opciones terapéuticas, sin embargo, dados sus inconvenientes se recomienda utilizarlos durante el menor tiempo posible que permita controlar los síntomas (15). Hay que tener en cuenta que, además, un porcentaje elevado de las pacientes desean tomar parte activa en su elección de su tratamiento, siendo la opción preferente la de los tratamientos no hormonales, y entre estos la de los productos naturales (15-16).

En este sentido los suplementos nutracéuticos son una de las opciones preferidas para el abordaje de los síntomas asociados a la menopausia por su eficacia bien referenciada y por su excelente perfil de seguridad y tolerabilidad. Dado que la menopausia es un proceso complejo y multifactorial, las soluciones a ella también deben serlo y se debe buscar abordar los diferentes ángulos del cuadro que caracteriza a esta fase de la vida. Libicare® Meno es un suplemento alimenticio a base de extractos de diversas plantas, Cimicifuga racemosa, Humulus lupulus, Trigonella foenum-graecum, Ginkgo biloba, Tribulus terrestris y Turnera difusa (Damiana), además de melatonina, hidroxitirosol, vitaminas y minerales para el abordaje integral de la menopausia.

Existe una abundante bibliografía acerca de los efectos de estos ingredientes en el manejo de los síntomas asociados a la menopausia. Es el caso del Humulus lupulus que ha mostrado efectividad reduciendo los síntomas vasomotores principalmente a través de su potente efecto estrogénico, unas 100 veces superior al de las isoflavonas, y que media a través de su interacción con los receptores de α y β -estrogénico (17-19). La combinación de Humulus lupulus con otra planta bien conocida por su acción sobre los síntomas vasomotores, la Cimicifuga racemosa, genera un efecto sinérgico que ha demostrado una gran eficacia en el control de los sofocos (20,21) la cual media su acción a través de la modulación de los niveles de neurotransmisores como la dopamina, serotonina o GABA en el centro termorregulador (22).

A esta capacidad de combatir los síntomas vasomotores, sofocos y sudoraciones, y con ello contribuir a un mejor descanso nocturno se le suma la acción de la melatonina, mediador endógeno de los ciclos de sueño-vigilia y con sobrada literatura apoyando su acción favorable en la conciliación del sueño, además de tener un potente efecto antioxidante (23). Todas estas acciones permiten respaldar la efectividad de Libicare® Meno en el manejo de los síntomas vasomotores así como de las alteraciones del sueño típicas de la etapa menopáusica.

La reducción del deseo sexual que puede asociarse con la etapa de la menopausia se considera en parte, consecuencia de la reducción de los niveles de testosterona libre en sangre. La composición de Libicare® Meno incluye *Trigonella foenum-graecum*, cuyo efecto incrementando los niveles de testosterona libre se ha documentado; de hecho, un reciente estudio describe como este incremento de la testosterona libre se produce mediante la reducción de los niveles de la globulina de unión a hormonas sexuales (24). Otros componentes como *Gingko biloba*, *Tribulus terrestris* y *Turnera difusa* (Damiana) han demostrado utilidad para la mejora de la vitalidad y el deseo sexual (25-28). Así, la Damiana tiene efecto inhibitorio de la aromataasa, enzima encargada de la formación de testosterona a partir de estrógenos, por lo que aumenta los niveles de testosterona libre (27). También se ha descrito que la Damiana posee una acción inhibitoria de la recaptación de dopamina, noradrenalina y serotonina, contribuyendo a aumentar la sensación de bienestar y promoviendo el deseo sexual (29).

Finalmente, la pérdida de masa ósea asociada a la menopausia es consecuencia de la alteración de los niveles estrogénicos, que conducen a una mayor resorción ósea además de una menor formación de hueso (30), es por ello por lo que la suplementación con vitamina D se ha considerado de utilidad dado su papel crítico en la incorporación del Ca^{2+} a la matriz ósea. La fórmula de Libicare® Meno, incorpora 1000 UI de vitamina D que constituye la dosis diaria recomendada (31).

Un reciente estudio observacional, LIBIRTY, evaluó como objetivo principal la calidad de vida de mujeres posmenopáusicas de entre 45 y 65 años con síntomas de menopausia mediante la Escala Cervantes Reducida (ECR), tras 3 meses de tratamiento con Libicare® Meno. Se incluyó una cohorte de 33 pacientes que fueron suplementadas con dos cápsulas al día de Libicare® Meno, una cápsula DIA por la mañana y otra NOCHE antes de acostarse. Tras 1 y 3 meses de suplementación, además de su calidad de vida, también se valoraron el estado de salud general mediante la escala EUROQOL, el estado de ánimo mediante una escala analógica, los niveles de vitamina D, y la satisfacción y tolerabilidad de Libicare® Meno.

Los resultados mostraron que las pacientes experimentaron una mejora estadísticamente significativa de la puntuación global en la ECR así como en todos los apartados asociados con la menopausia valorados en la ECR, tales como los síntomas vasomotores (sudoración y sofocos). Las pacientes también mostraron una mejora significativa de su estado de ánimo y todas ellas mostraron un incremento significativo en los niveles de vitamina D tras 3 meses de suplementación. Finalmente, el producto mostró un excelente perfil de seguridad y la mayoría de las pacientes se mostraron satisfechas o muy satisfechas con el mismo.

Así pues, concluimos que para cubrir las necesidades de las mujeres que vean su calidad de vida afectada como consecuencia de haber alcanzado la menopausia, es necesario contar con la opinión de la paciente y que, tras haberse informado acerca de cuáles son las opciones para el manejo de la sintomatología, se la haga partícipe de la elección de su tratamiento, ya que ello tiene una consecuencia clara sobre su propio estado emocional. Por otra parte, hay que recordar que la menopausia se trata de un proceso multifactorial y que por tanto cualquier tratamiento debe abordar el problema desde múltiples ángulos permitiendo una mejora global de los síntomas que repercute de manera positiva en la calidad de vida de la mujer. Es por ello por lo que la solución que aportan nutracéuticos como Libicare® Meno constituyen sin duda una herramienta de gran utilidad y aceptación en el manejo de los síntomas asociados a la menopausia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am.* 2015 May;99(3):521-34.
2. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas.* 1996 Mar;23(2):113-27.
3. Ahuja M. Age of menopause and determinants of menopause age: A PAN India survey by IMS. *J Midlife Health.* 2016 Jul-Sep;7(3):126-131.
4. Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, Elorriaga MA, Díaz T, González JV, Lete I, Lobo P, Martínez-Astorquiza T, Nieto A, Olalla MA, Pérez-Campos E, Porqueras R, Quereda F, Salamanca A, De La Viuda E; Spanish Menopause Society, EMAS. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of perimenopause. *Maturitas.* 2013 Mar;74(3):283-90.
5. Bloch A. Self-awareness during the menopause. *Maturitas.* 2002 Jan 30;41(1):61-8.
6. Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, Suárez-Almarza J, Velasco-Ortega S, Nieto Magro C; writing group



- of GENISSE study. The impact of genitourinary syndrome of menopause on well-being, functioning, and quality of life in postmenopausal women. *Menopause*. 2018 Dec;25(12):1418-1423.
7. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, Villaseca P; Writing Group of the International Menopause Society for World Menopause Day 2012. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012 Oct;15(5):419-29.
 8. Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med*. 2010 Sep;28(5):426-34.
 9. Monteleone P, Mascagni G, Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. Symptoms of menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Apr;14(4):199-215.
 10. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K, Cauley JA, Finkelstein JS, Jiang SF, Karlamangla AS. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*. 2019 Mar 7;4(5):e124865.
 11. Derby CA, Crawford SL, Pasternak RC, Sowers M, Sternfeld B, Matthews KA. Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2009 Jun 1;169(11):1352-61. doi: 10.1093/aje/kwp043. Epub 2009 Apr 8.
 12. Llaneza P, García-Portilla MP, Llaneza-Suárez D, Armott B, Pérez-López FR. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas*. 2012 Feb;71(2):120-30.
 13. Baker FC, Lampio L, Saaresranta T, Polo-Kantola P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition. *Sleep Med Clin*. 2018 Sep;13(3):443-456.
 14. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, Majumder K, Fear R, Marshall T, Paterson I. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric*. 2006 Feb;9(1):49-58.
 15. Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs Context*. 2019 Jan 2;8:212551. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016 Sep;91:153-5.
 16. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Pérez SC, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016 Sep;91:153-5.
 17. Bolton JL, Dunlap TL, Hajirahimkhan A, Mbachu O, Chen SN, Chadwick L, Nikolic D, van Breemen RB, Pauli GF, Dietz BM. The Multiple Biological Targets of Hops and Bioactive Compounds. *Chem Res Toxicol*. 2019 Feb 18;32(2):222-233.
 18. Keiler AM, Zierau O, Kretzschmar G. Hop extracts and hop substances in treatment of menopausal complaints. *Planta Med*. 2013 May;79(7):576-9.
 19. Bowe J, Li XF, Kinsey-Jones J, Heyerick A, Brain S, Milligan S, O'Byrne K. The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flushes. *J Endocrinol*. 2006 Nov;191(2):399-405.
 20. Drewe J, Boonen G, Culmsee C. Treat more than heat-New therapeutic implications of *Cimicifuga racemosa* through AMPK-dependent metabolic effects. *Phytomedicine*. 2022 Jun;100:154060.
 21. Mohapatra S, Iqbal A, Ansari MJ, Jan B, Zahiruddin S, Mirza MA, Ahmad S, Iqbal Z. Benefits of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for Women Health: An Up-Close and In-Depth Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Feb 23;15(3):278.
 22. Stute P, Ehrentraut S, Henneicke-von Zepelin HH, Nicken P. Gene expression analyses on multi-target mode of action of black cohosh in menopausal complaints - a pilot study in rodents. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jan;305(1):275-286.
 23. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. *Nutrients*. 2021 Sep 30;13(10):3480. doi: 10.3390/nu13103480.
 24. Palacios S, Soler E, Ramirez M, Lilue M, Khorsandi D, Losa F. Effect of a multi-ingredient based food supplement on sexual function in women with low sexual desire. *BMC Womens Health*. 2019 Apr 30;19(1):58.
 25. Meston CM, Rellini AH, Telch MJ. Short- and long-term effects of Ginkgo biloba extract on sexual dysfunction in women. *Arch Sex Behav*. 2008 Aug;37(4):530-47.
 26. Niazi Mashhadi Z, Irani M, Kiyani Mask M, Methie C. A systematic review of clinical trials on Ginkgo (*Ginkgo biloba*) effectiveness on sexual function and its safety. *Avicenna J Phytomed*.

- 2021 Jul-Aug;11(4):324-331.
27. Zhao J, Dasmahapatra AK, Khan SI, Khan IA. Anti-aromatase activity of the constituents from damiana (*Turnera diffusa*). *J Ethnopharmacol*. 2008 Dec 8;120(3):387-93.
 28. Akhtari E, Raisi F, Keshavarz M, Hosseini H, Sohrabvand F, Bioos S, Kamalinejad M, Ghobadi A. *Tribulus terrestris* for treatment of sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo - controlled study. *Daru*. 2014 Apr 28;22(1):40.
 29. Chaurasiya ND, Zhao J, Pandey P, Doerksen RJ, Muhammad I, Tekwani BL. Selective Inhibition of Human Monoamine Oxidase B by Acacetin 7-Methyl Ether Isolated from *Turnera diffusa* (Damiana). *Molecules*. 2019 Feb 23;24(4):810.
 30. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*. 2007 May-Jun;14(3 Pt 2):567-71.
 31. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garritty C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2007 Aug;(158):1-235.

UNA SOLUCIÓN adaptada para cada mujer

LIBICARE[®] MENO

Abordaje **DÍA Y NOCHE**
de los síntomas de la menopausia

1 Día
2
Cápsulas
diarias
1 Noche



100%
SIN ISOFLAVONAS
SIN HORMONAS

MENOCARE[®]

Solución para los síntomas
de la menopausia para la **NOCHE**

1
Cápsula
diaria
Noche



NUEVO



IDRACARE[®]

Gel hidratante para la
SEQUEDAD VAGINAL

H₂O
2%
hialurónico*



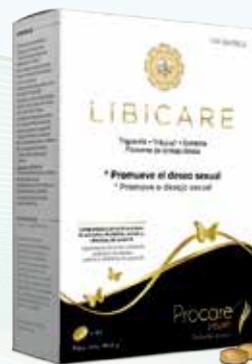
CON ALOE VERA

*2% de niosomas de ácido hialurónico

más
ÚNICA
SABIA
LIBRE
ahora tú

LIBICARE

Solución para impulsar
la **vitalidad** y activar el **deseo**



EFFECTO DUAL
VITALIDAD Y DESEO

¿Algo nuevo en la anticoncepción con dispositivos intrauterinos?

Cancelo Hidalgo MJ, De la Viuda García E

Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá

La anticoncepción intrauterina se incluye en el grupo de la anticoncepción reversible de larga duración (LARC: Long Acting Reversible Contraception)

Tiene una alta efectividad, seguridad y son, en general, bien tolerados por la mayoría de las usuarias teniendo además un bajo coste con un largo tiempo de utilidad.

Son candidatas a su uso mujeres de cualquier edad desde la adolescencia a la perimenopausia con independencia de su paridad, especialmente aquellas que desean un método anticonceptivo con efectividad alta, reversible, de larga duración y que quieren o deben evitar el uso de cualquier método hormonal.

Para ello, es preciso que se cumplan los Criterios Médicos de Elegibilidad recomendados para su uso y siguen manteniéndose las limitaciones en mujeres con distorsión importante de la cavidad uterina, infección pélvica activa, embarazo o sospecha, sangrado uterino anómalo no estudiado o cáncer de mama (Diu hormonal)

A pesar del perfil favorable de este tipo de anticoncepción, según datos de la encuesta de uso de Anticoncepción en España de la Sociedad Española de Anticoncepción (2022) solo es utilizado por el 2,9% el DIU de cobre (Cu) y el 3,81% el Diu hormonal indicándose en esta misma encuesta que el 50% de las mujeres no habían recibido información en las consultas sobre la anticoncepción intrauterina.

Las razones para este bajo uso son diversas e implican a todos los ámbitos de la gestión y planificación de la anticoncepción y van desde la financiación desigual del método en las distintas Comunidades Autónomas a la formación de los profesionales y la transmisión de ideas erróneas a las usuarias.

Las continuas del método es alta, siendo el principal motivo para su retirada los cambios en el patrón de sangrado

Se dispone en la actualidad de información científica sólida que avala eliminar mitos sobre este tipo de

anticoncepción como son los relacionados con problemas posteriores de fertilidad, no uso en nulíparas o jóvenes, necesidad de inserción con la menstruación o con antibioterapia preventiva.

La elección del tipo de dispositivo (Cu vs hormonal) se basa en la valoración individualizada de los deseos de la mujer en cuanto a las características del patrón menstrual, de la presencia de patologías que pueden beneficiarse del Diu hormonal y de su idea de las “hormonas”. Es preciso señalar además el relevante papel que desempeñan en la anticoncepción de urgencia

Por otra parte, los beneficios extracontraceptivos de los Dius hormonales, ponen en valor su uso en patologías como el sangrado uterino abundante o la dismenorrea asociada o no a endometriosis, incluyéndose ya en la ficha técnica alguna de estas indicaciones.

La formación de los profesionales en el asesoramiento, inserción, retirada y manejo de las complicaciones se está planteado como una necesidad formativa de primera línea de la que se han hecho eco las Sociedades Científicas de nuestro país lo cual lleva asociado un aumento de uso del método.

En este sentido, otra de las novedades recientes radica en el sistema de inserción del dispositivo hormonal, facilitando el mismo al hacer más sencilla y segura la inserción permitiendo el uso de una sola mano con un control auditivo de los pasos para la inserción.

Por todo ello, la anticoncepción intrauterina debe ser considerada una alternativa de primera línea, eficaz y segura para muchas de las usuarias que desean un método reversible de larga duración y por tanto, en el asesoramiento anticonceptivo debe incluirse esta opción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baker CC, Creinin MD. Long-Acting Reversible Contraception. *Obstet Gynecol.* 2022 Nov 1;140(5):883-897. doi: 10.1097/



- AOG.0000000000004967.
2. Costescu D, Chawla R, Hughes R, Teal S, Merz M. Discontinuation rates of intrauterine contraception due to unfavourable bleeding: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2022 Mar 21;22(1):82. doi: 10.1186/s12905-022-01657-6.
 3. Hoopes AJ, Simmons KB, Godfrey EM, Sucato GS. 2016 Updates to US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use and Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use: Highlights for Adolescent Patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Apr;30(2):149-155. doi: 10.1016/j.jpag.2017.01.013.
 4. Turok DK, Gero A, Simmons RG, Kaiser JE, Stoddard GJ, Sexsmith CD, Gawron LM, Sanders JN. Levonorgestrel vs. Copper Intrauterine Devices for Emergency Contraception. *N Engl J Med*. 2021 Jan 28;384(4):335-344. doi: 10.1056/NEJMoa2022141.
 5. Long S, Colson L. Intrauterine Device Insertion and Removal. *Prim Care*. 2021 Dec;48(4):531-544. doi: 10.1016/j.pop.2021.07.001.

Levosert[®]ONE

LEVONORGESTREL

Anticonceptivo hormonal de larga duración, inserción con una sola mano



Nuevo

INSERTOR
A UNA MANO



*confianza
que se
adapta
a ti*



richter.es@gedeonrichter.es

* Si las condiciones de esterilidad se han mantenido, puede repetirse el procedimiento de carga tantas veces como sea necesario.



SABCS 2022 (San Antonio Breast Cancer Symposium) Estudio Positive. Implicaciones clínicas.

Herrera de La Muela M

Jefe de Sección Ginecología. Unidad de Patología Mamaria. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El estudio Positive (Pregnancy Outcomes and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer

es un estudio multicéntrico internacional en el que participan más de 100 centros de 20 países de cuatro continentes. Analiza la seguridad oncológica (en cuanto supervivencia libre de enfermedad local y a distancia), de la interrupción temporal de la terapia endocrina en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama luminal, con la finalidad de conseguir una gestación, pretendiendo también determinar la duración adecuada de la terapia endocrina hasta plantearse la gestación y el intervalo oncológicamente más seguro hasta su reinicio. También se analizan resultados gestacionales.

Los criterios de inclusión comprenden mujeres de hasta 42 años con cáncer de mama luminal estadios I-III, en remisión, que lleven con terapia endocrina (tanto con tamoxifeno como con inhibidores de la aromataasa, con o sin supresión ovárica) un mínimo de 18 y un máximo de 30 meses, independientemente de que hayan recibido quimioterapia neoadyuvante o realizado técnicas de preservación de la fertilidad.

Es el primer estudio al respecto con diseño prospectivo y asocia un análisis comparativo con controles de la cohorte histórica de los estudios SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) y TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial). Es importante tener en cuenta que los resultados son preliminares.

Con un seguimiento medio de 41 meses, el 74% de las pacientes incluidas consiguieron gestación y tras análisis multivariante, los resultados preliminares no muestran diferencias significativas de supervivencia en cuanto a recaída local y a distancia entre pacientes de la cohorte Positive y los controles, ni entre las pacientes que consiguieron gestación y las que no. Los resultados gestacionales tampoco muestran mayor tasa de complicaciones ni de defectos congénitos.

En la práctica clínica, aunque sin duda son muy alentadores, estos resultados deben considerarse con cautela, primando la individualización y, a la espera de resultados a largo plazo, señalan la importancia de incorporar el tema de la fertilidad, y la posibilidad de gestación como parte fundamental del abordaje de la mujer joven con cáncer de mama.

¿Espera vigilada o tratamiento no invasivo? ¿Sumamos evidencia para plantar cara al VPH?

Coronado Martín P

Jefe de la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Clínico San Carlos

El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente¹. Aunque la mayoría de las mujeres aclaran la infección espontáneamente, la persistencia viral se asocia con el desarrollo de lesiones cervicales y con el cáncer de cuello uterino (CCU)². Por lo tanto, muchas mujeres sienten estrés y ansiedad cuando reciben un diagnóstico de VPH. En este sentido, el Dr. Coronado y colaboradores³ han desarrollado y evaluado un cuestionario denominado “HPV-Quality-of-Life” (HPV-QoL) para determinar el impacto de la infección por VPH y las intervenciones relacionadas en la calidad de vida de las mujeres³. El cuestionario contiene 15 ítems donde se propone un modelo de 4 dimensiones: 1. Bienestar, compuesto por 2 subdominios; bienestar social y bienestar psicológico, 2. Sexualidad, 3. Salud y 4. Contagio.

Si bien existen algunos factores no modificables que favorecen esa persistencia, como la edad y el genotipo de VPH^{4,5}, también hay varios factores modificables que pueden ser la diana de terapias para aumentar la probabilidad de eliminación viral^{6,7}. Teniendo en cuenta estos factores modificables, se desarrolló un gel vaginal a base de *Coriolus-versicolor*: Papilocare®. Este gel tiene como objetivo mejorar la re-epitelización del cuello

uterino para minimizar la ventana de oportunidad para la entrada del virus; restaurar la microbiota vaginal y así crear un entorno menos favorable para la persistencia del virus; y generar condiciones favorables para que la inmunidad natural consiga el aclaramiento viral y la cicatrización de lesiones.

Para evaluar la eficacia de Papilocare® en la reparación de las lesiones de bajo grado relacionadas con el VPH y la eliminación viral, se ha implementado un plan de desarrollo clínico que está en constante evolución y que abarca desde estudios fase I hasta fase IV (Imagen 1).

En un primer lugar, se realizó un estudio piloto (Epicervix⁸) en el que se demostró que tras 21 días de aplicación de Papilocare® se redujo de manera estadísticamente significativa la diversidad de la microbiota vaginal (incremento de *L.crispatus*) analizada mediante tecnología de secuenciación y un aceleramiento en la epitelización de la mucosa cervicovaginal Imagen 2.

Posteriormente, se llevó a cabo el ensayo clínico Paloma⁹, con un diseño multicéntrico, abierto, paralelo y controlado con la práctica clínica habitual. Se demostró que tras 6 meses de tratamiento con Papilocare®, un porcentaje significativamente mayor de pacientes



Imagen 1: Plan de desarrollo clínico desarrollado por Procure Health para evaluar la eficacia de Papilocare

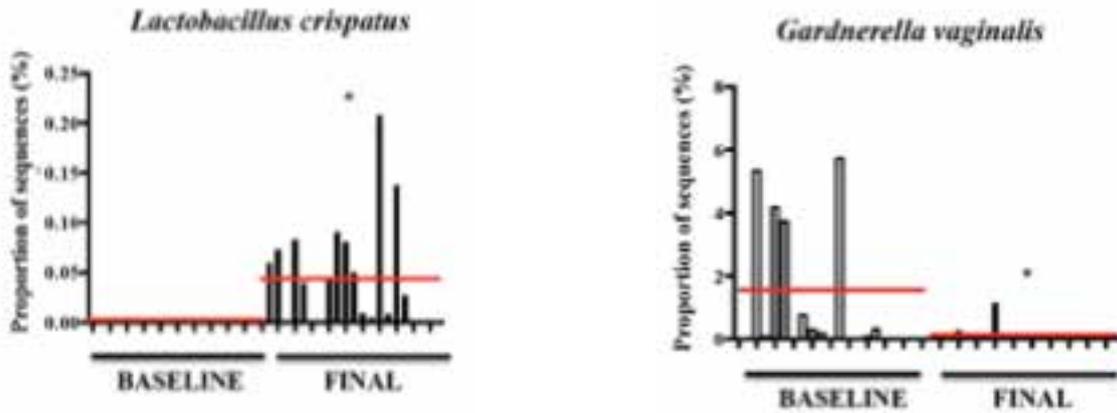


Imagen 2: Proporciones individuales de *Lactobacillus crispatus* y *Gardnerella vaginalis* al inicio y después de 21 días de tratamiento con Papilocare®.

con VPH de alto riesgo (AR) consiguió reparar sus lesiones cervicales de bajo grado, en comparación con el grupo de control (88% vs 56%). Estos resultados fueron estadísticamente significativos desde los 3 meses de tratamiento, donde se observó que el 80% de las pacientes lograron una normalizar las lesiones en el grupo de tratamiento, vs el 52% del grupo control. Además, se logró el aclaramiento del virus en un 63% de los pacientes en el grupo de tratamiento frente a un 40% en el grupo control (Imagen 3). Respecto al estrés percibido, se observó que el número de pacientes que informaron de una mejora fue mayor en las visitas a los 3 meses (62,5%) y a los 6 meses (58,0%) en el grupo de

tratamiento en comparación con el grupo control (48,4% y 39,3%, respectivamente).

Posteriormente, se realizó un subanálisis de este ensayo clínico en mujeres mayores de 40 años¹⁰, una población especialmente sensible a la persistencia del virus debido a su inmunosenescencia¹¹ y aquí se observó que el 90.5% de las pacientes con VPH-AR consiguieron reparar las lesiones frente al 33% del control (Imagen 4).

Además del estudio Paloma, se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, de una sola cohorte (Papilobs¹²) para evaluar la efectividad del gel en vida real en el que el 77.1% de las pacientes repararon sus lesiones cervicales de bajo grado (Imagen 5).

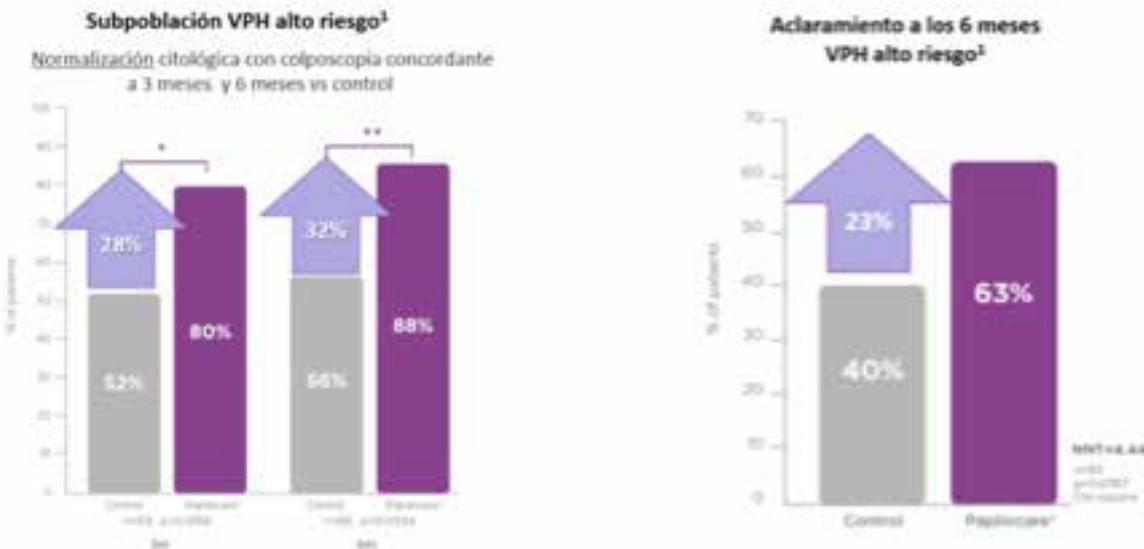


Imagen 3: Normalización citológica con colposcopia concordante a los 3 y 6 meses de tratamiento vs grupo control. Aclaramiento de VPH-AR en grupo tratado con Papilocare vs grupo control tras 6 meses de tratamiento.



Imagen 4: Normalización citológica con colposcopia concordante en población total, subpoblación de VPH de AR y de muy alto riesgo en pacientes mayores de 40 años. Media de edad 47.7 años ($\pm 5,56$).

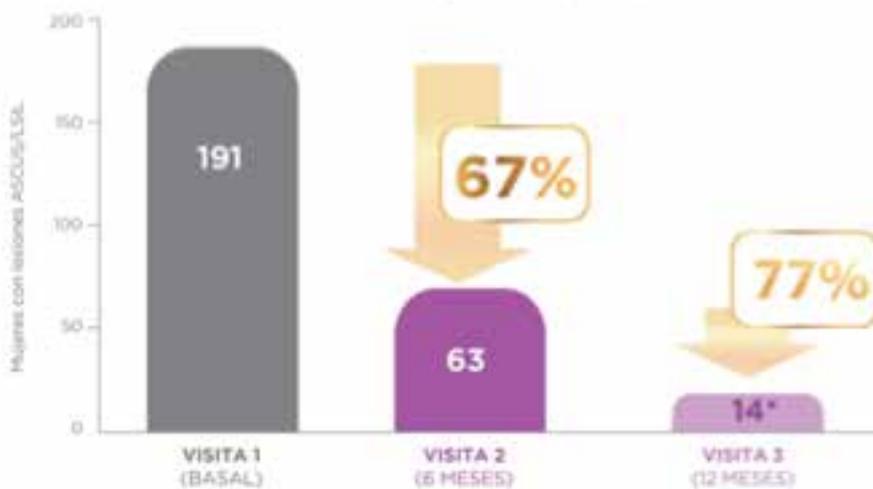


Imagen 5: Normalización citológica con colposcopia concordante en visita basal, tras 6 meses y tras 12 meses de tratamiento.

En la actualidad, se están desarrollando dos estudios adicionales, el Paloma II que es una continuación del Paloma y el Papilocan, un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia de Papilocare. Asimismo, se han realizado paralelamente estudios independientes con resultados muy homogéneos

a los publicados por el laboratorio (Imagen 6)^{13,14,15}.

Además de evaluar la eficacia de Papilocare® en la normalización de lesiones cervicales de bajo grado, algunos estudios independientes han investigado su uso en otras áreas. En un estudio observacional, prospectivo en práctica clínica habitual realizado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa por la Dra. Nadia Nassar, se evaluó el efecto de Papilocare® en el manejo conservador de las lesiones CIN 2. En este caso, se observó regresión en el 68% de las pacientes tratadas con Papilocare. Por lo tanto, Papilocare parece aumentar la regresión de las lesiones en comparación con la resolución espontánea, y podría suponer una ventaja clínica frente al enfoque de "wait and see" en pacientes que cumplen los criterios de tratamiento conservador de las lesiones CIN 2 (Imagen 7).

En otro estudio observacional, descriptivo, y prospectivo, llevado a cabo por el Dr. Jesús Híjona, se evaluó la efectividad de un gel vaginal a base de Coriolus versicolor en mujeres con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) con lesiones cervicales derivadas del VPH-AR. Aquí se observó que las pacientes VIH+ se comportan de manera similar a las inmunocompetentes respecto a aclaración y normalización del VPH y sus lesiones con el tratamiento del gel a base de Coriolus versicolor.

CONCLUSIÓN

Diversos estudios han mostrado la eficacia y la seguridad del gel vaginal a base de Coriolus versicolor, Papilocare®, en el tratamiento de las lesiones cervicales de bajo grado relacionadas con el VPH. Además, están apareciendo nuevas áreas de investigación, como lesiones de alto grado e inmunodeprimidas donde se han evidenciado resultados prometedores.

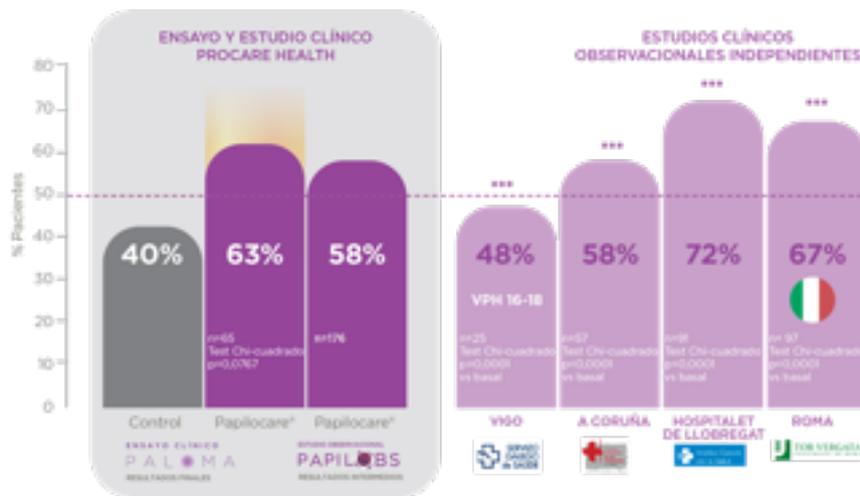


Imagen 6: Resultados de aclaramiento viral de estudios independientes.



Imagen 7: Regresión de lesiones de alto grado en pacientes tratadas con Papilocare y que cumplían criterios de manejo conservador según las guías de la AEPCC.

BIBLIOGRAFÍA

- Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382(9895):889-99.
- Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(5):315-24.
- Coronado, P. J., González-Granados, C., Ramírez-Mena, M., Calvo, J., Fasero, M., Bellón, M., García-Santos, J. F., & Rejas-Gutiérrez, J. (2022). Development and psychometric properties of the human papillomavirus-quality of life (HPV-QoL) questionnaire to assess the impact of HPV on women health-related-quality-of-life. *Archives of gynecology and obstetrics*, 306(4), 1085–1100. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06583-4>
- Li W, Meng Y, Wang Y, Cheng X, Wang C, Xiao

- S, et al. Association of age and viral factors with high-risk HPV persistence: A retrospective follow-up study. *Gynecol Oncol.* 2019;154(2):345-353.
5. Giannella L, Giorgi Rossi P, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Bogani G, Gardella B, et al. Age-related distribution of uncommon HPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol Oncol.* 2021;161(3):741-747.
 6. Lebeau A, Bruyere D, Roncarati P, Peixoto P, Hervouet E, Cobraiville G, et al. HPV infection alters vaginal microbiome through down-regulating host mucosal innate peptides used by Lactobacilli as amino acid sources. *Nat Commun.* 2022;13(1):1076.
 7. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2-13.
 8. González S, Serrano L, Cortés J, Vezza T, Garrido-Mesa J, Algieri F, et al. Effect of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelialization and vaginal microbiota in HPV-positive women: EPICERVIX pilot study. *AJHS Medicina Balear.* 2022;37(2):139-45.
 9. Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla C, et al. Efficacy of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in women with human papillomavirus-dependent cervical lesions: The PALOMA Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(2):130-136.
 10. Gil-Antuñano SP, Serrano Cogollor L, López Díaz AC, González Rodríguez SP, Dexeus Carter D, Centeno Mediavilla C, Coronado Martín P, de la Fuente Valero J, López Fernández JA, Vanrell Barbat C, Cortés Bordoy J. Efficacy of a Coriolusversicolor-Based Vaginal Gel in Human Papillomavirus-Positive Women Older Than 40 Years: A Sub-Analysis of PALOMA Study. *Journal of Personalized Medicine.* 2022; 12(10):1559. <https://doi.org/10.3390/jpm12101559>
 11. Li M, Liu T, Luo G, Sun X, Hu G, Lu Y, H Xu R, Zou H, Luo X. Incidence, persistence and clearance of cervical human papillomavirus among women in Guangdong, China 2007-2018: A retrospective cohort study. *J Infect Public Health.* 2021 Jan;14(1):42-49. doi: 10.1016/j.jiph.2020.11.011. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33341483.
 12. Gaslain Y, Cortés J, De Santiago J, et al. 698 Real-life efficacy of a multi-ingredient coriolus versicolor-based vaginal gel in high-risk HPV patients: the PAPILOBS study final results *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021;31:A314
 13. Criscuolo AA, Sesti F, Piccione E, Mancino P, Belloni E, Gullo C, et al. Therapeutic efficacy of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in women with cervical uterine high-risk HPV infection: a retrospective observational study. *Adv Ther.* 2021;38(2):1202-1211.
 14. Gajino Suárez C. Use and results of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in women HPV+ and/or abnormal pap smear attended in a regional Spanish hospital. Preliminary analysis [abstract]. Sydney: 32nd International Papillomavirus Conference, IPVC, October 2-6, 2018. Available at: https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18_-_All_abstracts_for_website.pdf. Accessed January 12, 2022.
 15. Riera M, Rupérez B, Lázaro I, Felgueroso A, Fontanet E, Tena Y. Coriolus versicolor vaginal gel in the treatment of high-risk positive HPV patients [abstract]. European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN); December 2-5, 2018; Lisbon. Available at: <https://www.eurogin.com/content/dam/Informa/eurogin/2018/pdf/Abstracts-Part3.pdf>. Accessed January 12, 2022.



PAPILOCARE®



Complemento alimenticio

Ahora, plántale cara al VPH

Primer tratamiento indicado para prevenir y tratar las lesiones[◇] causadas por el virus del papiloma humano¹

Papilocare® gel vaginal: Eficacia demostrada

NORMALIZACIÓN DE LAS LESIONES CERVICALES CAUSADAS POR VPH EN

88%*

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

VPH DE ALTO RIESGO

ACLARAMIENTO DE VPH EN

63%

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

*p=0,0034

INFECCIONES GENITALES
INNOVACIÓN
PROCARE HEALTH

◇ Lesiones cervicales y anales de bajo grado (ASCUS/LSIL) y condilomas genitales

1. Serrano, Luis et al. "Efficacy of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in women with human papillomavirus-dependent cervical lesions: The PALOMA Study". Journal of Lower Genital Tract Diseases vol. 25, 2 (2021): 130-136. doi: 10.1097/LGT.0000000000000596

Procare
Health
Naturally woman

Quiero hacerme un chequeo de its. ¿Qué pedir? ¿Qué no pedir? ¿Cómo explicarlo?

Ramos Triviño R

Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Guadalajara.

La consulta por un cribado de ITS es una oportunidad para el control de la ITS

disminuyendo la transmisión y permite promover la educación sanitaria y prevención primaria con la vacunación.

Las cifras de ITS siguen aumentando en el mundo, Europa y España.

Si una mujer nos consulta por un chequeo de ITS realizaremos:

1-HISTORIA CLÍNICA GENERAL. Orientada a identificar los factores de riesgo de ITS:

- 1.-Edad menor de 25 años
- 2.- Mantener contacto sexual con persona con ITS
- 3.-Relaciones sexuales con distintas parejas
- 4.-Nueva pareja en los últimos meses
- 5.- Antecedentes personales de ITS
- 6.-Prostitución (profesional o cliente)
- 7.-Drogas o alcohol asociadas a las RRSS
- 8.-Uso inconstante del preservativo

9.-Ser víctima de violencia sexual.

2.-HISTORIA SEXUAL. A solas, la información es confidencial y clave para valorar riesgos y determinar estudios complementarios Las 5 "P":

1.-PAREJAS

Último contacto sexual: Pareja habitual

Esporádico o desconocido

Número de parejas en los 6/12m.

Relaciones sexuales con personas de otros países, prostitución

2.-PRÁCTICAS: Mujeres/Hombres/ambos .

3.-PASADO

Cribados previos de ITS.

Antecedentes de ITS.

4.-PROTECCIÓN

Siempre/a veces/nunca





Desde el principio/al final

Con quién: pareja habitual o contactos habituales.

¿Cuándo? Penetración vaginal/anal o en sexo oral.

5.-PREVENCIÓN DEL EMBARAZO

Método anticonceptivo, gestaciones

3.-ANAMNESIS DE SINTOMATOLOGÍA ESPECÍFICA.

Repasar la clínica por “aparatos” con especial atención a piel, mucosas y faneras.

4.-EXPLORACIÓN FÍSICA: SALUD SEXUAL

Mucososa

No olvidar mucosas: orofaríngea, anal, vaginal

Adenopatías loco-regionales.

Genitales.

5- ¿CUÁNDO TOMAR MUESTRAS? Siempre que el síntoma o riesgo nos lo sugiera. Lo explicaremos con claridad a la mujer, el objetivo es hacer al microorganismo visible y medible.

6.- ¿QUÉ PEDIR?

En jóvenes menores de 25 años:

1. HIV.
2. VHA, VHC, VHB: serología
3. Sífilis. Serología, prueba treponémica, si es negativo excluye la infección, con sospecha diagnóstica repetir a las 6s. El resultado positivo confirmarlo con otra prueba treponémica distinta. Asintomáticos repetir en 8-12s.
4. Chlamydia: PCR múltiple: gonococo, chlamidia. Anual.
5. Gonococo: microscopía óptica, cultivo o PCR múltiple. Cribado anual.

En mujeres heterosexuales: Sólo con factores de riesgo de ITS screening anual HIV, VHB, VHC, VHA, Sífilis, Chlamydia, Gonococo.

El cribado VPH seguirá el cribado de cáncer de cérvix con citología cada 3 años en las de 25-29 años y Test de VPH cada 5 años de 30-65 años.

En mujeres con infección HIV: Anualmente sífilis, chlamydia, gonococo, VHA y VHB

El cribado de VPH se hará de 25-29 años con citología cada 3 años.

Y de 30-65 años con Co-test (test de VPH) si CD4 > 200 cada 3 años y anual si los CD4 son < 200.

En > 35 años- Tacto digital, Citología anal anual y Anuscopia de alta resolución si alterado.

Mujeres sexo con mujeres: No deberían ser contrarias

al cribado de ITS y cáncer cervical según las guías.

Mujeres transgénero- El cribado en asintomáticos se basa en la anatomía existente y en las prácticas sexuales.

QUÉ NO PEDIR.....

- Herpes virus en pacientes asintomáticas, revisada la evidencia científica los daños superan a los beneficios.
- Micoplasma genitalium. El cribado no es recomendado por las guías porque los beneficios en mujeres asintomáticas no están claros. Únicamente en pacientes con sintomatología asociada.
- Micoplasma hominis o Ureaplasma sp, no se recomiendan en mujeres asintomáticas sólo si hay clínica.
- No se realizarán tomas en localizaciones que no haya sido determinadas por la historia sexual la existencia de riesgo.
- -No citología anal, en mujeres inmunocompetentes, no hay cribado de VPH faríngeo, no están validadas para cribado .

CONCLUSIÓN

Cuando una mujer consulta para un chequeo de ITS es fundamental realizar una adecuada historia sexual para identificar factores de riesgo y si precisa cribado.

BIBLIOGRAFÍA

1. AEPCC-Guía: PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CÁNCER DE CUELLO DEL ÚTERO, 2022. CONDUCTA CLÍNICA ANTE RESULTADOS ANORMALES DE LAS PRUEBAS DE CRIBADO. Coordinador: Torné A. secretaria: del Pino M. Autores: Torné A; Andía, D; Bruni L; Centeno C; Coronado P; Cruz Quílez J; de la Fuente J; de Sanjosé S; Granados R; Ibáñez R; Lloveras B; Lubrano A Matías Guiu X; Medina N; Ordi J; Ramírez M; del Pino M.
2. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021 Kimberly A. Workowski, MD; Laura H. Bachmann, MD; Philip A. Chan, MD; Christine M. Johnston, MD; Christina A. Muzny, MD; Ina Park, MD; Hilary Reno, MD; Jonathan M. Zenilman, MD; Gail A. Bolan, MD MMWR Recomm Rep 2021;70 :1.
3. Documento. De consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual en adultos, niños y adolescentes (marzo 2017) Grupo de expertos del grupo de estudio de



SIDA de la SEIMC(GESIDA)secretaria del plan nacional sobre el sida(SPNS),Grupo de estudio de ITS de la SEIMC (GEITS),Grupo español para la investigación de las enfermedades de transmisión sexual de la academia española de Dermatología y Venereología y de la sociedad española de infectología Pediátrica(SEIP).

4. Screening for Sexually transmitted infection. UpToDate. 2023.
5. US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, et al.Screening for Chlamydia and

Gonorrhea :US Preventive Services Task Force Recommendation Statement.JAMA;326:949.

6. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC,et al. Serologic Screening for Genital Herpes Infection: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement .JAMA 2016;;316:2525.
7. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines,2021. MMWR Recomm Rep 2021;70:1.



PRIMER NEST

▼drovelis®

Estetrol 14,2 mg + Drospirenona 3 mg
 Anticonceptivo oral combinado en régimen 24+4

El nuevo rumbo de la anticoncepción



- ◆ Estetrol (E4), el primer NEST en anticoncepción.¹
- ◆ Menor estrogenicidad comparada con EE/LNG y EE/DRSP.^{2,*}
- ◆ Efecto limitado en la función hepática y la activación hemostática.²
- ◆ Impacto limitado o nulo en el metabolismo.³
- ◆ Patrón de sangrado altamente predecible.³
- ◆ Alta aceptabilidad por parte de la usuaria.⁴

1. Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined Oral Contraceptives and Venous Thromboembolism: Review and Perspective to Mitigate the Risk. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Dec 9;12:769187. 2. Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, Foidart JM. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. *Contraception*. 2021 Apr;103(4):213-221. 3. Gemzell-Danielsson K, Apter D, Zatik J, Weyers S, Piltonen T, Suturina L, Apolikhina I, Jost M, Creinin MD, Foidart JM. Estetrol-Drospirenone combination oral contraceptive: a clinical study of contraceptive efficacy, bleeding pattern and safety in Europe and Russia. *BJOG*. 2022 Jan;129(1):63-71. 4. Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, Coelingh Bennink HJT. Estetrol combined with drospirenone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017 Aug;22(4):260-267.

NEST: Native Estrogen with Selective Tissue activity.

* EE(30µg)/LNG, EE(20µg)/DRSP.

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

Vulvodinia, un problema muy real que necesita soluciones.

Usandizaga Elío R

Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario la Paz

En la vulva pueden existir lesiones de la piel, tumores o infecciones que causen dolor.

Cuando se produce dolor vulvar durante al menos 3 meses sin una causa aparente, hablamos de vulvodinia. El dolor puede ser a lo largo de todo el día, o en muchas ocasiones únicamente durante las relaciones sexuales.

La vulvodinia puede ser generalizada, o estar localizada en alguna parte, fundamentalmente vestibulo y clítoris. Puede ser provocada con algún estímulo, por ejemplo el tacto o la inserción de algún objeto, o espontánea. Puede ser primaria, cuando la paciente nota molestias desde la primera relación sexual, o secundaria, cuando aparece más tarde. Y puede manifestarse de forma continua o intermitente, así como inmediatamente después de un estímulo, o de forma retardada.

La causa es desconocida. Probablemente existe un aumento de terminaciones nerviosas, y una sensibilización local.

El diagnóstico se hace por exclusión, al no encontrar patologías asociadas después de una exploración y un cultivo.

Los tratamientos son progresivos. Se inician con los cambios en los hábitos de vida, como evitar el uso de productos de higiene que puedan ser irritantes, o evitar ropa muy ajustada. El siguiente paso son los tratamientos tópicos con pomadas con lidocaína, amitriptilina o gabapentina. Pueden ser útiles las infiltraciones con diversas sustancias, como anestésicos locales, corticoides, ácido hialurónico o toxina botulínica. Si no son eficaces se escala al empleo de tratamientos orales, con antidepresivos a bajas dosis (amitriptilina) o con anticonvulsivantes como la pregabalina o la gabapentina. Son fármacos que aumentan el umbral del dolor. Finalmente, en casos escogidos se puede emplear la cirugía, con extirpación del vestibulo (vestibulectomía).



Atrofia vulvovaginal. ¿Qué supone el cambio de ospemifeno a primera línea de tratamiento?

Palacios S

Director de la Clínica Palacios de salud y medicina de la mujer de Madrid

Los metanálisis han indicado que el ospemifeno significativamente mejora las características morfológicas y fisiológicas de lamucosa vaginal asociada a la atrofia vulvo-vaginal (AVV) y además tiene un buen perfil de seguridad.(1,2)

Como SERM que es el ospemifeno, se evaluó al detalle todos los efectos adversos y en especial los eventos tromboembólicos. En todos los ensayos clínicos controlados con placebo de ospemifeno, la frecuencia de eventos de trombosis venosa profunda no difirió entre el tratamiento activo y el placebo: 3,65 versus 3,66 casos por 1000 pacientes-año (3). Además los estudios de ospemifeno bajo uso en el mundo real no identificó aumento en la incidencia de eventos de tromboembolismo venoso entre mujeres tratadas con ospemifeno versus pacientes no tratadas con VVA (4).

Como saben, en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), se tienen muy en cuenta un tipo de estudio, que se denominan PASS (Post-Authorisation Safety Studies) Son estudios de seguridad posterior a la autorización y se realizan una vez que se ha autorizado el medicamento, para obtener más información sobre su seguridad o para medir la eficacia de las medidas de gestión de riesgos. En esta ocasión tanto la compañía Shionogi, como La EMA, estuvieron de acuerdo de hacer un estudio específico PASS con ospemifeno

Este estudio PASS de 5 años analizó la incidencia de tromboembolismo venoso (TEV) en 8977 mujeres posmenopáusicas con AVV de moderada a grave tratadas con ospemifeno. El estudio se completó en marzo de 2021. La tasa de incidencia por 1000 años-persona de TEV fue de 3,39 (IC 95 %: 1,55-6,43) en usuarias de ospemifeno, de 11,30 (IC 95 %: 8,81-14,28) entre mujeres que recibieron otros SERM y de 10,92 (IC 95%: 10,49-11,37) en mujeres con AVV no tratada. Por lo tanto, la tasa de incidencia de TEV en usuarias de ospemifeno fue menos de la mitad de la tasa entre mujeres que recibieron otros SERM o mujeres con AVV no tratada. Por lo tanto,

los resultados del estudio PASS no mostraron un mayor riesgo de TEV para las usuarias de ospemifeno que las mujeres con no tratada. Estos resultados son consistentes con los hallazgos informados durante el programa de desarrollo clínico de ospemifeno, antes mencionado (5).

Los resultados del estudio PASS se presentaron a la EMA, ratificando su perfil positivo de riesgo-beneficio y dieron lugar a cambios regulatorios importantes en el prospecto inicial, a saber: 1) la extensión de la indicación a primera línea:

“El ospemifeno está indicado para el tratamiento de la AVV sintomática de moderada a grave en mujeres posmenopáusicas”

Eliminación del triángulo invertido negro, una medida impuesta en Europa a los medicamentos bajo ‘monitoreo adicional’ [5].

En conclusión, se abre un nuevo camino, por primera vez podemos prescribir como primera opción un tratamiento no hormonal oral, teniendo en cuenta su eficacia y seguridad. Esto nos conduce a la necesidad de la toma de decisión compartida con la paciente. Es verdad que tenemos muchas opciones para tratar la AVV, las cuales debemos comentarlas y tomar una decisión conjunta médico-paciente. Esto va a fortalecer el cumplimiento, ya que si tenemos en cuenta que la AVV es crónica y progresiva, se necesitara un seguimiento que facilite la individualización y los tratamientos secuenciales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: a meta-analysis of randomized trials. Part I: evaluation of efficacy. *Maturitas*. 2019;121:86–92. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.016>

2. Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: a meta-analysis of randomized trials. Part II: evaluation of tolerability and safety. *Maturitas*. 2019;121:93–100. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.017>
3. Senshio®. Summary of product characteristics. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/9417/smpc>. Accessed November 15, 2019.
4. Nordstrom BL, Cai B, De Gregorio F, et al . Risk of venous thromboembolism among women receiving ospemifene: a comparative observational study. *Ther Adv Drug Saf*. 2022 Nov 19;13
5. Ospemifene | European Public Assessment Report, European Medicines Agency. 2022

¿SEQUEDAD, DISCONFORT?

mucoGYNE®

Gel íntimo **no hormonal** con
ácido hialurónico
liposomado y
vitamina E



CN: 184419.4
Caja 8 monodosis 5 ml

CN: 208586.2 - Tubo gel 70g



CN: 184004.2 - Tubo gel 40g



Nuevo formato
70ml
económico

Información reservada para profesionales



Producto sanitario



Latencia de HPV ¿Responde a todas nuestras dudas?

Cano Facenda MP

Ginecología, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid

Entre los años 1990 y 2000, diversos estudios epidemiológicos establecieron la asociación entre la exposición a virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo y el desarrollo de neoplasia cervical intraepitelial (CIN) y cáncer de cérvix¹.

Durante años se ha cuestionado la posibilidad de que el HPV pueda permanecer latente en el epitelio del cérvix, pudiendo producirse una reactivación durante periodos de inmunosupresión.

Diferentes estudios clínicos han evidenciado que el virus puede mantenerse de forma quiescente en stem cells de la capa basal del epitelio, sin liberación de partículas virales y sin evidencia clínica de enfermedad². Cuando esas células se dividen se produciría de forma periódica o recurrente una reactivación del ciclo natural viral, que a su vez sería controlada por células T de memoria. Cuando falla el control del sistema inmune se produciría una reactivación de dicha infección latente.

Este modelo de historia natural³ implica asumir diferentes vías para llegar a un test positivo para un tipo específico de HPV; la nueva adquisición o reinfección por una relación sexual actual, y la reactivación o detección recurrente de una infección latente, sin olvidar la posibilidad de la vía de la autoinoculación a partir de otros lugares anatómicos, así como la existencia de “deposición viral” transitoria por una reciente relación sexual.

De forma similar, la negativización de un test HPV puede reflejar un aclaramiento real, con adquisición o no de inmunidad natural (detectable hasta en un 60% de los individuos), o una infección controlada con niveles virales por debajo del nivel de detección (infección latente).

Tras una negativización de un test HPV tipo específico, una duda razonable es si estamos ante un verdadero aclaramiento o ante una latencia, y la distinción entre ambos escenarios es controvertida.

Estudios observacionales establecen que la redetección

de un mismo tipo de HPV es frecuente, hasta un 10-20% de las mujeres que han aclarado la infección (negativizado el test) para un tipo específico de HPV vuelven a tener un test positivo para ese mismo tipo de virus⁴.

Varios trabajos de cohortes tratan de dar respuesta al reto que supone diferenciar una nueva infección de una redetección. Concluyen que la probabilidad de que un test positivo se deba a nueva adquisición es alta en mujeres jóvenes con reciente inicio de actividad sexual. Dicha probabilidad desciende con la edad, aumentando la proporción de test positivos debido a infecciones antiguas vs nuevas⁵.

El estudio HITCH (the HPV infection and transmission among couples through heterosexual activity), que estudió la infección y transmisión del HPV entre parejas jóvenes heterosexuales evaluando todas las detecciones incidentales tipo-específicas de HPV, concluyó que el porcentaje de detecciones incidentes no atribuible a transmisión sexual (y por tanto compatibles con reactivaciones) fue del 43%, siendo el 57% de las infecciones detectadas atribuibles a transmisión sexual⁶.

En cuanto a las implicaciones clínicas que puede tener la latencia se desconoce cuál es el porcentaje de cánceres o precánceres debidos a reactivaciones, pero sí sabemos que el riesgo de CIN³⁺ es mayor para mujeres con infecciones prevalentes, siendo la tasa de progresión muy baja para infecciones incidentes⁷ (sean estas nuevas o reactivaciones), lo que implica un mismo manejo clínico para estas últimas.

Como conclusión, la infección por HPV puede quedar en estado latente por lo que un test positivo puede implicar infección nueva o reactivación de infección antigua, y un test negativo puede implicar aclaramiento o latencia.

La probabilidad de infección nueva disminuye con la edad, aumentando la probabilidad de infección reactivada, siendo el porcentaje de redetección de un mismo tipo viral del 10-20%.



El riesgo de CIN3+ tras infección nueva/reactivación es muy bajo y menor que en infecciones prevalentes, confirmando que la duración de la infección es determinante para el riesgo de progresión.

Bibliografía

1. Bosch, FX.; Lorincz, A; Munoz, N; Meijer, CJ.; Shah, K.V. The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* 2002,55,244-265.
2. Hammer, A; De Koning, M.N.; Blaakaer, J.; Steiniche, T.; Doorbar, J.; Griffin, H.; Mejlgaard, E.; Svanholm, H.; Quint, W.G.; Gravitt, P.E. Whole tissue cervical mapping of HPV infection: Molecular evidence for focal latent HPV infection in humans. *Papillomavirus Res.* 2019, 7, 82-87.
3. Gravitt, P.E.; Winer, R.L. Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses.* 2017, 9, 267.
4. Gravitt, P.E. Evidence and impact of human papillomavirus latency. *Open Virol. J.* 2012, 6, 198-203.
5. Fu, T.C.; Carter, J.J.; Hughes, J.P.; Feng, Q.; Hawes, S.E.; Schwartz, S.M.; Xi, L.F.; Lasof, T.; Stern, J.E.; Galloway, D.A.; et al. Re-detection vs. new acquisition of high-risk human papillomavirus in mid-adult women. *Int. J. Cancer.* 2016, 139, 2201-2212.
6. Malagón, T.; MacCosham, Burchell, A.N.; El-Zein, M.; Tellier, P.; Coutlé, F.; Franco, E.L. Proportion of Incident Genital Human Papillomavirus Detections not Attributable to Transmission and Potentially Attributable to Latent Infections: Implications for Cervical Cancer Screening. *Clin. Infect. Dis.* 2022. 75(3), 365-71.
7. Gage, J.C.; Katki, H.A.; Schiffman, M.; Fetterman, B.; Poitras, N.E.; Lorey, T.; Cheung, L.C.; Castle, P.E.; Kinney, W.K. Age-Stratified 5-Year Risk of Cervical Precancer among Women with Enrollment and Newly Detected HPV Infection. *Int. J. Cancer.* 2015, 136, 1665-1671.



II CONGRESO MUNDIAL DE GINECOLOGÍA REGENERATIVA, ESTÉTICA Y FUNCIONAL (LIAGREF) Y I CONGRESO INTERNACIONAL DE SEGERF



LIGA ÍBERO-AMERICANA
de Ginecología regenerativa,
estética e funcional



Sociedad Española de
Ginecología Estética
Regenerativa Funcional
SEGERF

Organizado por **SEGERF**
Sociedad Española de Ginecología Estética Regenerativa Funcional



Lesión perineal en el parto. Un momento de oportunidad para identificar y reparar

Larrañaga-Azcárate C

FEA Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Navarra (Pamplona)

RESUMEN

A raíz de la publicación de Sultan en 1993, se abordó la identificación y posterior reparación de la lesión obstétrica del esfínter anal (OASI). Han transcurrido treinta años desde su publicación, pero la necesidad de formación persiste. La lesión de músculo elevador del ano está identificada mediante imagen, especialmente ecografía 3D, pero no así su objetivación intraparto. Se presenta una clave anatómica, visualización de grasa del espacio pararectal, para la identificación de la lesión completa de músculo elevador del ano. Datos iniciales, apoyan que la sutura de la lesión músculo tendinosa, permite mantener la función de contracción en una serie corta de pacientes. Se destaca la importancia de identificar estas lesiones intraparto para tener la oportunidad de repararlas de la forma más adecuada posible.

LESIÓN PERINEAL EN EL PARTO. UN MOMENTO DE OPORTUNIDAD PARA IDENTIFICAR Y REPARAR.

La continencia, urinaria y fecal, femenina; así como, el prolapso de órganos pélvicos está asociada con antecedente de embarazo, y especialmente a parto vaginal, entre otros factores.

La lesión perineal en el parto actualmente se clasifica siguiendo la propuesta de RCOG/Sultan, aceptada por SEGO y otras sociedades científicas, ACOG.

- Grado 1: Lesión de mucosa vaginal y/ o piel perineal
- Grado 2: Lesión que afecta al plano muscular, excluyendo el esfínter anal
- Grado 3: Lesión que incluye la afectación del esfínter anal, que a su vez se subclasifica en
 - 3a cuando se afecta <50% del espesor del esfínter anal externo (EAS)
 - 3b cuando se afecta >50% del espesor del esfínter anal externo
 - 3c cuando se afecta al EAS y al esfínter anal interno (IAS)

- Grado 4: Lesión de la mucosa rectal con afectación del esfínter anal externo

La modificación impulsada por Sultan, subdividir el grado 3, tiene implicación en la continencia futura. El riesgo de incontinencia, a grandes rasgos, se duplica de grado 3a a 3b, y vuelve a duplicarse de 3b a 3c-4.

Desde el punto de vista clínico presenta algunas limitaciones

- Grado 2. No diferencia entre la afectación del músculo bulbocavernoso y una lesión completa (recientemente denominada avulsión) de músculo elevador del ano (MEA), uni o bilateral (coloquialmente reconocida como “estallido vaginal”)
- Grado 3. No contempla la posibilidad de lesión del esfínter anal interno, con esfínter anal externo íntegro.
- Lesión de recto sin afectación de esfínter anal externo. Está excluido por no afectar a la continencia futura. Este tipo de lesión se asocia con posibles complicaciones derivadas de fistulas recto-vaginales, recto-perineales.

A raíz de la publicación de Sultan et al sobre la lesión obstétrica del esfínter anal (OASI en su acrónimo inglés) en 1993⁵, esta complicación del parto vaginal se hizo “más visible”. Fue un punto de partida para futuros programas de formación en la detección, corrección quirúrgica y seguimiento. Se publicaron estudios que propiciaron cambios en la práctica obstétrica, como la asunción de episiotomía mediolateral (a 45 grados, correspondiendo con 60 grados en la coronación de la cabeza fetal), preferencia de ventosa obstétrica sobre fórceps (para minimizar lesión perineal materna). El grupo de Sultan y Thakar en Croydon (UK) desarrolló un programa “OASI Care Bundle Project”, que ha sido sustituido por “OASI2 project” respaldado por RCOG. Este proyecto ha supuesto mejora en la prevención,

la detección y los cuidados de la lesión OASI, . Han transcurrido treinta años desde la publicación inicial y todavía es preciso incidir en la necesidad de programas de formación aplicados a lesión OASI. Programas que resaltan la importancia de la detección clínica. No puede aplicarse un plan de reparación quirúrgica a aquella lesión que no se objetiva en paritorio.

Otros modelos de actuación multidisciplinar también han demostrado capacidad de prevención en lesión OASI.

Es relevante evidenciar la discordancia entre la detección ecográfica de OASI publicada por Sultan et al (35-40% de las mujeres) y la observada de forma clínica de 0,6%, en parto eutócico, a 4,63% en parto mediante fórceps; en épocas no distanciadas en el tiempo, sin programas de detección de lesión OASI específicos. La formación del personal que atiende partos genera un aumento en la detección de lesiones OASI sin suponer sobrediagnósticos.

Con la lesión del músculo elevador del ano (MEA), el autor considera que puede establecerse una analogía con la lesión OASI.

La lesión del músculo elevador del ano ha sido descrita en el 13-36% de los partos vaginales según distintos artículos. No obstante, hay publicaciones que han encontrado mediante la exploración ecográfica endovaginal 3D la presencia de hematoma en el músculo elevador del ano en más del 35% de las pacientes tras su primer parto vaginal. Este hecho no ha condicionado la calidad de vida de las pacientes en el primer año. Así mismo, se ha descrito la resolución espontánea del desgarro/ "avulsión" entre 6 meses y 4 años en un porcentaje de pacientes que es variable, que aumenta con el tiempo de seguimiento; sin especificarse como ha sido la sutura intraparto, . Hay una mala correlación entre la exploración digital intraparto y lesión ecográfica de hematoma hallada en el músculo elevador del ano.

La "avulsión" de MEA es una lesión de "imagen" (RNM, Eco 3D). Se identifica el traumatismo obstétrico como principal factor etiológico, pero en los estudios solo consta el antecedente de tipo de parto, no está descrita la posible lesión clínica. Para complicar más la comprensión de la lesión, algunos estudios en cadáver no han podido verificar esta separación del músculo de la inserción ósea. Volviendo a la analogía de la lesión OASI, estamos en las fases preliminares de la lesión ecográfica, sin tener definida la lesión clínica que pudiera darnos la oportunidad de repararla intraparto.

Según opinión del autor, estas incongruencias pueden basarse en la definición de la lesión "avulsión", que se fundamenta en la separación del tendón de su inserción ósea. Desde el punto de vista anatómico, el punto más débil es la zona de inserción de las fibras musculares con el tendón. Por el contrario, la unión osteo-tendinosa es la más fuerte. Todas las lesiones que supongan ruptura completa del tendón merecen consulta quirúrgica.

En 2013, se publicó el consenso de Munich sobre lesión muscular deportiva. En ella se distinguen distintos tipos de lesión muscular

- Lesión indirecta. Son las más relevantes, inducidas por estiramiento. Dependen del tamaño y tejido conectivo adyacente (endomisio, perimisio, epimisio y fascia)

Funcional

Tipo 1. Sobredistensión

Tipo 2. Neuromuscular

Estructural

Tipo 3 Rotura muscular parcial

3 A. Desgarro parcial menor

3 B. Desgarro parcial moderado

Tipo 4 Rotura (sub)total.Desgarro muscular subtotal o completo. Avulsión tendinosa. La unión músculo-tendón es la localización más frecuente.

- Lesión directa

Contusión

Laceración

Esta clasificación ha determinado cambios en la percepción de la lesión de suelo pelviano, reconociendo estas entidades como posible origen de la lesión. Esta clasificación justifica las recuperaciones "espontáneas", cuando la fascia está íntegra. En el símil deportivo "una ruptura de fibras" que cicatriza espontáneamente y permite que el músculo siga teniendo su función de contracción mantenida. Otras lesiones se identificarían con la ruptura completa de la fascia, con la separación anatómica de la fibra muscular del tendón, que con el tiempo darían lugar a la fibrosis de las fibras musculares por ausencia estímulo de contracción, sin posibilidad de recuperación funcional futura.

Hay publicados intentos de sutura intraparto del músculo elevador del ano sin encontrar resultados satisfactorios y con un número limitado de pacientes

Nuestro grupo inició la identificación de la ruptura completa del músculo elevador del ano en el parto, con la visualización de la grasa del espacio para-rectal como signo de alarma. La tasa de detección clínica, datos



no publicados, es de 1,3% de los partos vaginales. Realizamos sutura del haz muscular con el extremo tendinoso que queda adherido al hueso en paritorio, con cobertura antibiótica. Control clínico y ecográfico posterior, 6-12 semanas post-parto. Se puede identificar la contracción de MEA clínica y ecográfica, aunque persista la imagen de “avulsión”. Datos preliminares publicados en congreso EUGA 2018.

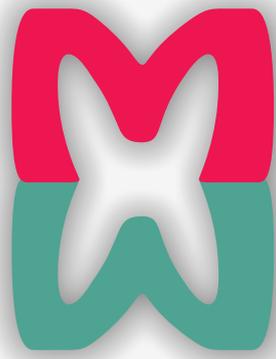
Las lesiones musculares con ruptura de la fascia que no se suturan corren el riesgo de que la desinserción de los cabos, y su imposibilidad de contracción conlleve una metaplasia desde tejido muscular a tejido fibroso. Por este motivo, es opinión del autor, que como en otros territorios de la economía, las rupturas completas músculo-tendinosas requieren valoración quirúrgica. Esto supone que debemos enfatizar en la importancia de la identificación de la lesión perineal intraparto, así como su sutura adecuada por personal suficiente y capacitado, en el momento oportuno. Probablemente, es el “momento de oportunidad” el factor más determinante para la funcionalidad futura. Por ejemplo, se asume que el esfínter anal interno no tiene una reparación secundaria satisfactoria.

En resumen, la primera reparación de la lesión perineal acontece en el parto. Para poder abordar la reparación el paso inicial es identificarla. Una vez identificada, procurar una reparación lo más anatómica posible. Para ello se recomienda pedir ayuda para disponer que buen campo quirúrgico y abordar la reparación en las condiciones más favorables para el cirujano, que probablemente se traducirá en la mejor opción terapéutica para la mujer.

Bibliografía

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Third- and Fourth-Degree Perineal Tears. Green-top Guideline No. 29. June 2015
- Díez I, Cassadó J, Martín A, Muñoz E, Bauset C, López-Herrero E. Lesión Obstétrica del Esfínter Anal. Otros desgarros perineales. GAP SEGO 2019
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 198: Prevention and Management of Obstetric Lacerations at Vaginal Delivery. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):e87-e102. doi: 10.1097/AOG.0000000000002841. PMID: 30134424.
- De Leeuw JW, Vierhout ME, Struijk PC, Hop WC, Wallenburg HC. Anal sphincter damage after vaginal delivery: functional outcome and risk factors for fecal incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001 Sep;80(9):830-4. PMID: 11531634.
- Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *N Engl J Med.* 1993 Dec 23;329(26):1905-11. doi: 10.1056/NEJM199312233292601. PMID: 8247054.
- OASIS project. Accesible en <https://www.rcog.org.uk/about-us/quality-improvement-clinical-audit-and-research-projects/oasi/> (último acceso 12/02/2023).
- Gurol-Urganci I, Bidwell P, Sevdalis N, Silverton L, Novis V, Freeman R, Hellyer A, van der Meulen J, Thakar R. Impact of a quality improvement project to reduce the rate of obstetric anal sphincter injury: a multicentre study with a stepped-wedge design. *BJOG.* 2021 Feb;128(3):584-592. doi: 10.1111/1471-0528.16396. Epub 2020 Aug 9. PMID: 33426798; PMCID: PMC7818460.
- Jurczuk M, Bidwell P, Gurol-Urganci I, van der Meulen J, Sevdalis N, Silverton L, Thakar R. The OASI care bundle quality improvement project: lessons learned and future direction. *Int Urogynecol J.* 2021 Jul;32(7):1989-1995. doi: 10.1007/s00192-021-04786-y. Epub 2021 May 14. PMID: 33988784; PMCID: PMC8295109.
- Laine K, Rotvold W, Staff AC. Are obstetric anal sphincter ruptures preventable?-- large and consistent rupture rate variations between the Nordic countries and between delivery units in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Jan;92(1):94-100. doi: 10.1111/aogs.12024. Epub 2012 Dec 5. PMID: 23034015.
- Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI. Anal-sphincter disruption during vaginal delivery. *N Engl J Med.* 1993 Dec 23;329(26):1905-11. doi: 10.1056/NEJM199312233292601. PMID: 8247054.
- Larrañaga Azcárate C, García Mutiloa MA, Lapeña Calavia SS, Pérez Rodríguez AF, Ezcurra Iruere R, Ezcurdia Gurpegui M.A. Tasa y factores de riesgo para el desgarro del esfínter anal: análisis de más de 10000 partos vaginales simples cefálicos consecutivos. *Prog Obstet Ginecol* 2005; 48 (Supl 2): 1168-71.
- Andrews V, Sultan AH, Thakar R, Jones PW. Occult anal sphincter injuries--myth or reality? *BJOG.* 2006 Feb;113(2):195-200. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00799.x. PMID: 16411998.
- Schwertner-Tiepelmann N, Thakar R, Sultan AH, Tunn R. Obstetric levator ani muscle injuries:

- current status. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Apr;39(4):372-83. doi: 10.1002/uog.11080. PMID: 22190408.
14. van Delft K, Thakar R, Shobeiri SA, Sultan AH. Levator hematoma at the attachment zone as an early marker for levator ani muscle avulsion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Feb;43(2):210-7. doi: 10.1002/uog.12571. PMID: 23893754.
 15. Chan SSC, Cheung RYK, Lee LL, Choy RKW, Chung TKH. Longitudinal follow-up of levator ani muscle avulsion: does a second delivery affect it? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Jul;50(1):110-115. doi: 10.1002/uog.16009. Epub 2017 Jun 5. PMID: 27363589.
 16. van Delft KW, Thakar R, Sultan AH, IntHout J, Kluivers KB. The natural history of levator avulsion one year following childbirth: a prospective study. *BJOG.* 2015 Aug;122(9):1266-73. doi: 10.1111/1471-0528.13223. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25514994.
 17. van Gruting IMA, van Delft KWM, Sultan AH, Thakar R. Natural history of levator ani muscle avulsion 4 years following childbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Aug;58(2):309-317. doi: 10.1002/uog.23120. PMID: 32936957.
 18. van Delft K, Thakar R, Shobeiri SA, Sultan AH. Levator hematoma at the attachment zone as an early marker for levator ani muscle avulsion. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Feb;43(2):210-7. doi: 10.1002/uog.12571. PMID: 23893754.
 19. Da Silva AS, Asfour V, Digesu GA, Cartwright R, Fernando R, Khullar V. Levator Ani avulsion: The histological composition of this site. A cadaveric study. *Neurourol Urodyn.* 2019 Jan;38(1):123-129. doi: 10.1002/nau.23847. Epub 2018 Oct 30. PMID: 30375038.
 20. Flores DV, Mejía Gómez C, Estrada-Castrillón M, Smitaman E, Pathria MN. MR Imaging of Muscle Trauma: Anatomy, Biomechanics, Pathophysiology, and Imaging Appearance. *Radiographics.* 2018 Jan-Feb;38(1):124-148. doi: 10.1148/rg.2018170072. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29220207.
 21. Maughan KL, Boggess BR. Achilles tendinopathy and tendon rupture. *UpToDate* 2022. Acceso 16/02/2023
 22. MuellerWohlfahrt H-W, Haensel L, Mithoefer K, et al. *Br J Sports Med* 2013;47: 342–350.
 23. Vila Pouca MCP, Parente MPL, Natal Jorge RM, DeLancey JOL, Ashton-Miller JA. Pelvic floor muscle injury during a difficult labor. Can tissue fatigue damage play a role? *Int Urogynecol J.* 2022 Feb;33(2):211-220. doi: 10.1007/s00192-021-05012-5. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34783861; PMCID: PMC8959084.
 24. Dietz HP, Gillespie AV, Phadke P. Avulsion of the pubovisceral muscle associated with large vaginal tear after normal vaginal delivery at term. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007 Aug;47(4):341-4. doi: 10.1111/j.1479-828X.2007.00748.x. PMID: 17627693.
 25. Larrañaga-Azcárate C, Gómez-Gutiérrez-Solana I, Uzcudun-Jauregui E. Levator ani muscle injury. Intrapartum surgical repair and follow up. Abstract Session 4–Videos. 8v. European Urogynaecological Association 11th annual congress. Milano 25-27 october 2018.



Máster en Sexología Médica

Titulación propia de la Universidad Europea del Atlántico

/// Semipresencial ///

Dirigido únicamente a médicos/as

MATRÍCULA ABIERTA

8ª Promoción

Octubre 2023 /// Febrero 2025



INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES
CIPSA

cipsa@cipsaonline.com
Tlf - 942 21 30 12

ORGANIZAN



AUSPICIAN



Inmunoterapia en cancer de mama

Ballesteros García AI

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

En el año 2018, James Allison y Tasuku Honjo recibieron el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de las proteínas CTLA-4 y PD-1. Estas proteínas son receptores de membrana expresadas en las células del sistema inmune y tejidos periféricos involucrados en el mantenimiento de la respuesta inmune. La activación de estos receptores en los linfocitos T citotóxicos CD8+ por parte de las células tumorales produce su inhibición, permitiendo que el tumor evada el sistema inmune.

En los últimos años se han desarrollado anticuerpos monoclonales inhibidores de los distintos puntos de control: anti-CTLA-4 (Ipilimumab), anti-PD1 (Nivolumab y Pembrolizumab) y anti-PDL-1 (Atezolizumab, Durvalumab y Avelumab). Todos ellos permiten la proliferación y activación de los Linfocitos T CD8+.

Estos fármacos han revolucionado el tratamiento de muchos tumores sólidos. Han conseguido aumentar la supervivencia global en enfermedad metastásica y conseguir respuestas duraderas. El perfil de seguridad de la inmunoterapia es completamente diferente al de la quimioterapia y está basado en su mecanismo de acción. Se trata de reacciones de autoinmunidad que pueden afectar a múltiples órganos.

Una de las grandes dificultades encontradas al hora de utilizar este tipo de tratamiento ha sido la identificación de marcadores predictivos de respuesta. En los últimos años se han encontrado la expresión de PDL-1 en las células tumorales y/o en las células del sistema inmune, la carga tumoral mutacional y la presencia de linfocitos infiltrantes del tumor (TILs).

A pesar de las expectativas iniciales, la inmunoterapia en cáncer de mama ha tardado más en desarrollarse que en otros tumores sólidos. Se trata de una enfermedad heterogénea y en los subtipos de mal pronóstico (triple negativo y HER2) es en los que mayor probabilidad existe de expresión de PD-L1 (40%).

Es en el cáncer de mama triple negativo en el que se

ha desarrollado la inmunoterapia. En una primera fase se realizaron estudios con inmunoterapia exclusiva en pacientes que habían recibido varias líneas de tratamiento con tasas de respuestas objetivas muy similares a las obtenidas con quimioterapia. Se midieron los niveles de PDL1 (CPS: Combined Positive Score), considerándose el tratamiento con valores ≥ 1 %.

Sin embargo, los mejores resultados se han obtenido con la combinación de quimioterapia con inhibidores de los check-point ya que ésta libera antígenos tumorales y aumenta la eficacia de los mismos. Los taxanos son los fármacos con los que se han obtenido mejores resultados.

El estudio IMPASSION 130 compara la combinación de Nab-paclitaxel con o sin Atezolizumab en cáncer de mama triple negativo. La SG fue de 21,3 vs 17,6 meses, sin diferencias significativas. En el subgrupo con PDL1 ≥ 1 %, el beneficio de la combinación fue mayor. Con estos resultados en 2019, la FDA y la EMEA aprobaron esta combinación en primera línea de cáncer de mama triple negativo con PDL-1 ≥ 1 %. El ensayo KEYNOTE-355 compara la combinación de quimioterapia con Pembrolizumab, con resultados positivos en tumores con CPS ≥ 10 obteniendo la aprobación para esta indicación.

Con los resultados obtenidos en enfermedad avanzada, se ha intentado llevar el tratamiento al carcinoma de mama precoz. El ensayo KEYNOTE-522 compara un esquema de neoadyuvancia con antraciclinas, taxanos y carboplatino con o sin Pembrolizumab neo y adyuvante. Se observa beneficio en la RCp y en la SLE en el brazo de la combinación independientemente de la expresión de PDL-1.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia es el presente en el carcinoma de mama triple negativo y el desarrollo de nuevas combinaciones con terapia HER2 o con hormonoterapia abre perspectivas futuras para otros subtipos tumorales.



BIBLIOGRAFÍA

1. Schmid P, Adams S, Rugo HS et al. Atezolizumab and nabpaclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379 (22): 2018-21
2. Cortés J, Rugo H, Cescon D. Pembrolizumab plus chemotherapy in advadced triple.negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 387:217-226
3. Schmid P, Cortés J, Dent R. Event-free survival with Pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:556-567



ginep
ginecólogos
privados

12^a
Reunión
Científica

La Coruña 2023

26 y 27 de mayo

PALEXCO
Palacio de Congresos
y Exposiciones
de La Coruña

www.ginep.es





Vida más allá de las mallas. Enfoque actual del tratamiento quirúrgico del prolapso

Calle Díez, C

Unidad de Suelo Pélvico. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Sanitas La Moraleja

RESUMEN

Las mallas son polímeros sintéticos destinados a reforzar los tejidos blandos en zonas de debilidad de los mismos. Para uso transvaginal se utilizan mallas de polipropileno monofilamento macroporo del tipo I de la clasificación de Amid. Se colocan entre la fascia y el órgano quedando suspendidas libres de tensión de las estructuras del tejido conectivo de la pelvis.

En 1996 la FDA aprueba el primer dispositivo de malla transvaginal sin estudios previos y clasificándolo como material protésico de clase I (de muy bajo riesgo). En 2008 y 2011 la FDA emite Notificaciones de Alerta de Salud Pública alertando a los profesionales sobre las complicaciones graves asociadas al uso de estos productos. En 2012 la FDA los reclasifica como material protésico de clase II (de riesgo bajo-moderado) y en 2016 como material protésico de clase III (de alto riesgo). Finalmente en 2019 la FDA prohíbe su venta y distribución al no ser capaces de confirmar que los beneficios superen los riesgos. Actualmente su uso y distribución están totalmente prohibidos en países anglosajones mientras que en la Unión Europea están disponibles para su uso en pacientes cuidadosamente seleccionadas e informadas.

Las mujeres en las que se usa malla sintética transvaginal tienen 3 veces más riesgo de ser reoperadas por complicaciones derivadas de la malla. Las reparaciones clásicas tienen 2 veces más riesgo de recidiva, aunque no hay diferencias en los resultados percibidos por las pacientes. Entre estas complicaciones se incluyen exposición de la malla, infección, retracción, dolor pélvico y dispareunia, disfunción defecatoria, afectación de salud mental y otras como lesiones viscerales, hemorragia y formación de fistulas.

Las sociedades científicas de la especialidad realizan periódicamente recomendaciones a los cirujanos que usan estos productos como adquirir entrenamiento específico y especializado para la técnica que se

vaya a utilizar, valorar los riesgos y beneficios de una cirugía con malla versus otras alternativas quirúrgicas y conservadoras, informar a las pacientes de que la implantación de la malla es permanente y que algunas complicaciones pueden requerir cirugías adicionales que pueden resolver o no la complicación y permanecer vigilantes y comunicar los potenciales eventos adversos de la malla, sobre todo exposición e infección.

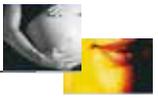
Las pacientes candidatas para cirugía son aquellas que presentan un prolapso cuyos síntomas interfieren con las actividades diarias, la función sexual o el ejercicio y que no mejoran con tratamiento conservador. En pacientes con riesgo típico de recurrencia sometidas a reparación primaria recomendamos reparación clásica con tejido nativo. En pacientes con elevado riesgo de recidiva o cirugía secundaria ofrecemos reparación vía abdominal con malla sintética, especialmente si concurre un prolapso apical. De este grupo de pacientes, en aquellas que deseen reparación por vía vaginal puede ser razonable el uso de mallas sintéticas en pacientes cuidadosamente informadas de sus complicaciones y riesgo de reintervención.

Valoraremos la realización de histerectomía concomitante sobre todo en los casos de prolapso apical. La reparación de prolapsos de diferentes compartimentos será realizada por la misma vía, abdominal o vaginal, evitando la combinación de vías. En pacientes con incontinencia urinaria se realizará un procedimiento combinado y en aquellas con prolapso apical e incontinencia oculta se les informará del riesgo de desarrollo de incontinencia postoperatoria pero no la repararemos en el mismo acto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Transvaginal synthetic mesh: Use in pelvic organ prolapse. Trabuco EC, Gebhart JB, Brubaker L, Eckler K. Jun 2022. UpToDate. Wolters Kluwer.

2. Transvaginal synthetic mesh: Complications and risk factors. Trabuco EC, Gebhart JB, Brubaker L, Eckler K. May 2022. UpToDate. Wolters Kluwer.
3. Pelvic organ prolapse in women: Choosing a primary surgical procedure. Jevosleck JE, Brubaker L, Eckler K. Nov 2022. UpToDate. Wolters Kluwer.
4. Perioperative patient care issues in female pelvic reconstructive surgery. Lippmann Q, Lukacz ES, Brubaker L, Eckler K. Oct 2022. UpToDate. Wolters Kluwer.
5. Pelvic organ prolapse in women: Surgical repair of anterior vaginal wall prolapse. Mahajan S, Brubaker L, Eckler K. Sep 2021. UpToDate. Wolters Kluwer.
6. Surgical management of posterior vaginal defects. Park AJ, Muir TW, Paraiso MF, Brubaker L, Eckler K. Jun 2021. UpToDate. Wolters Kluwer.
7. Pelvic organ prolapse in women: Surgical repair of apical prolapse (uterine or vaginal vault prolapse). Kenton K, Brubaker L, Eckler K. May 2022. UpToDate. Wolters Kluwer.



Liquen escleroso. Mucho más que una dermatitis

Barchino Ortiz, L

Dermatóloga. Hospital General Universitario Gregorio Marañón

RESUMEN

El liquen escleroso vulvar (LEV) es una dermatosis inflamatoria crónica que afecta de forma predominante a la vulva. Se ha descrito en todos los grupos de edad, pero es más frecuente en mujeres postmenopáusicas. Su etiología exacta es desconocida y probablemente sea multifactorial. Actualmente se considera una enfermedad autoinmune en pacientes genéticamente predisuestos. Es una entidad progresiva, que cursa con brotes y remisiones, y en la que el prurito es el síntoma predominante. En algunos casos puede aparecer dolor, dispareunia, disuria, estreñimiento o infecciones secundarias. Puede ser asintomático.

Existe una gran variabilidad clínica. Suele iniciarse de forma insidiosa e inespecífica en la zona de alrededor del clítoris. Cuando ya está establecido, se caracteriza por la presencia de pápulas y placas blanco-nacaradas bilaterales, esclerosas, bien definidas, que se distribuyen a lo largo de la zona vulvar y perianal adoptando un patrón típico en forma de “reloj de arena” o de “8” junto con un característico cambio de la textura cutánea. La piel se vuelve fina, lisa, brillante y pueden aparecer erosiones, fisuras y lesiones purpúricas. Pueden observarse lesiones por rascado y liquenificación. El diagnóstico suele ser clínico, aunque se aconseja la realización de una biopsia de confirmación. Puede asociar otras enfermedades autoinmunes, siendo la más frecuentemente observada la enfermedad tiroidea. También puede asociarse a otras enfermedades cutáneas como psoriasis, liquen plano o vitiligo.

En casos evolucionados de LEV pueden aparecer complicaciones graves e irreversibles. En primer lugar, en los casos avanzados de la enfermedad, se puede producir una reabsorción progresiva de las estructuras vulvares con un aplanamiento de la vulva y la desaparición parcial o completa de las diferentes áreas vulvares. Se pueden observar sinequias de los labios mayores y menores, del capuchón del clítoris, enterramiento del clítoris, reabsorción o desaparición de los labios menores (parcial o completa) e incluso estenosis del introito vaginal.

Además, estas alteraciones arquitecturales irreversibles pueden conllevar alteraciones funcionales importantes, incluyendo la disfunción sexual. Todo ello hace que sea una enfermedad que tiene un alto impacto sobre la calidad de vida de las mujeres que lo padecen. Por último, la complicación más grave es la posibilidad de que aparezca una neoplasia vulvar asociada. En las mujeres con LEV existe un aumento del riesgo de padecer carcinoma epidermoide vulvar. Esta asociación está ampliamente documentada en la literatura y se acepta que el riesgo estimado es de aproximadamente un 5% con oscilaciones entre un 2-6%.

El tratamiento del LE constituye un reto terapéutico importante ya que no existe ninguna terapia curativa definitiva. Los corticoides tópicos de alta potencia son el tratamiento de primera elección. Los pacientes deben ser informados de que el LE es una enfermedad crónica y no curable pero sí tratable y que este tratamiento debe instaurarse lo antes posible y mantenerse a largo plazo para controlar los síntomas, detener la progresión de la enfermedad, evitar las complicaciones irreversibles y minimizar el riesgo de malignización.

CONCLUSIONES

El LEV es una dermatosis inflamatoria crónica vulvar que puede conllevar complicaciones importantes, sobre todo en casos evolucionados sin tratamiento. Además de la pérdida de la estructura anatómica normal vulvar por las alteraciones estructurales irreversibles, es una enfermedad que puede producir alteraciones funcionales y afectar de forma importante a la calidad de vida y a la vida sexual de las mujeres que lo padecen. Por otro lado, la complicación potencialmente más grave es el aumento del riesgo de carcinoma epidermoide vulvar. Por tanto, son básicos un diagnóstico y un tratamiento adecuados y precoces, así como un seguimiento a largo plazo de estas pacientes con el objetivo de controlar los síntomas y evitar estas complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: An update. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:27-47.
2. Lee A, Bradford J, Fischer G. Long-term management of adult vulvar lichen sclerosis: a prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1061-7.
3. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P, Scola N, Gambichler T. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(2):238-41.
4. Yeon J, Oakley A, Olsson A et al. Vulval lichen sclerosis: An Australasian management consensus. *Australas J Dermatol.* 2021 Aug;62(3):292-299.
5. Perez-Lopez FR, Vieira-Baptista P. Lichen sclerosis in women: a review. *Climacteric.* 2017;20(4):339-47.
6. Cooper SM, Ali I, Baldo M, Wojnarowska F. The association of
7. lichen sclerosis and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease: a case-control study. *Arch Dermatol.* 2008;144:1432-5.
8. Lee A, Fischer G. Diagnosis and Treatment of Vulvar Lichen Sclerosis: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(5):695-706.
9. Bleeker MC, Visser PJ, Overbeek LI, van Beurden M, Berkhof J. Lichen Sclerosis: Incidence and Risk of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(8):1224-30.
10. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosis and risk of cancer. *Int J Cancer.* 2017 May 1;140(9):1998-2002.

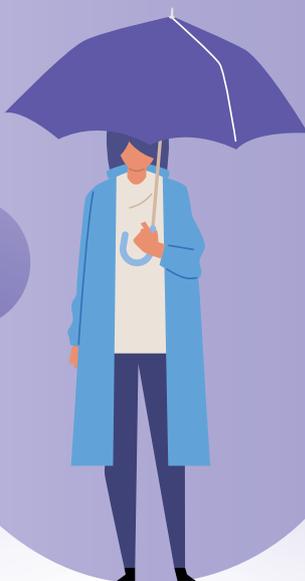
Save
the date



29 de
septiembre de
2023

IV Jornadas en Salud Postreproductiva de la Mujer

Directora:
Dra. Carmen Pingarrón



**Universidad
Europea** MADRID

Hospital
quirónsalud
San José

Hotel Rafael Atocha • **Madrid**

Alternativa no estrogénica para mejorar la calidad de vida en la menopausia con cimicífuga racemosa

Sobrino Mota V

Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Según estudios recientes, entre los síntomas más frecuentes que padecen las mujeres en la menopausia y perimenopausia, son quizá los síntomas vasomotores y las alteraciones del sueño los que más conllevan un empeoramiento de su calidad de vida.

El gold standard para el tratamiento de los síntomas climatéricos es la terapia hormonal sustitutiva (THS), que consigue un alivio rápido de los síntomas y actúa a nivel de todas las esferas (sofocos, sueño, síndrome genitourinario de la menopausia, metabolismo óseo, etc) pero que no está exento de contraindicaciones y efectos secundarios, además, son muchas las mujeres que, quizá por desinformación, no quieren hacer un tratamiento hormonal sustitutivo. Para aquellas pacientes que no pueden o no quieren usar THS hay otras alternativas, entre las que destaca Cimicífuga racemosa.

Cimicífuga racemosa (Black cohosh o *Actaea racemosa*) es una planta originaria de Norteamérica ya utilizada por los indios nativos americanos para el tratamiento de diferentes dolencias ginecológicas. En la actualidad, el extracto isopropanólico del rizoma de la planta, a dosis de 40mg, ha mostrado con un Nivel I de evidencia y un grado de recomendación A mejoría en el tratamiento de síntomas climatéricos, sobre todo en reducción de sofocos.

El extracto isopropanólico del rizoma de Cimicífuga racemosa debe su eficacia a la capacidad de unión y modulación de receptores clave del SNC que manejan sustancias implicadas en la sintomatología vasomotora (serotonina, dopamina, ácido gammaaminobutírico y opioides entre otros) que tienen capacidad de controlar de termorregulación, el estado anímico y el sueño, sin actuar sobre receptores estrogénicos.

La Agencia Europea del Medicamento, la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

y las guías NICE (National Institute for Health and Care Excellence) concluyen que Cimicífuga racemosa es una alternativa no hormonal efectiva y segura, que cuenta con amplia evidencia científica, además de ser quizá el tratamiento más costo efectivo en el manejo de los síntomas vasomotores de la menopausia (SVM), pudiendo ser utilizada en pacientes con cáncer de mama y otros cánceres hormono dependientes.

Los estudios muestran eficacia estadísticamente significativa tanto frente a placebo en la mejora de los SVM, como en resultados similares comparado con tratamientos con estrógenos transdérmicos a bajas dosis (40mg) y tibolona, mostrando además mejoría en síntomas asociados como ansiedad, depresión y calidad del sueño. Diferentes escalas que miden la sintomatología climatérica y la calidad de la vida en la menopausia como la escala Cervantes, MRS (Menopause Rating Scale) o el índice de Kupperman, muestran una reducción de sintomatología vasomotora moderada-severa y una mejora en la calidad de vida con significación estadística. Pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno o análogos de las hormonas liberadoras de gonadotropinas como la LH también refieren menos síntomas sin observar efectos adversos asociados al tratamiento, con una prevención en cuanto a la aparición de sofocos sin aumentar los niveles de estradiol, LH ni FSH.

En 2006 la AEMPS hizo un comunicado sobre una posible asociación del uso del extracto cimicífuga racemosa con lesiones hepáticas agudas, pese a que solo en cuatro casos de todos los registrados pareció haber una secuencia temporal razonable con el producto y, aún en estos, la relación de causalidad no pudo ser establecida con garantías. Tras numerosos estudios posteriores, en 2009 la AEEM publicó un documento de consenso sobre la Cimicífuga y concluyó que su uso a las dosis recomendadas es seguro desde un punto de vista



hepático. La única excepción y es la que coinciden todos los puntos, es que es mejor no utilizarla en pacientes hepatopatía previa.

Hay que insistir en un seguridad de uso para pacientes que hayan tenido o estén en tratamiento por un cáncer hormonodependiente, puesto que Cimificuga racemosa no es un fitoestrógeno, no estimula el crecimiento en líneas celulares estrógeno dependientes y no demuestra efecto en mama, útero ni endometrio.

Además, el extracto isopropanólico del rizoma de Cimicífuga racemosa se puede comercializar combinado entre otros con melatonina y vitamina B6. La concentración de melatonina disminuye con la edad y durante la menopausia esta disminución puede contribuir negativamente en la calidad del sueño y se ha demostrado que el consumo de vitamina B6 está inversamente relacionado con la gravedad de los sofocos que pueden aparecer en la menopausia.

La EFSA (European Food Safety Authority) cuenta en su lista de declaraciones de salud autorizadas con Cimicífuga racemosa (40mgr) como una ayuda a las mujeres para mantener una menopausia tranquila y

cómoda y superar los signos asociados, como sofocos, sudoración, inquietud e irritabilidad; melatonina 1 mgr para contrinuir a disminuir el tiempo necesario para conciliar el sueño y con vitamina B6 (1,4mgr) para reducir el cansancio y la fatiga y regular actividad hormonal.

Es importante recordar que el efecto no es inmediato, por lo que la pauta de uso recomendada es un mínimo 2 meses para conseguir efectos, y a partir de ahí no existe limitación de tiempo en la toma ni tampoco se ha establecido la conveniencia de hacer periodos de descanso.

Podemos así concluir que la toma de Cimicífuga racemosa (en forma de extracto isopropanólico a dosis de 40mgr) mejora sintomatología vasomotora y trastornos del sueño, disminuye ansiedad y depresión y mejora calidad de vida, con resultados similares a estrógenos y tibolona, sin efecto estrogénico ni hormonal y con suficiente evidencia científica y seguridad como para poder plantearse como alternativa válida la THS y apto para mujeres con cáncer de mama y otros cánceres hormonodependientes.

¿Cuál es la mejor forma de abordaje nutricional antiinflamatorio en el climaterio?

Romagosa Manrique C

@carla_romagosa. Dietista - Nutricionista

La inflamación crónica asociada al estilo de vida actual produce un aumento de citoquinas proinflamatorias cuyas consecuencias afectan al envejecimiento (1).

Los depósitos de grasa aumentan durante la transición menopáusica y el periodo postmenopáusico.

La obesidad se considera una enfermedad crónica que predispone a patologías relacionadas con el síndrome metabólico, como son las enfermedades cardiovasculares (ECV), la diabetes, el cáncer y un riesgo aumentado de mortalidad. El conjunto de síntomas relacionados con insomnio, ansiedad y depresión favorecen la obesidad en mujeres menopáusicas, así como otras enfermedades (1).

El apetito y la homeostasis energética se regula mediante procesos hormonales. En la menopausia, la disminución brusca de estrógenos provoca que disminuyan los efectos de la leptina y los niveles de energía, lo que se compensa aumentando la ingesta. El resultado es un aumento de peso, así como una redistribución de la grasa, pasando esta última a redistribuirse de las caderas a la zona abdominal (2).

NUTRICIÓN Y CLIMATERIO

La nutrición puede intervenir los efectos deletéreos de la menopausia.

La dieta occidental basada en carnes procesadas, alimentos azucarados, cereales refinados, grasas saturadas y baja ingesta de frutas y verduras provoca una producción excesiva de mediadores proinflamatorios (3). Asimismo, el equilibrio de macronutrientes y ácidos grasos omega-6 (proinflamatorios) y omega-3 (antiinflamatorios) en la dieta puede alterar la expresión de genes inflamatorios (4). Siendo los omega-6 los ácidos grasos más presentes en este tipo de dieta.

Las dietas ricas en verduras y frutas son importantes para una salud ósea a través del suministro de nutrientes

como el potasio, los fitoquímicos, como polifenoles y fibra.

La dieta antiinflamatoria contribuye a modular el sistema inmunitario y a prevenir patologías conectadas con el síndrome metabólico y el envejecimiento. Lo consigue mediante el control de la ingesta calórica, las grasas insaturadas, la adecuada proporción de ácidos grasos omega-6/omega-3, vitaminas, antioxidantes y minerales. Se trata de un modelo dietético hipocalórico, tanto por medio de la reducción de grasas como de carbohidratos, puesto que la restricción energética se asocia a la disminución de los marcadores inflamatorios (4). El mejor marcador previo de la inflamación celular es encontrar una proporción 2 omega6/1 omega3, con el ácido araquidónico como principal omega6 y el eicosapentaenoico como principal omega3 (5).

La dieta antiinflamatoria puede tener un papel relevante en la prevención de procesos inflamatorios por encima del tratamiento de determinadas enfermedades, así como modular la respuesta inmunitaria en personas con enfermedades autoinmunes (comunes en menopausia e insuficiencia ovárica primaria), alergias alimentarias o enfermedades inflamatorias crónicas.

Estudios demuestran que los Omega 3 son indispensables en una dieta antiinflamatoria, ya que contribuyen a reducir la frecuencia de los sofocos (6,7,8), a disminuir la sintomatología depresiva (8), a proteger frente al riesgo cardiovascular (9) y a proteger frente a problemas de osteoporosis (10).

CONCLUSIONES

La dieta tiene un efecto positivo sobre la mujer posmenopáusica a través de diferentes mecanismos; por un lado, mejora los factores de riesgo cardiovasculares gracias al efecto sobre marcadores inflamatorios, de lipogénesis y de aterosclerosis; por otro, ayuda en los síntomas vasomotores de la menopausia y otros trastornos



como la osteoporosis menopáusica, la depresión y la apnea obstructiva del sueño.

No solo la dieta mediterránea provee beneficios, sino que también lo hacen otro tipo de patrones como la dieta paleolítica y la dieta centroeuropea.

El patrón nutricional antiinflamatorio es aquel que garantiza una dieta personalizada siendo esta hipocalórica, rica en flavonoides, carotenoides, fitoquímicos, proteínas de alto valor biológico, ácidos grasos Omega-3, alimentos ricos en probióticos y de baja carga glucémica.

BIBLIOGRAFÍA

- de Guevara, N., Comino Delgado, R, Sánchez Borrego, R, Frühbeck, G, Jurado López, A, Lubián López, D , Llana, C , Llana C , Mendoza, L , Navarro Moll, C , Palacios Gil-Antuñano, S , Salvador Rodríguez, J , Sánchez Prieto, M , Vázquez Martínez, C , Ferrer Barriendos, K , Parrila Paricio, J , Mendoza Ladrón. Menopausia y obesidad. 2022;
- Carranza Quispe L. Physiology of appetite and hunger. /Enfermería Investiga, Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión. 2016;1 No. 3(2016 (Jul-Sep)).
- Dragan, S., Șerban, C., Damian, G., Buleu, F., Valcovici, M., & Christodorescu, R., editor. Dietary Patterns and Interventions to Alleviate Chronic Pain. Vol. 12. Nutrients; 2020.
- García-Casal, Maria Nieves, & Pons-Garcia, Héctor E., editor. Dieta e inflamación [Internet]. Vol. 27(1). Anales Venezolanos de Nutrición; 2014. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522014000100009&lng=es&tlng=es.
- Sears B. Anti-inflammatory Diets. Journal of the American College of Nutrition [Internet]. 2015;34:sup1:14–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2015.1080105>
- Al L et. Effects of ethyl-eicosapentaenoic acid omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Menopause. 2009;16(2)(Mar-Apr):357–66.
- Al P et. Omega-3 versus isoflavones in the control of vasomotor symptoms in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2017;33(12)(2017 Dec):951–7.
- Al F et. Omega-3 fatty acids for major depressive disorder associated with the menopausal transition: A preliminary open trial. Menopause. 2011;18(3)(Mar):279–84.
- Al T et. Effects of omega-3 on metabolic markers in postmenopausal women with metabolic syndrome. Climateric. 2015;18(2)(Apr):290–8.
- Et al TB. Long-term aerobic exercise and omega-3 supplementation modulate osteoporosis through inflammatory mechanisms in post-menopausal women: a randomized, repeated measures study. Nutrition & Metabolism [Internet]. 2011;8: 71(Oct 15). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-8-71>

X Curso Interhospitalario de Obstetricia y Ginecología. CIOG.

Formato presencial



 20 y 21 de Junio 2023



Beatriz Madrid
C/ José Ortega y Gasset, 29
28006 Madrid

Organizan

Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario HM Puerta del Sur


HOSPITAL UNIVERSITARIO
hm puerta del sur


fundaciónhm
investigación

Aval científico:

SOCIEDAD
GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
MADRID




SECCIÓN DE
SEGO
ASISTENCIA PRIVADA

Director

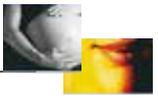
Dr. Miguel Ángel Rodríguez Zambrano.
Jefe de Servicio de Obstetricia y
Ginecología HM Puerta del Sur.

www.ciog.es

Secretaría Técnica Meet & Forum
91 517 87 88
estela.arevalo@meetandforum.com

Solicitada la Acreditación de
Formación Continuada de las
Profesiones Sanitarias





La Vulvovaginitis como problema universal: ¿Cómo podemos mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes?

Díaz-Toledo Núñez de Arenas B

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Severo Ochoa Leganés

La vulvovaginitis (VV) es un espectro de condiciones que pueden causar síntomas vaginales y/o vulvares, como picor, escozor, quemazón, mal olor, irritación, leucorrea, disuria y dispareunia. Se produce por la inflamación de la mucosa vaginal y la piel de la vulva, pudiendo llegar a afectar al cérvix. No siempre se va a producir una afectación de ambas áreas anatómicas de forma simultánea.

El 75% de las mujeres presentan un episodio de VV sintomática a lo largo de toda su vida, y el 40-50%, al menos un 2º episodio, y además puede aparecer en cualquier etapa de la vida.

Hay que tener en cuenta que es una causa de consulta médica muy frecuente, representando el 20% de las consultas ginecológicas tanto en Atención Primaria, Especializada como en Urgencias Hospitalarias

Más del 50% de las VV es de origen infeccioso: candidiasis (VVC), vaginosis bacteriana (VB) y tricomonas.

El 15% restante es de origen no infeccioso, que incluye, tampones o condones retenidos, alergias (espermicidas, ropa interior), químicos, hormonales (hipoestrogenismo, atrofia), traumatismos (cuerpos extraños, maniobras masturbatorias), iatrogenia (pesarios, DIUS).

El diagnóstico se basa en la combinación de síntomas (anamnesis detallada), examen ginecológico, pH del flujo vaginal, examen en fresco al microscopio, cultivo vaginal y el test de aminas. El cultivo vaginal, que tarda varios días en estar no suele esperarse para poner un tratamiento, pero sí es importante en caso de fracasos terapéuticos con persistencia de síntomas o de recidivas. Este retraso en el diagnóstico etiológico va a provocar un importante impacto en la calidad de vida de las pacientes.

Siempre hay que intentar tratar la causa de la vulvovaginitis, sin embargo, se ha visto que hay un 70% de diagnósticos no confirmados, autodiagnósticos y en consecuencia, tratamientos inadecuados con aparición de sintomatología prolongada.

Por todo ello, siempre debemos tener en cuenta que, no sólo hay que tratar el agente etiológico, sino también

hay que tratar los síntomas de la vulvovaginitis, que es lo que realmente afecta a la calidad de vida de las pacientes.

Una nueva opción terapéutica para el tratamiento de los síntomas de la vulvovaginitis es el Agua de 3 sulfatos: sulfato de cobre, sulfato de zinc y sulfato de aluminio-potásico.

Estos tres compuestos se han utilizado durante décadas solos o combinados para el tratamiento de las lesiones exudativas, prescritos como formulación farmacéutica.

La función que tienen es reducir el exudado, eritema, prurito, dolor, mal olor, escozor, y promueven la curación de la piel, coadyuvante antiséptico y antimicótico, y al reducir el exudado, aliviar los síntomas vulvovaginales, mejorando la calidad de vida de las pacientes.

El uso de soluciones astringentes y antisépticas es de gran ayuda para que el paciente mejore rápidamente: elimina el exceso de exudado, previene y/o trata la infección o sobreinfección y, lo más importante, prepara la zona para que puedan actuar otros tratamientos tópicos. Los tratamientos con frecuencia consisten en una crema cuya fase oleosa no se “pegaría” a la zona diana en presencia del exceso de fase acuosa proporcionada por la exudación. Esto puede dificultar la curación de esa zona. En consecuencia, la mayoría de estos casos se beneficiarán de la aplicación de soluciones de secado y astringentes, ya sea como tratamiento adyuvante, ya que este ambiente húmedo reduce drásticamente la eficacia de otros tratamientos tópicos, o en ciertos casos como monoterapia.

En conclusión, no sólo tenemos que tratar la causa de la vulvovaginitis, sino también tener en cuenta la sintomatología hasta que hagan efecto los tratamientos sintomáticos, y para ello, lo mejor son productos que disminuyan la exudación como el Agua de 3 sulfatos.

BIBLIOGRAFIA

1. 015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines (CDC Center for diseases control and prevention).
2. Tatti S, Fleider L, Maldonado V, Suzuki V.

- Enfermedades de la vulva, la vagina y la región anal. Editorial Panamericana. Ed 2013.
3. Carreras R. Giné Ll. Atlas de vulvovaginitis. Ed 2013.
 4. Blanco F. Manual sobre enfermedades de transmisión sexual en la mujer. Ed 2005
 5. Baquedano L, Beltran E, Duran M, Cancelo MJ, Navarro MC, Orte T, Palacios S, Sanchez R. Menoguía de salud vaginal. AEEM. Ed 2014.
 6. Cararach M, Coronado P, Nieto A, Martínez Escoriza JC, Salamanca A, Torres LM. Menoguía de patología vulvar. AEEM y AEPCC. Ed 2014
 7. Owen M, Clenney T. Management of vaginitis. American Family Physician. December 2004, Vol 70. nº 11. 2125-2132.
 8. Hainer B, Gibson M. Vaginitis: Diagnosis and Treatment. American Family Physician. Abril 2011. Vol 83, nº7. 807-815.
 9. Castelo-Blanco C. Plataforma de salud vaginal. Atrofia vulvovaginal. Ed 2016
 10. Diagnóstico y tratamiento de las vulvovaginitis. Actualización 2008. SEGO.
 11. Cararach M, Comino R, Davi E, Marimon E, Martínez JC, Palacios S, Torres J. La vulvovaginitis candidiasica recurrente. Progresos 2013; 56(2) 108-116.
 12. Cancelo MJ, Beltran D, Calaf J, Campillo E, Cano A, Guerra MJ, Neyro JL. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Protocolo actualizado en 2012 auspiciado por la SEGO.
 13. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. Actualizado 2016. Guía de asistencia práctica de la SEGO.
 14. Escribano JJ, Rodea G, Hermida JC, Martín A, Sanchez-Borrego R. El láser fraccionado de CO2 como tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia: revisión de la evidencia y recomendaciones de uso. Prog Obstet Ginecol. 2016;59(6):429-440
 15. Guía de la AEPCC. Infecciones del tracto genital inferior. Ed 2016.
 16. Taller teórico-práctico de microscopia de las infecciones vaginales. Barcelona 2017.
 17. Romero D, Andreu A. Vaginosis bacteriana. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2016; 34 (supl 3): 14-18.
 18. Perea E.J. Infecciones del aparato genital femenino: vaginitis, vaginosis y cervicitis. España Medicine. 2010;10(57):3910-4.
 19. Escudero Ordoñez J, Martínez Barranca ML. Dermatitis del pañal. En Conejo-Mir J, Moreno JC, Camacho FM. Manual de Dermatología. 1ª edición Grupo Aula-Médica. Madrid 2010;168.
 20. Estudio de eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad de una solución antiexudativa, antiséptica y cicatrizante para dermatitis del pañal. Barcelona. 2015. Informe del estudio. Departamento de Investigación Clínica. Publicado en: Salamanca I, del Río MA, Fuentes F, y col. Estudio del "Agua de 3 Sulfatos" en spray en la dermatitis aguda del pañal. Comunicación escrita en el 63º Congreso AEP Bilbao 11-13 junio 2015:P350.
 21. Estudio de eficacia, tolerabilidad y aceptabilidad de una solución antiséptica y antiexudativa para la balanitis. Barcelona. 2010. Informe del estudio. Departamento de Investigación Clínica. Publicado en: Gonzalvo V, Polo A, Serrallach F, y col. Estudio clínico de la eficacia del «Agua de 3 Sulfatos» en la balanitis y la balanopostitis. Actas Urol Esp. 2015;39(2):118-121.
 22. Flores SC, Kherb J, Konelick N, Chen X, Cremer PS. The Effects of Hofmeister Cations at Negatively Charged Hydrophilic Surfaces. J Phys Chem 2012;116(9):5730-34.
 23. Fonseca Capdevila E. Dermatitis de Contacto. En Protocolos de Dermatología AEP. 2ª edición, 2007. Coordinador Fernando A. Moraga Llop. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/dermatitis_contacto.pdf (último acceso 17/02/2021).
 24. Hernández Rupérez MB, Campos Domínguez M, Saavedra-Lozano J. Infecciones fúngicas superficiales. An Pediatr Contin 2013;11:254-66. doi 10.1016/S1696-2818(13)70146-X
 25. Lobato-Berezo A, Imbernón-Moya A, Aguilar-Martínez A. Enfermedad de Hailey-Hailey recalcitrante con buena respuesta a terapia. Actas Dermosifiliogr 2015;106:852-4. doi 10.1016/j.ad.2015.04.017
 26. Requena Caballero C, Navarro Mira M, Sánchez Carazo JI, Febrer Boschadolfo I, Boniche A. Lupus eritematoso neonatal. Descripción de un caso y revisión de la literatura. Actas Dermosifiliogr 2001;92:215-219
 27. Rodríguez-Lomba E, Molina-López I, Suárez-Fernández R, Campos-Domínguez M. Áreas de piel desnuda en un lactante. An Pediatr (Barc) 2017;87:178-9. doi 10.1016/j.anpedi.2016.04.004



Las múltiples funciones del ácido láctico vaginal

Suárez Fernandez JE

Área de Microbiología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Oviedo

La vagina ácida es una característica de la especie humana, que ni las especies de primates superiores comparten (1). El bajo pH de la cavidad es debido al ácido láctico que generan los lactobacilos vaginales, que cumple diversas funciones:

Promoción de la colonización saludable: la menarquia provoca secreción de un exudado rico en nutrientes que favorecería la colonización microbiana de la cavidad. La descarga hormonal induce, también, la secreción de ácido láctico por las células ectocervicales (2) resultando en la acidificación del exudado, que inhibe el desarrollo microbiano en general y favorece la colonización por los lactobacilos; estos son acidófilos y aprovechan, además, la existencia de receptores específicos en la pared (3). Por tanto, la primera generación de ácido láctico vaginal la realiza nuestro organismo, que así promueve una colonización microbiana adecuada.

Protección frente a la infección: El ácido láctico es protector porque el pH vaginal, entre 3,5 y 4, está en torno a su pKa (3,86). La ausencia de carga de la molécula permite su difusión a través de las membranas celulares y su acceso al citoplasma. El pH neutro de este provoca la ionización del lactato y su unión a las cargas positivas de los componentes citosólicos, que tiene efecto microbiocida (4).

Prevención del mal olor: La mayoría de patógenos vaginales producen aminas biógenas por descarboxilación de los aminoácidos del exudado. Dichas aminas elevan el pH vaginal y el CO₂ resultante genera condiciones de anaerobiosis, todo lo cual facilita la invasión. La mayoría de las aminas huelen mal; así, Gardnerella vaginalis produce trimetilamina, que origina el olor a pescado de las vaginosis, mientras que las enterobacterias generan putrescina y cadaverina, responsables del hedor de las (mal llamadas) vaginitis aeróbicas. El ácido láctico neutraliza la carga positiva de las aminas y el mal olor acompañante.

Regula la inflamación: La infección induce inflamación como mecanismo antagonista. Sin embargo, el ácido láctico inhibe la generación de citocinas proinflamatorias (IL-6, MIP-3 α ...), mientras no afecta a la de las antiinflamatorias (IL-1RA) (5). Parece pues, que nuestro organismo confía en su efecto microbiocida y no activa mecanismos redundantes. Esto tiene repercusiones fisiológicas importantes: por ejemplo, el pene está contaminado y los espermatozoides son extraños al sistema inmune de la mujer; si se genera inflamación tras su entrada en la vagina, se dificultaría la supervivencia de estos últimos y su acceso al óvulo.

Contribuye a la generación de la barrera mucosa: El ácido láctico incrementa la síntesis de proteínas implicadas en las uniones estrechas del epitelio, como la claudina, la ocludina y otras (6), dificultando la invasión de los tejidos subyacentes y justificando la mayor resistencia a la infección extravaginal de las mujeres colonizadas por lactobacilos (7).

Facilitaría la fertilidad continuada y otros logros evolutivos: La protección del ácido láctico frente a las infecciones ha permitido la lubricación permanente de la vagina humana, facilitando la receptividad y la eliminación de los periodos de celo. El interés continuado de los machos habría consolidado la socialización típica de nuestra especie, a la vez que la protección frente a las infecciones habría hecho soportable el estrechamiento de la pelvis, necesario para la bipedestación y el aumento del tamaño craneal, a pesar de la proclividad que tienen para producir desgarros vaginales y las consiguientes fiebres puerperales.

¿Y qué ocurre cuando la concentración de lactobacilos y, con ella, la de ácido láctico vaginal disminuye? Que otras bacterias indígenas ocupan las superficies liberadas, producen trimetilamina que eleva el pH y produce olor a pescado y se multiplican incontroladamente, originando exudados blanquecinos y células pista (criterios de Amsel para vaginosis) (8). La invasión por organismos entéricos estimula la inflamación y las molestias de las vaginitis y,

al disminuir la consistencia de las uniones interepiteliales, se facilita el asentamiento de los productores de ITSs.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller et al. 2016. *Front Microbiol.* 7:1936.
2. Gorodeski et al. 2005. *Endocrinology.* 146:816.
3. Martin et al. 2020. *Front Immunol.* 10:3019.
4. Hearps et al, 2017. *Mucosal Immunol.* 10:1480.
5. Delgado-Díaz et al, 2020. *Front Cell Infect Microbiol.* 10:446.
6. Delgado-Díaz et al. 2022. *Microbiome.* 10:141.
7. Carias et al. 2013. *J Virol.* 87:11388.
8. Amsel et al. 1983. *Am J Med.* 74:14.



Un año de experiencia con E4/DRSP. Un nuevo capítulo en la historia de la anticoncepción

Correa Rancel M

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Canarias. Facultad de Medicina. Universidad de La Laguna. Tenerife

La introducción de los estrógenos naturales en anticoncepción ha supuesto un cambio a la hora del asesoramiento anticonceptivo con una eficacia anticonceptiva similar, menos reacciones adversas y, en el campo de los sucesos tromboembólicos, la posibilidad de considerar que el preparado tiene el mismo riesgo que la píldora con etinilestradiol y levonorgestrel, que se consideraba el gold estándar. Pero, por otro lado, con los estrógenos naturales el control del ciclo no era óptimo si lo comparábamos con otros anticonceptivos hormonales combinados con etinilestradiol.

A la familia del valerato de estradiol y del 17 β estradiol se ha añadido otro nuevo estrógeno natural, el estetrol, de síntesis en el hígado fetal humano producido únicamente sólo durante el embarazo. Su mecanismo de acción tejido específico, con una afinidad 4-5 veces mayor sobre los receptores alfa nucleares que sobre los receptores beta. Además, bloquea al receptor alfa nuclear de membrana. Esta acción tan especial, hace que se haya acuñado por primera vez el término NEST (estrógeno natural de acción tejido específica), por su acción diferencial entre el receptor alfa nuclear y de membrana (1).

De la unión del estetrol a un gestágeno, antiandrogénico, como la drospirerona, nace el Drovelis, con acción anticonceptiva por un efecto antigonadotrópico potente, que unido a la inhibición de la ovulación lo convierte en una píldora ideal como anticonceptivo (2,3). El impacto que tiene sobre la función endocrina, metabólica y hemostática ha demostrado ser menor o igual que otras píldoras que combinan etinilestradiol con levonorgestrel o con drospirenona en los parámetros subrogados y analíticos (2,4). Aunque este hecho está relacionado con la posibilidad de ocasionar menos sucesos clínicos tromboembólicos, aún debemos esperar datos a más largo plazo. La sustitución del etinilestradiol por estetrol, podía generar la duda de un adecuado control del ciclo. Sin embargo, tras estudio FIESTA, el estudio de Gemzell-Danielson y el de Kaunitz et al 2022, en fase II y fase III,

se muestra un excelente control del ciclo, con un patrón de sangrado altamente predecible en más del 90% de los casos tras 13 meses de control (2,5,6,7).

Otra de las posibles ventajas, debido a su mecanismo de acción, independiente del citocromo P450 es que se puede esperar menos interacciones farmacológicas con otras sustancias como los anticonvulsivantes, anticoagulantes y algunos antibióticos (8).

En los últimos meses, se ha comprobado por estudios que evalúan el ecosistema acuático, que presenta un menor impacto medioambiental como disruptores endocrinos (9, 10).

Para concluir, tenemos una nueva fórmula con un estrógeno natural, el estetrol, combinado con un gestágeno antiandrogénico de gran eficacia anticonceptiva, buen control del ciclo, menos efectos sobre los parámetros endocrinos, metabólicos y menor impacto sobre la función hepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morimont L, Haguët H, Dogné JM, Gaspard U, Douxfils J. Combined oral contraceptives and venous thromboembolism: review and perspective to mitigate the risk. *Front Endocrinol.* 2021; 12: 769187.
2. Gemzell-Danielsson K, Cagnacci A, Chabbert-Buffet N, Douxfils J, Foidart JM, Kubba A, Lete Lasa LI, Mansour D et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2022; 27.
3. Jensen JT et al., Pooled efficacy results of estetrol/drospirenone combined oral contraception phase 3 trials. *Contraception* 2022, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.07.009>

4. Chen MJ et al., Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials, *Contraception* 2022, <https://doi.org/10.1016/j.contra>
5. Kaunitz Am et al., Pooled analysis of two phase 3 trials evaluating the effects of a novel combined oral contraceptive containing estetrol/drospirenone on bleeding patterns in healthy women, *Contraception* 2022, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2022.07.010>
6. Apter D, Zimmermanb Y, Beekmanb L, Mawet M, Maillardc C, Foidart JM, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). *Contraception*. 2016; 94: 366-373.
7. Archer D, Mansour D, Foidart JM. Bleeding Patterns of Oral Contraceptives with a Cyclic Dosing Regimen: An Overview
8. Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric*. 2008;11(Suppl 1):64–68.
9. Estetra SPRL. Environmental risk assessment for Estetrol/Drospirenone (15mg/3mg). 2019. Data on file
10. Adeel M, Song X, Wang Y, Francis D, Yang Y. Environmental impact of estrogens on human, animal and plant life: A critical review. *Environ Int*. 2017;99:107-19.



Un gran paso adelante en el tratamiento de los miomas uterinos

Estadella Tarriel J

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) Universitat Autònoma de Barcelona

Ante su gran prevalencia, la afectación de la calidad de vida que conllevan y la creciente demanda de nuestras pacientes de procedimientos no invasivos para el tratamiento de esta patología, el manejo a largo plazo de los miomas uterinos supone un gran reto(1,2). Los tratamientos médicos disponibles para el control de los miomas uterinos pueden dividirse en 1) fármacos cuyo mecanismo de acción se limita a controlar simplemente los síntomas de los miomas (generalmente sangrado o dolor) y 2) los que controlan estos síntomas actuando también sobre el mioma, reduciendo el volumen y normalizando el sangrado menstrual. En este último grupo de tratamiento se incluyen los clásicos agonistas de la GnRH (aGnRH) y Acetato de Ulipristal (AUP). A pesar de que estas opciones terapéuticas siguen disponibles, el uso de los aGnRH se limita a ciclos cortos de tratamiento (principalmente preoperatorio) y AUP tiene unas indicaciones muy limitadas por motivos de seguridad(3-5).

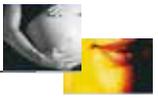
Dada esta realidad, la aparición de los nuevos antagonistas orales de GnRH (antGnRH) representa una nueva opción para el tratamiento a largo plazo de los fibromas uterinos. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo inhibitor reversible de los receptores de GnRH, logrando una supresión rápida y dependiente de la dosis de los niveles de estrógeno circulantes sin el efecto flare-up inicial característico de los aGnRH. Hasta el momento, la ausencia de presentaciones de liberación prolongada obligaban a realizar pautas con diversas administraciones diarias por vía subcutánea (Cetrorelix, Ganirelix)(6,7). Gracias al desarrollo de antGnRH no peptídicos (Elagolix, Relugolix, Linzagolix) tenemos la posibilidad de administrar estos fármacos por vía oral en diferentes pautas según su vida media plasmática(8-10). La vía de administración oral ofrece una mayor facilidad de uso respecto a las presentaciones depot o subcutáneas, al mismo tiempo que posibilita una rápida reversibilidad de los efectos y retorno a ciclos espontáneos una vez suspendido el tratamiento (11)

Recientes estudios han demostrado la efectividad de los antGnRH en el control de los síntomas de sangrado asociados a miomas uterinos. El primer antGnRH disponible en Europa, Relugolix (40mg/24h), ha demostrado una eficacia no inferior al tratamiento con leuprorelina mensual en la mejora del sangrado, ofreciendo una mayor rapidez en la consecución de dicho control(12). Los estudios fase 3 con este fármaco combinado con estradiol y noretisterona (Liberty 1 y Liberty 2) ofrecen buenos resultados en términos de eficacia, escasos efectos secundarios y seguridad a nivel óseo(13). En los grupos de tratamiento combinado con Relugolix, más del 70 % de las pacientes consiguieron reducciones de sangrado superiores al 80% manteniéndose hasta el final del ensayo de extensión a 12 meses(14). En este estudio de extensión a un año se reclutaron 477 pacientes procedentes de los estudios Liberty 1 y 2 previos. Todas las pacientes recibieron Relugolix terapia combinada en un diseño abierto. Tras 52 semanas de tratamiento (26 en la fase de extensión), un mayor número de mujeres tratadas con Relugolix terapia combinada lograron alcanzar de manera significativa la variable principal de eficacia (% mujeres con un volumen de pérdida sanguínea menstrual (PSM) <80 mL y una reducción de al menos el 50% del volumen inicial de SMA durante los últimos 35 días de tratamiento) en comparación a placebo (87,7% vs. 75,6%). Así, se observó claramente como el porcentaje de mujeres respondedoras en el grupo tratado previamente con placebo mejoró significativamente al pasar al tratamiento con Relugolix terapia combinada(13,14).

Por lo tanto, podemos afirmar que los nuevos antGnRH administrados por vía oral pueden suponer una gran herramienta como terapia de primera línea, con el objetivo de mejorar su calidad de vida y ofrecer una alternativa viable a la cirugía en diferentes perfiles de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Borah BJ, Nicholson WK, Bradley L, Stewart EA. The impact of uterine leiomyomas: a national survey of affected women. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Oct;209 (4):319.e1-319.e20.
2. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2017;124 (10):1501–12.
3. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Brosens I, Benagiano G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options</p><p>. *Ther Clin Risk Manag*. 2019 Jan;Volume 15:157–78.
4. European Medicines Agency. European Medicines Agency. Ulipristal acetate for uterine fibroids: EMA recommends restricting use. . European Medicines Agency. Ulipristal acetate for uterine fibroids: EMA recommends restricting use. Recuperado de <https://www.ema.europa.eu/en/news/ulipristal-acetate-uterine-fibroids-ema-recommends-restricting-use>.
5. Donnez J. Liver injury and ulipristal acetate: an overstated tragedy? *Fertil Steril*. 2018 Sep;110 (4):593–5.
6. Dellis A, Papatsoris A. Therapeutic outcomes of the LHRH antagonists. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2017 Sep 3;17 (5):481–8.
7. Struthers RS, Nicholls AJ, Grundy J, Chen T, Jimenez R, Yen SSC, et al. Suppression of Gonadotropins and Estradiol in Premenopausal Women by Oral Administration of the Nonpeptide Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Elagolix. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb 1;94 (2):545–51.
8. Dababou S, Garzon S, Laganà AS, Ferrero S, Evangelisti G, Noventa M, et al. Linzagolix: a new GnRH-antagonist under investigation for the treatment of endometriosis and uterine myomas. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021 Sep 2;30 (9):903–11.
9. Markham A. Relugolix: First Global Approval. *Drugs*. 2019 Apr 1;79 (6):675–9.
10. Lamb YN. Correction to: Elagolix: First Global Approval. *Drugs*. 2018 Nov 15;78 (17):1855–1855.
11. Donnez J, Dolmans M-M. Fibroids and medical therapy: bridging the gap from selective progesterone receptor modulators to gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril*. 2020 Oct;114 (4):739–41.
12. Osuga Y, Enya K, Kudou K, Tanimoto M, Hoshiai H. Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuprorelin Injections for Uterine Leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2019 Mar;133 (3):423–33.
13. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384 (7):630–42.
14. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter A, Venturella R, Villarroel C, Wagman RB, et al. LIBERTY: LONG-TERM EXTENSION STUDY DEMONSTRATING ONE-YEAR EFFICACY AND SAFETY OF RELUGOLIX COMBINATION THERAPY IN WOMEN WITH SYMPTOMATIC UTERINE FIBROIDS. *Fertil Steril*. 2020 Sep;114 (3):e1



Adenomiosis interna y externa ¿Dos entidades distintas?

Puente Agueda JM

Universitario 12 de Octubre. Madrid

La adenomiosis es, en esencia, un diagnóstico histológico (glándulas junto con estroma endometrial en el espesor del miometrio, junto con cambios musculares asociados (hiperplasia-hipertrofia). Desconocemos la etiología de la adenomiosis si bien hay varias hipótesis que gozan de amplia aceptación. De cara al futuro contaremos con nuevos métodos de diagnóstico, basados en la expresión génica mediante transcriptómica así como el estudio de proteínas y metabolitos que nos ayudarán a diagnosticarla y a relacionarla con otras enfermedades como la endometriosis.

Sin embargo cada vez será más complicado diseñar estudios en los que el diagnóstico de adenomiosis tanto por imagen como por otros medios tenga una confirmación histológica. Esto se debe en que, por un lado se dispone de tratamientos farmacológicos eficaces para sus síntomas más comunes (metrorragia y/o dolor asociado) y por el otro, que la adenomiosis se diagnostica en muchas pacientes en edad fértil y con deseo genésico no cumplido y por lo tanto el diagnóstico recae en los métodos de imagen, ecografía (como primer escalón) y resonancia magnética.

La presencia de dos fenotipos en la enfermedad coincide con las dos teorías etiopatogénicas principales acerca de su origen¹. La primera, ampliamente aceptada, por invaginación de células endometriales hacia el miometrio debido a la actividad peristáltica cíclica del miometrio interno así como la compresión extrínseca por el miometrio externo. En el primer caso existiría un fenómeno de hiperperistalsis influenciado por el hiperestronismo y facilitado por traumas sobre la zona de transición endometrio-miometrio en casos como gestaciones, abortos, legrados o cirugías uterinas previas, que serían punto débil sobre el cual podrían fugarse las células endometriales.

En el caso de la compresión extrínseca por el miometrio externo, la actividad excesiva del mismo a nivel sobre todo de los rafe fundocornuales durante la fase menstrual aumentaría la presión intracavitaria,

facilitando la liberación de células endometriales e invasión del miometrio. En estos casos existiría un fuerte componente de dismenorrea asociado.

La teoría de la metaplasia celómica explicaría ciertas lesiones intramiometriales que están distantes tanto del miometrio interno como de la superficie externa. Finalmente, se lanza la hipótesis de la invasión desde el fondo de saco de Douglas por parte de las células madre adultas que colonizarían el peritoneo, a través de la menstruación retrógrada, e invadirían el miometrio uterino desde fuera hacia adentro, produciendo la adenomiosis externa.

La prevalencia de ambos tipos y en general de la adenomiosis es difícil de establecer y más aún porque en pocas ocasiones se piensa en ella como causa de enfermedad. Se ha relacionado la adenomiosis externa con infertilidad (por su relación con endometriosis) mientras que la adenomiosis interna sería más un marcador de “envejecimiento” uterino y estaría relacionada con hipermenorrea, más frecuente en etapas más tardías de la vida. Sin embargo hay que tener presente que se ha descrito adenomiosis en pacientes muy jóvenes y que es importante realizar una sospecha diagnóstica temprana con el fin de instaurar el manejo adecuado a cada caso. En este sentido es relevante considerar los criterios ecográficos descritos por el grupo de trabajo MUSA en 2015 y su actualización reciente en 2022 y distinguir entre aquellos criterios denominados “directos” (quistes intramiometriales, islotes hiperecogénicos, yemas y líneas subendometriales) e indirectos (útero globuloso, asimetría de paredes, sombras en abanico, vascularización translesional y zona de transición endometrio-miometrio irregular o interrumpida)

En resumen, existen dos fenotipos de adenomiosis (interna y externa) que se deben conocer e identificar mediante técnicas de imagen. Los criterios “directos” son más específicos

BIBLIOGRAFÍA

1. Bourdon M, Oliveira J, Marcellin L, Santulli P, Bordonne C, Maitrot Mantelet L, Millischer AE, Plu Bureau G, Chapron C. Adenomyosis of the inner and outer myometrium are associated with different clinical profiles. *Hum Reprod.* 2021. 25;36(2):349-357.
2. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L,

Hehenkamp WJK, Groenman F, De Bruyn C, Rasmussen C, Lazzeri L, Jokubkiene L, Jurkovic D, Naftalin J, Tellum T, Bourne T, Timmerman D, Huirne JAF. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022 1;60(1):118-131.



¿Quién es quién en fertilidad? ¿Por qué, cómo y cuánto suplementar con DCI y MYO?: evidencia clínica y últimos avances

Aragón Albillos M

Ginecólogo Hospital Vithas, Almería

Los inositoles fueron inicialmente descritos por el médico y químico alemán Johann Joseph Scherer (1). Actualmente se les conoce un gran número de funciones fisiológicas incluyendo funciones homeostáticas, estructurales y de señalización como segundos mensajeros (1,2). Se han descrito 9 isómeros de inositol, sin embargo, la importancia biológica de estos es muy desigual y cobran especial relevancia dos isómeros: el mio-inositol (MYO) y el D-chiro-inositol (DCI) (2).

EL MYO se obtiene a través de la dieta o bien se produce a partir de la glucosa (3). Dado que es el isómero más abundante y que está implicado en numerosas funciones fisiológicas, el MYO ha recibido tradicionalmente mayor atención que otros isómeros (2). Una de las funciones principales es su participación en el metabolismo de la glucosa, donde favorece la captación de esta desde la circulación sanguínea al interior de la célula (4). Esto podría explicar por qué los tejidos con gran consumo de glucosa, como el cerebro, el corazón y los ovarios, contienen una mayor cantidad de MYO en comparación con otros tejidos (5).

Esta función del MYO en el metabolismo de la glucosa hizo que se emplease en pacientes con baja sensibilidad a la insulina, como en el caso del síndrome de ovario poliquístico (SOP). La existencia de una abundante bibliografía acerca de su uso en SOP hace que ya existan estudios de metaanálisis donde se compara al MYO con insulinosensibilizantes como la metformina en el manejo del SOP (6). Si bien no se encontraron diferencias entre la metformina y el MYO en cuanto al perfil hormonal y la función ovárica, parece que el MYO podría mejorar los resultados de fertilidad al modular el hiperandrogenismo (6-8). Además, se ha descrito una correlación positiva entre su concentración en el líquido folicular y la calidad del ovocito, la calidad embrionaria y la tasa de embarazo (9). Nuevos estudios clínicos aleatorizados son necesarios para establecer el efecto del MYO en comparación con la metformina con respecto a la calidad de los ovocitos y embriones, la fertilización, el embarazo y las tasas de nacidos vivos.

Es relevante destacar que el MYO ha demostrado reducir el uso de gonadotropinas durante los procesos de estimulación ovárica en mujeres que se someten a procedimientos de fecundación in vitro (FIV), disminuyendo el costo total de los procedimientos, lo que supone un beneficio directo para los pacientes (10, 11). Otros estudios han mostrado que la suplementación con MYO también mejora el rendimiento de ciclo en las bajas respondedoras, así como los parámetros seminales (12-14). A pesar de estos resultados, un reciente metaanálisis, muestra que, si bien el MYO es capaz de mejorar los parámetros metabólicos y el hiperandrogenismo en pacientes con SOP, parece que la suplementación con MYO de forma asilada no es suficiente para mejorar los parámetros reproductivos de las mujeres sometidas a FIV ya que no mejora la maduración del ovocito, la calidad embrionaria o la tasa de embarazo (15).

El DCI, es el segundo isómero de inositol más frecuente en nuestro organismo después del MYO. Si bien existe menos bibliografía, lo cierto es que hay un número creciente de estudios que muestra que tiene importantes funciones fisiológicas. Diferentes estudios han mostrado que el DCI es capaz de mejorar la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina, de reducir los andrógenos y restaurar la ovulación en pacientes con SOP (16). A pesar de que tanto el MYO como el DCI son isómeros y, por ello, comparten fórmula molecular (17), las funciones biológicas y las propiedades de ambos son diferentes, algunas de las principales se especifican en la tabla I.

Myo-Inositol (MYO)	D-chiro-inositol (DCI)
Aumenta la absorción de glucosa	Estimula la síntesis de glucógeno
Mejora la sensibilidad a la FSH	Mejora la sensibilidad a la insulina
Interviene en la maduración del ovocito	Restaura la ovulación

A nivel celular, el MYO promueve la translocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) a la membrana plasmática, estimulando la absorción de glucosa (4). El MYO también inhibe la adenilato ciclasa y reduce la liberación de ácidos grasos libres de tejido adiposo (18). Por otro lado, el DCI estimula la síntesis de glucógeno a través de la activación de la glucógeno sintasa, y sus niveles aumentan relativamente en los tejidos involucrados en el almacenamiento de glucógeno, como el hígado o el músculo esquelético. Además, el DCI aumenta la expresión de ARNm y de proteínas como el sustrato del receptor de insulina 2 (IRS2), estimula la

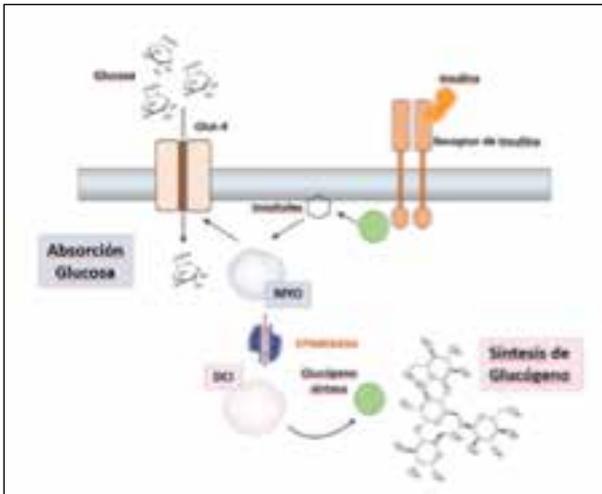


Figura 1: La insulina modula las concentraciones citoplasmáticas del MYO y DCI. La ratio intracelular está regulada por la acción de la epimerasa, cuya expresión y función varía dependiendo de las necesidades de cada tejido. El MYO favorece la internalización de glucosa a través de transportadores de membrana como el Glut-4, mientras que DCI induce la formación de glucógeno a partir de la glucosa intracelular.

vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/AKT) e inhibe la glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK3 β); por todo ello, el DCI tiene una actividad insulinosensibilizante más marcada que el MYO (19) (Fig 1).

La ratio MYO:DCI es distinta en cada órgano, el DCI se sintetiza por isomerización a partir del MYO, en una reacción unidireccional catalizada por la enzima epimerasa (20). Esta enzima es insulino-dependiente, por lo que, en condiciones de resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia compensatoria produce una desensibilización del receptor de insulina, lo que inhibe la señalización intracelular, reduciendo la eficiencia del paso de MYO a DCI por parte de la epimerasa. Es por ello, que en patologías donde existe una baja sensibilidad a la insulina, como el SOP, existen cantidades anormalmente bajas de DCI en todo el organismo (Fig 2) (17, 21).

Teniendo en cuenta el papel tan relevante que presenta el DCI en la fertilidad, un comité científico destacó los efectos beneficiosos del tratamiento conjunto con MYO y DCI, en particular a nivel de la respuesta ovárica a las gonadotropinas exógenas, así como de la calidad ovocitaria y embrionaria. En este sentido, la administración de MYO, solo o en combinación con DCI en la relación plasmática fisiológica de 40:1, podría ser un factor predictivo para mejorar los resultados de las técnicas de reproducción asistida (22).

Actualmente se tiende a abordar la suplementación con inositoles utilizando una ratio de los dos isómeros MYO y DCI (23, 24). La ratio más frecuentemente empleada es la 40:1 MYO:DCI, que corresponde a la ratio de ambos isómeros en plasma (25). Esta ratio se ha evaluado en mujeres con sobrepeso y SOP comparándola con la suplementación única con MYO. Al final del tratamiento, tanto el grupo MYO como el que llevaba la

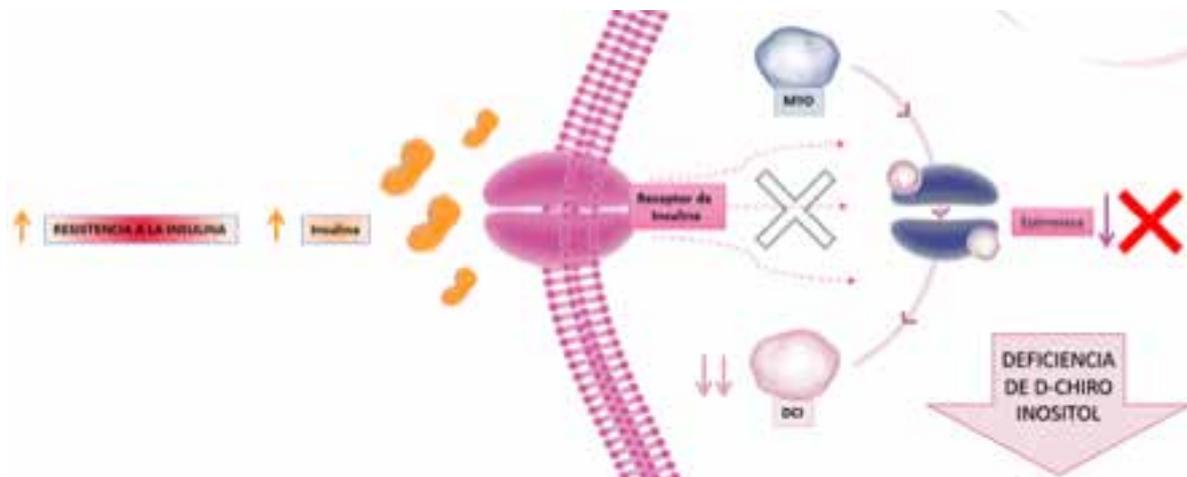


Figura 2: Las pacientes con baja sensibilidad a la insulina presentan menor funcionalidad en la epimerasa y valores anormalmente bajos de DCI.



combinación 40:1 MYO:DCI mostraron una mejora de los parámetros metabólicos, aunque la suplementación combinada con MYO y DCI resultó ser más eficaz que el MYO en la reducción del peso y en la restauración del ciclo menstrual (24).

Sin embargo, teniendo en cuenta que la única vía de síntesis del DCI en el organismo es por la conversión del MYO al DCI a través de la epimerasa, la suplementación con una ratio como el 40:1 de MYO:DCI (bajas cantidades de DCI) en condiciones de baja sensibilidad a la insulina donde existe un déficit de actividad de la epimerasa, puede tener importantes limitaciones. En primer lugar, porque la epimerasa no puede asumir una velocidad de conversión normal del MYO al DCI y en segundo lugar porque estos pacientes ya presentan una carencia muy importante a nivel sistémico de DCI (17, 21). Esto sirvió de hipótesis para realizar un estudio clínico donde se evaluó la eficacia de un ratio MYO:DCI con una mayor proporción de DCI (26, 27).

En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, se comparó la ratio 3.6:1 MYO/DCI frente a la 40:1 MYO:DCI, y se analizaron parámetros directos como la tasa de embarazo y el número de nacidos vivos. Se observó que la ratio 3,6:1 era más efectiva ya que no solo mejoraba los parámetros metabólicos si no que mostró una mejora estadísticamente significativa frente a la ratio 40:1 en la tasa de embarazo y número de nacidos vivos. Además, redujo el riesgo de hiperestimulación ovárica en mujeres con SOP que se sometían a un tratamiento de FIV (26). Posteriormente los autores estudiaron el efecto de la ratio 3.6:1 MYO:DCI sobre la calidad ovocitaria del mismo tipo de población, encontrándose que la ratio 3.6:1 MYO:DCI consiguió una mejora de la calidad ovocitaria estadísticamente significativa, especialmente en el citoplasma (27). Otros autores han observado que la suplementación con 3.6:1 MYO:DCI, mejora la regularidad de los ciclos menstruales tras solo 28 días (28).

Por tanto, a lo largo de las últimas décadas se ha ido extendiendo el conocimiento del empleo de los inositoles en la mejora de la fertilidad, tanto en mujeres con SOP, como en mujeres sin ninguna patología de base. Este empleo se basa en los conocimientos acerca de las acciones de sus dos principales isómeros en las funciones fisiológicas, así como su impacto sobre la función ovárica, maduración del ovocito o la espermatogénesis (6, 11-14). La mejor comprensión de los distintos isómeros ha llevado a saber que ambos presentan funciones específicas en nuestro organismo, que no existe una ratio fisiológica de MYO:DCI, sino que esta varía según las necesidades de cada órgano y que ratios con mayor proporción de DCI, como 3.6:1 MYO:DCI, han conseguido mejores

resultados cuando se analizaban parámetros directos como la tasa de embarazo o el número de nacidos vivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014,18(13):1896-903
2. Thomas, Mark P et al. "The "Other" Inositols and Their Phosphates: Synthesis, Biology, and Medicine (with Recent Advances in myo-Inositol Chemistry)." *Angewandte Chemie (International ed. in English)* vol. 55,5 (2016): 1614-50
3. Croze, Marine L, and Christophe O Soulage. "Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases." *Biochimie* vol. 95,10 (2013): 1811-27
4. Bevilacqua, Arturo, and Mariano Bizzarri. "Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism." *International journal of endocrinology* vol. 2018 1968450. 25 Nov. 2018
5. Croze, Marine L, and Christophe O Soulage. "Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases." *Biochimie* vol. 95,10 (2013): 1811-27.
6. Azizi Kutenaei, M et al. "The effects of myo-inositol vs. metformin on the ovarian function in the polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis." *European review for medical and pharmacological sciences* vol. 25,7 (2021): 3105-3115.
7. Merviel, Philippe et al. "Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies." *Reproductive health* vol. 18,1 13. 19 Jan. 2021
8. Kamenov, Zdravko, and Antoaneta Gateva. "Inositols in PCOS." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 25,23 5566. 27 Nov. 2020
9. Chiu, Tony T Y et al. "Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality." *Human reproduction (Oxford, England)* vol. 17,6 (2002): 1591-6
10. Kamenov, Zdravko, and Antoaneta Gateva. "Inositols in PCOS." *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 25,23 5566. 27 Nov. 2020
11. Laganà, Antonio Simone et al. "Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Archives of gynecology and obstetrics* vol. 298,4 (2018): 675-684.

12. Mohammadi, Sahar et al. "The effect of Myo-inositol on fertility rates in poor ovarian responder in women undergoing assisted reproductive technique: a randomized clinical trial." *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* vol. 19,1 61. 23 Apr. 2021.
13. Caprio, Francesca et al. "Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial." *Journal of ovarian research* vol. 8 37. 12 Jun. 2015
14. Facchinetti, Fabio et al. "Breakthroughs in the Use of Inositols for Assisted Reproductive Treatment (ART)." *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* vol. 31,8 (2020): 570-579.
15. Mendoza, Nicolás et al. "Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Reproductive biomedicine online* vol. 35,5 (2017): 529-535.
16. Gambioli, R et al. "The use of D-chiro-Inositol in clinical practice." *European review for medical and pharmacological sciences* vol. 25,1 (2021): 438-446.
17. Lerner J. D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002;3(1):47-60. doi: 10.1080/15604280212528
18. Unfer, Vittorio et al. "Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Endocrine connections* vol. 6,8 (2017): 647-658.
19. Fan, Chunxue et al. "Effects of D-Chiro-Inositol on Glucose Metabolism in db/db Mice and the Associated Underlying Mechanisms." *Frontiers in pharmacology* vol. 11 354. 26 Mar. 2020.
20. Kiani, A K et al. "From Myo-inositol to D-chiro-inositol molecular pathways." *European review for medical and pharmacological sciences* vol. 25,5 (2021): 2390-2402.
21. Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, Nadler JL, Lerner J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002 May 10;293(3):1092-8. doi: 10.1016/S0006-291X(02)00313-3.
22. Bevilacqua, Arturo et al. "Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology--assisted reproduction technology." *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* vol. 31,6 (2015): 441-6.
23. Monastra, Giovanni et al. "PCOS and Inositols: Controversial Results and Necessary Clarifications. Basic Differences Between D-Chiro and Myo-Inositol." *Frontiers in endocrinology* vol. 12 660381. 6 Apr. 2021
24. Nordio, M, and E Proietti. "The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone." *European review for medical and pharmacological sciences* vol. 16,5 (2012): 575-81.
25. Le Donne, M et al. "Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome." *European review for medical and pharmacological sciences* vol. 23,5 (2019): 2293-2301.
26. Mendoza, Nicolas et al. "Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial." *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* vol. 35,8 (2019): 695-700.
27. Mendoza, Nicolas et al. "High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial." *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* vol. 36,5 (2020): 398-401.
28. Kachhawa, Garima et al. "Efficacy of myo-inositol and d-chiro-inositol combination on menstrual cycle regulation and improving insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-label study." *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* vol. 158,2 (2022): 278-284.

Adrián

Lucía

María

Emma

Carlos

Valeria

Hugo

Leo

Martina

Juan

Paula

Martín

Julia

Pablo

Clara

Sebastián

Sofía

Daniel

Valeria

Patricia

Jorge

Lucas

Paula

Mateo

Eva

Martina

Martina

Alejandro

Carlos

Marian

Mateo

Valeria

Jorge

Emma

Sebastián

OVOSICARE®

Eficacia con nombre propio



Soy Lola
y soy una bebé REAL Ovosicare



Complementos alimenticios

Si, CONSÍGUELO

Mejora la fertilidad desde la consulta ginecológica

Especialmente diseñado para mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida

RATIO CON MAYOR EFICACIA vs 40:1
MYO 3,6 : 1 DCI
Ratio patentado óptimo

1100 mg MYO
300 mg DCI

EFICACIA CLÍNICA DEMOSTRADA^{1,2}



1. Mendoza, Nicolas et al. "Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial." *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* vol. 35,8 (2019): 695-700. 2. Mendoza, Nicolas et al. "High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial." *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* vol. 35,5 (2020): 398-401.



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Levosert One 0,02 mg cada 24 horas sistema de liberación intrauterino. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** El principio activo es levonorgestrel. El sistema de liberación intrauterino contiene 52 mg de levonorgestrel. La liberación inicial de levonorgestrel es de aproximadamente de 20 microgramos por día y disminuye progresivamente aproximadamente en un 60% después de 6 años. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Sistema de liberación intrauterino (SLI). El producto consta del SLI de levonorgestrel y de un insertor. El insertor está parcialmente precargado con el SLI de levonorgestrel. El SLI está formado por un cuerpo de polietileno en forma de T (cuerpo en T) con un depósito del fármaco alrededor del eje vertical. El reservorio del fármaco está cubierto por una membrana opaca. El cuerpo en forma de T presenta un asa en uno de los extremos del eje vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Unido al asa del eje vertical se encuentra un hijo azul para facilitar la extracción. La estructura en forma de T de Levosert One contiene sulfato de bario, lo que lo hace visible en el examen radiológico. El tamaño del cuerpo en T es de 32x32 mm y el diámetro del tubo de inserción es de 4,8 mm. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Anticoncepción. Tratamiento del sangrado menstrual abundante. Levosert/Levosert One puede ser particularmente útil en mujeres con un sangrado menstrual abundante que necesiten un anticonceptivo (reversible). **4.2. Posología y forma de administración. Inicio del tratamiento.** En mujeres en edad fértil, Levosert One se inserta en la cavidad uterina en el plazo de siete días del inicio de la menstruación. Puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. **Inserción postparto:** Para reducir el riesgo de perforación, las inserciones postparto deben posponerse hasta que el útero haya recuperado totalmente su tamaño normal. No insertar antes de seis semanas tras el parto. Si la paciente experimenta sangrado postparto significativo y/o dolor, se deberán excluir la infección u otras causas antes de la inserción. Levosert One también se puede insertar inmediatamente tras un aborto en el primer trimestre. Levosert One es eficaz durante seis años en la indicación de anticoncepción y ha demostrado eficacia durante 3 años para la indicación de sangrado menstrual abundante. Por lo tanto, Levosert One debe retirarse o cambiarse después de 6 años de uso, o antes si vuelve a haber un sangrado menstrual abundante o molesto. Si la usuaria desea continuar usando el mismo método, se podrá insertar un nuevo sistema en el mismo momento, en cuyo caso no se necesita ninguna protección adicional. **Población pediátrica:** Levosert One no se ha estudiado en pacientes de menos de 16 años de edad. Levosert One no se debe utilizar antes de la menarquia. **Insuficiencia hepática:** Levosert One está contraindicado en pacientes con tumor hepático u otra hepatopatía grave o aguda (ver sección 4.3). **Instrucciones de uso y manipulación.** Levosert One se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones de asepsia. Si el sello del envase estéril está roto, el producto debe desecharse (ver en la sección 6.6 las instrucciones para su eliminación). **Cómo insertar Levosert One.** Se recomienda encarecidamente que Levosert One sea insertado solo por médicos/profesionales sanitarios que tengan experiencia en inserciones del SLI de levonorgestrel y/o hayan recibido la formación adecuada para la inserción del SLI de levonorgestrel. En caso de que la inserción sea difícil y/o que se dé dolor o sangrado excepcionales durante o tras la inserción, consulte la sección 4.4. Levosert One se suministra ya esterilizado con óxido de etileno. No volver a esterilizar. De un solo uso. No utilizar si el envase interior está dañado o abierto. Insertar antes del último día del mes que se muestra en la etiqueta. Levosert One se suministra acondicionado en un envase tipo blister con tapa despegable, y se inserta en la cavidad uterina con el dispositivo aplicador proporcionado, siguiendo atentamente las instrucciones de inserción. Las siguientes instrucciones de inserción se proporcionarán en la caja que contiene el SLI. **Lea las siguientes instrucciones de uso atentamente, puesto que puede haber alguna diferencia en el tipo de dispositivo aplicador en comparación con otros DIU que haya usado anteriormente.** **Descripción.** Levosert One está formado por un sistema de liberación intrauterino que consta de: cuerpo de plástico en forma de T, reservorio de hormona con membrana e hilos de extracción (color azul); y un insertor en el que se diferencian las siguientes partes: tubo de inserción, marcador, deslizador verde, deslizador azul, mango y hendidura. Levosert One se acondiciona parcialmente precargado dentro del insertor. Los hilos pasan por el tubo de inserción y salen por la abertura del mango situada en la hendidura. El mango del insertor cuenta con un deslizador azul marcado con el número 1, un deslizador verde marcado con el número 2, el mango está marcado con el número 3 para ayudar en el proceso de inserción. Moviendo los deslizadores se consiguen las posiciones necesarias para completar el proceso de inserción. **Condiciones de uso 1.** En mujeres en edad fértil, Levosert One se inserta en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación. Puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. **2.** Se recomienda encarecidamente que Levosert One sea insertado solamente por médicos/profesionales sanitarios que hayan recibido la formación adecuada y hayan leído atentamente estas instrucciones antes de la inserción de Levosert One. **3.** Levosert One se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones de asepsia. No utilizar si el envase interior está dañado o abierto. **4.** Determine la posición (anteversión, retroversión) y tamaño del útero mediante un examen ginecológico. Descarte el embarazo y las contraindicaciones. **5.** Coloque un espéculo, use una solución antiséptica adecuada para limpiar la vagina y el cuello uterino. **6.** Use dilataadores del cuello uterino si se ha diagnosticado estenosis del cuello del útero. No aplique fuerza para vencer la resistencia. Si se requiere una dilatación cervical, se debe considerar el uso de analgésicos y/o un bloqueo paracervical. **7.** Sujete el cuello uterino con un forceps tenáculo y aplique una ligera tracción para enderezar el canal cervical y la cavidad uterina. **8.** Determine la profundidad uterina por histerometría. Si la profundidad uterina es < 5,5 cm interrumpa el procedimiento. **Preparación para la inserción. 1. Abrir el envase estéril de Levosert One.** Saque de la caja el blister sellado que contiene Levosert One. Inspeccione el blister sellado y no utilice el producto si el embalaje, el insertor o el SLI están dañados. Coloque el blister en una superficie plana con la tapa despegable hacia arriba. Retire la tapa despegable. **2. Sacar el insertor del blister.** Para sacar el insertor del blister, sujete el mango por debajo de los deslizadores y gire suavemente. Nota: no intente retirar el insertor tirando del tubo. **3. Deslizar completamente los deslizadores hacia adelante para cargar Levosert One.** El deslizador azul (marcado con el número 1) tiene una marca de una sola línea que se alineará con la marca de una sola línea del mango. El deslizador verde (marcado con el número 2) tiene una marca de doble línea que se alineará con la marca de doble línea del mango. Sujete el mango manteniendo el pulgar en la ranura del deslizador azul (sobre el número 1) y aplique presión hacia adelante mientras se asegura de que ambos deslizadores están completamente hacia adelante. **4. Cargar Levosert One en el insertor.** Asegúrese de que los brazos del SLI están horizontales (alineados con el plano horizontal del mango y el marcador); ajuste la rotación del SLI según sea necesario utilizando la superficie plana estéril del blister. Manteniendo la presión hacia adelante en el deslizador azul, tire suavemente de los hilos hacia atrás para cargar Levosert One en el tubo de inserción. Asegúrese de que se aplica una tensión uniforme a ambos hilos al tirar. Tire de los hilos hacia arriba o hacia abajo para bloquear los hilos en la hendidura en la base del mango; debe bloquear los hilos en la hendidura para evitar que el SIU se salga de la parte superior del tubo de inserción. Una vez que los hilos estén bloqueados en la hendidura, deje de sujetarlos. **Bloqueo de los hilos en la hendidura.** Una vez cargado el SLI, siga manteniendo la presión hacia adelante en el deslizador azul para mantener la posición correcta del SLI. Cuando está correctamente cargado, el SLI está completamente dentro del tubo de inserción con las puntas de los brazos formando una cúpula semiesférica en la parte superior del tubo. **Posición del SLI en el tubo de inserción.** Las protuberancias de los brazos laterales deben estar contrapuestas entre sí, ligeramente por encima del extremo superior del tubo de inserción. Si el SLI no está correctamente cargado, no intente la inserción. Para volver a cargar Levosert One: - tire del deslizador azul hacia atrás con el pulgar hasta que la ranura se alinee con la del deslizador verde para liberar el SLI; - extraiga manualmente los hilos de la hendidura; - vuelva a colocar el deslizador azul en la posición de avance y repita los pasos de carga. **5. Ajuste del marcador.** Ajuste el marcador a la profundidad uterina medida con sonda uterina. Para ajustar, coloque el lado plano del marcador en la hendidura del blister o contra el borde estéril dentro del blister. Deslice el tubo de inserción según sea necesario para mover el marcador a la medida correcta. Asegúrese de que los lados planos del marcador estén en el mismo plano horizontal que el mango. Si es necesario ajustar la curvatura del tubo de inserción para adaptarse a la orientación anatómica del útero, puede doblar o enderezar el tubo de inserción. Al doblar el tubo de inserción, evite las curvas pronunciadas para evitar que se dañe. Una vez que el marcador se haya colocado correctamente, evite el contacto con objetos que puedan cambiar su posición (por ejemplo, blister, espéculo, tenáculo, etc.). Nota: Si, en cualquier paso, es necesario tocar el marcador u otra superficie estéril, se deben utilizar guantes estériles. **6. Inserción de Levosert One en el útero.** Aplique una tracción suave sobre el tenáculo y continúe aplicando presión hacia adelante sobre el deslizador azul mientras introduce el tubo de inserción cargado a través del canal cervical. Haga avanzar el tubo hasta que el borde superior del marcador esté a 1,5-2 cm del cuello uterino. Mantenga la presión hacia adelante sobre el deslizador azul durante todo el proceso de inserción. No avance el marcador hasta el cuello del útero en este momento. No forzar el insertor. Si es necesario dilate el canal cervical. **7. Liberar y abrir los brazos del SLI.** Con el pulgar, deslice suavemente sólo el deslizador azul hacia atrás hasta que note resistencia. Los deslizadores azul y verde se unirán para formar un hueco común para el deslizador. No mueva el deslizador azul más de lo necesario para crear el hueco. Mantenga el deslizador verde de manera que las marcas de doble línea en el deslizador y el mango de inserción permanezcan alineadas. Esto permitirá que los brazos del SLI se abran en el segmento uterino inferior. No tire más de los deslizadores hacia atrás, ya que esto podría provocar la liberación prematura del SLI en el lugar incorrecto. Esperar 10-15 segundos para que los brazos horizontales del SLI se abran completamente. **Mover Levosert One en dirección al fondo uterino.** Sin mover los deslizadores, avance el insertor hasta que el marcador toque el cuello uterino. Si encuentra resistencia en el fondo del útero, no siga avanzando. Levosert One está ahora colocado en el fondo uterino. Nota: la colocación en el fondo uterino es importante para evitar expulsiones. **8. Liberación de Levosert One y finalización del procedimiento. Liberación de Levosert One del tubo de inserción.** Mientras sostiene con firmeza el insertor manteniendo su posición en relación con el cuello uterino, mueva ambos deslizadores (azul y verde) a la vez mientras mantiene la hendidura común del deslizador hacia el número 3 del mango hasta que se oiga un clic y se vea el indicador verde en la parte inferior del mango. **Indicador verde visible e hilos liberados de la hendidura.** Observe la hendidura para asegurarse de que los hilos se han soltado correctamente; si no se han soltado o si no se oye un clic, sujete los hilos y tire suavemente de ellos para sacarlos de la hendidura. **Cortar los hilos a unos 3 cm del cuello del útero.** Retire el insertor del útero. Utilice unas tijeras afiladas con punta roma para cortar los hilos del SLI perpendicularmente a la longitud del hilo, dejando unos 3 cm fuera del cuello uterino. Nota: No corte los hilos en ángulo, ya que puede dejar un extremo afilado. No aplique tensión ni retire de los hilos al cortar para evitar el desplazamiento del SLI. **La inserción de Levosert One se ha completado. Información importante a tener en cuenta durante o después de la inserción:** - Si sospecha que el SLI no está en la posición correcta: 1) Compruebe la inserción con una ecografía u otra prueba radiológica adecuada. 2) Si se sospecha que la inserción es incorrecta, retire Levosert One. No vuelva a insertar el mismo SLI Levosert One después de retirarlo. **¡IMPORTANTE!** En caso de una inserción difícil y/o de dolor o sangrado excepcionales durante o tras la inserción, se debe realizar una exploración física y una ecografía inmediatamente para descartar la perforación del cuerpo o cuello uterino. Si es necesario, extraiga el sistema e inserte un nuevo sistema estéril. Informe sobre cualquier caso de perforación uterina o dificultades de inserción a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **Cómo extraer Levosert One.** Levosert One se extrae tirando con suavidad de los hilos con un forceps. Si los hilos no son visibles y el dispositivo está en la cavidad uterina, puede extraerse mediante unas pinzas tipo tenáculo estrechas o un recuperador de hilo intrauterino. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical. Si no se desea el embarazo, la extracción debería llevarse a cabo durante la menstruación en mujeres en edad fértil, siempre que parezca haber un ciclo menstrual. Si el sistema se elimina en mitad del ciclo y la mujer ha tenido relaciones sexuales en la semana anterior, está en riesgo de embarazo a no ser que se inserte un nuevo sistema inmediatamente tras la extracción. Tras la extracción de Levosert One, se debe examinar el dispositivo para comprobar que está intacto. Durante las extracciones difíciles, se han notificado casos aislados en los que el cilindro de la hormona se ha deslizado sobre los brazos horizontales, escondiéndolos totalmente dentro del cilindro. Esta situación no requiere ninguna otra intervención una vez se haya comprobado que el SLI está completo. Las protuberancias de los brazos horizontales normalmente evitan la completa separación del cilindro del cuerpo en forma de T. **4.3. Contraindicaciones.** Embarazo o sospecha del mismo, enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente, infección del aparato genital inferior, endometritis postparto, aborto séptico en los últimos tres meses, cervicitis, displasia cervical, neoplasia maligna uterina o cervical no especificada o confirmada, tumor hepático u otra enfermedad hepática grave o aguda, anomalía congénita o adquirida del útero, incluidos fibromas si éstos distorsionan la cavidad uterina, hemorragia uterina anómala no



diagnosticada, afecciones asociadas con el aumento de la sensibilidad a infecciones, tumores dependientes de hormonas, como el cáncer de mama, actuales o sospechados (ver sección 4.4), neoplasias malignas agudas que afecten a la sangre o leucemias, excepto si están en remisión, enfermedad trofoblástica reciente mientras los niveles de hCG permanezcan elevados, hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes que aparecen en la sección 6.4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Exploración médica.* Antes de la inserción, se debe hacer una anamnesis personal y familiar completa. La exploración física deberá guiarse por este documento y por las contraindicaciones y advertencias. Se deberá medir el pulso y la tensión arterial y se realizará una exploración pélvica con ambas manos para establecer la orientación del útero. Se debe volver a reconocer a la paciente seis semanas tras la inserción y se deberán realizar más exploraciones cuando esté clínicamente indicado, adaptado a la mujer individual más que como un procedimiento rutinario. Antes de la inserción, deberá descartarse el embarazo y la infección genital debe tratarse con éxito. Se debe advertir a las mujeres de que Levosert One no protege contra el VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual (consulte la sección que sigue sobre infecciones pélvicas). Se debe animar a las mujeres a asistir a las exploraciones de cuello de útero y de mamas apropiadas para su edad. *Afecciones en las que Levosert One puede usarse con precaución.* Levosert One puede usarse con precaución tras la consulta con un especialista, o se deberá considerar la extracción del sistema, si alguna de las siguientes afecciones existe o surge por primera vez durante el tratamiento: - migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria. - cefaleas de gravedad o frecuencia inusual. - ictericia. - incremento notable de la tensión arterial. - neoplasias malignas que afecten a la sangre o leucemias en remisión. - uso de terapia con corticosteroides crónicos. - antecedentes de quistes ováricos funcionales sintomáticos. - enfermedad arterial grave activa o previa, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. - factores de riesgo de enfermedad arterial graves o múltiples. - enfermedad trombotica arterial o cualquier enfermedad embólica actual. - tromboembolismo venoso agudo. Levosert One se puede utilizar con precaución en mujeres que tienen cardiopatía congénita o enfermedad valvular con riesgo de endocarditis infecciosa. Los sangrados irregulares pueden esconder algunos síntomas y signos de pólipos o cáncer del endometrio y, en estos casos, deben considerarse las medidas diagnósticas. En general, se debe animar a las mujeres que usan Levosert One a que dejen de fumar. *Advertencias y precauciones de inserción / extracción. Información general:* La inserción y extracción pueden estar asociadas con algo de dolor y sangrado. En caso de una inserción difícil y/o de dolor o sangrado excepcionales durante o tras la inserción, se debe realizar una exploración física y una ecografía inmediatamente para descartar la perforación del cuerpo o cuello uterino (ver también "Perforación"). El procedimiento puede precipitar un desmayo como reacción vasovagal o un ataque en una paciente epiléptica. En caso de signos tempranos de crisis vasovagal, puede ser necesario abandonar la inserción o retirar el sistema. La mujer debe permanecer en posición supina, con la cabeza más baja y las piernas elevadas a la posición vertical si es necesario para restablecer el flujo sanguíneo cerebral. Se deben mantener abiertas las vías respiratorias; se debe tener siempre un respirador a mano. La bradicardia persistente se puede controlar con atropina intravenosa. Se podrá administrar oxígeno si está disponible. *Perforación:* La perforación del cuerpo o cérvix uterino puede darse, con más frecuencia durante la inserción, aunque puede que no sea detectada hasta algún tiempo después. Esto se puede asociar con dolor intenso y hemorragia continuada. Si se sospecha una perforación se deberá extraer el sistema lo antes posible; puede ser necesaria cirugía. La incidencia de perforación durante o tras la inserción de Levosert en el ensayo clínico, que excluyó mujeres en período de lactancia, fue del 0,1%. En un amplio estudio de cohortes no intervencional comparativo prospectivo con usuarias de SLI/ DIU (N=61.448 mujeres), la incidencia de perforación fue 1,3 (95% IC: 1,1-1,6) por 1.000 inserciones en el total del estudio; 1,4 (95% IC:1,1-1,8) por 1.000 inserciones en la cohorte para otro LNG-SLI y 1,1 (95% IC: 0,7-1,6) por 1.000 inserciones en la cohorte del DIU de cobre. El estudio mostró que tanto estar en período de lactancia en el momento de la inserción como la inserción hasta 36 semanas después del parto, estaban asociados con un riesgo aumentado de perforación. (ver Tabla 1). Estos factores de riesgo fueron independientes del tipo de SIU/DIU insertado.

Tabla 1: Incidencia de perforación por 1.000 inserciones durante todo el estudio, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto en el momento de la inserción (mujeres paras)

	Lactancia en el momento de inserción	No lactancia en el momento de inserción
Inserción ≤36 semanas tras el parto	5,6 (95% IC 3,9-7,9; n=6.047 inserciones)	1,7 (95% IC 0,8-3,1; n=5.927 inserciones)
Inserción >36 semanas tras el parto	1,6 (95% IC 0,0-9,1; n=608 inserciones)	0,7 (95% IC 0,5-1,1; n=41.910 inserciones)

La lactancia materna en el momento de la inserción y hasta 36 semanas después del parto se confirmaron como factores de riesgo también en el subgrupo al que se le hizo seguimiento durante 5 años. El riesgo de perforación puede incrementarse en inserciones postparto (ver sección 4.2), en mujeres en período de lactancia y mujeres con útero en retroversión fija. La re-exploración tras la inserción debe seguir las recomendaciones descritas bajo el título "Exploración médica" arriba, que pueden adaptarse según se indique clínicamente en mujeres con factores de riesgo para perforación. *Infección pélvica:* En usuarias de dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre, la tasa más alta de infecciones pélvicas se da durante el primer mes tras la inserción y disminuye después. Los factores de riesgo conocidos para la enfermedad inflamatoria pélvica son tener múltiples compañeros sexuales, coitos frecuentes y ser joven. La infección pélvica puede tener consecuencias serias, puesto que puede perjudicar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico. Como con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede darse infección grave o septicemia (incluida la septicemia por estreptococos del grupo A) tras la inserción del SLI, aunque esto es extremadamente raro. Para las mujeres que usen Levosert One con síntomas y signos que sugieran infección pélvica, están indicadas las exploraciones bacteriológicas, y se recomienda la monitorización incluso con síntomas discretos y se deben iniciar los antibióticos apropiados. No hay necesidad de extraer Levosert One a menos que los síntomas no se resuelvan en las siguientes 72 horas o a menos que la mujer desee que le retiren Levosert One. Levosert One debe extraerse si la mujer experimenta endometritis o infección pélvica recurrentes, o en caso de que una infección aguda sea grave. *Complicaciones que llevan al fallo.* *Expulsión:* Los síntomas de expulsión parcial o completa de cualquier SLI pueden incluir hemorragia o dolor. No obstante, se puede expulsar un sistema de la cavidad uterina sin que la mujer se dé cuenta, lo que lleva a la pérdida de la protección anticonceptiva. La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Levosert One. Puesto que el dispositivo disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión. Un Levosert One desplazado se debe extraer e insertar un nuevo sistema. Se le debe enseñar a la mujer el modo de comprobar dónde están los hilos de extracción de Levosert One y aconsejarle que debe volver inmediatamente a su médico si no puede encontrar los hilos. *Pérdida de los hilos de extracción:* Si los hilos de extracción no se visualizan en el cérvix en los reconocimientos de control, primero debe excluirse la existencia de embarazo. Los hilos pueden haberse retraído al interior del útero o el canal cervical y puede que reaparezcan durante el próximo período menstrual. Si no se encuentran, pueden haberse roto, el sistema puede haber sido expulsado o, raras veces, el dispositivo puede estar fuera del útero tras haber perforado el mismo. Se debe programar una ecografía para ubicar el dispositivo y se debe aconsejar el uso de un método anticonceptivo alternativo mientras tanto. Si la ecografía no localiza el dispositivo y no hay signos de su expulsión, se deberá hacer una radiografía simple abdominal para descartar que el dispositivo esté fuera del útero. *Irregularidades en el sangrado.* *Sangrado irregular:* Levosert One normalmente logra una reducción significativa de la pérdida de sangre menstrual en el plazo de 3 a 6 meses de tratamiento. Un aumento del flujo menstrual o un sangrado inesperado puede ser indicativo de la expulsión del dispositivo. Si la menorragia persiste, se debe volver a reconocer a la mujer. Se debe realizar una evaluación de la cavidad uterina mediante una ecografía. También se debe considerar una biopsia endometrial. *Riesgo en mujeres premenopáusicas.* Puesto que durante los primeros meses del tratamiento en mujeres premenopáusicas puede aparecer sangrado/manchado irregular, se recomienda excluir cualquier patología del endometrio antes de insertar Levosert One. *Cuándo comprobar si hay embarazo en mujeres en edad fértil:* La posibilidad de un embarazo debe considerarse si la menstruación no se presenta en las seis semanas del inicio de la menstruación anterior y se debe excluir la posibilidad de que se haya expulsado el dispositivo. No es necesario repetir una prueba de embarazo en mujeres con amenorrea a menos que esté indicado por otros síntomas. En mujeres en edad fértil, la oligomenorrea y/o la amenorrea se desarrollan gradualmente en alrededor del 20 % de las usuarias. *Consejos sobre revisión del tratamiento para la menorragia:* Levosert One normalmente logra una significativa reducción de la pérdida de sangre menstrual en el plazo de 3 a 6 meses de tratamiento. Si no se logra una reducción significativa de la pérdida de sangre en dicho período, se deben considerar tratamientos alternativos. *Otros riesgos durante el uso.* *Embarazo ectópico:* El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias del SLI de levonorgestrel es bajo. No obstante, cuando una mujer se queda embarazada con Levosert One *in situ*, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta. Se debe considerar la posibilidad del embarazo ectópico en caso de dolor en el bajo abdomen, especialmente en conexión con la ausencia de períodos o si una mujer con amenorrea empieza a sangrar. En el ensayo clínico llevado a cabo, la incidencia general de embarazo ectópico con Levosert One, fue de aproximadamente de 0,12 por 100 mujeres-año. Se debe aconsejar a las mujeres que estén considerando el uso de Levosert One sobre los signos, síntomas y riesgos de embarazo ectópico. Se debe considerar y evaluar la posibilidad de embarazo ectópico en mujeres que se quedan embarazadas mientras están utilizando Levosert One. Las mujeres con un historial previo de embarazo ectópico, ligadura de trompas o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. El riesgo de embarazo ectópico en mujeres que tienen un historial previo de embarazo ectópico y uso de Levosert One no se conoce. En el caso de dolor en el bajo abdomen debería considerarse la posibilidad de embarazo ectópico, especialmente en conexión con la ausencia de períodos o si una mujer con amenorrea empieza a sangrar. Un embarazo ectópico puede necesitar de cirugía o puede resultar en la pérdida de la fertilidad. *Quistes ováricos:* Los ciclos ovulatorios con ruptura folicular se presentan normalmente en mujeres en edad fértil. A veces, la atresia del folículo se retrasa y la foliulogénesis puede continuar. Estos folículos agrandados no pueden distinguirse clínicamente de los quistes ováricos. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia. En un ensayo clínico con Levosert One en el que participaron 280 mujeres que presentaban sangrado menstrual abundante de las cuales 141 recibieron Levosert One, se notificaron quistes ováricos (sintomáticos y asintomáticos) en el 9,9% de pacientes en los 12 meses posteriores a la inserción. En un ensayo clínico de Levosert One en el que participaron 1.751 mujeres, se produjeron quistes ováricos sintomáticos en aproximadamente 4,5% de las mujeres que utilizaron Levosert One durante 6 años, y el 0,3% de mujeres discontinuaron el uso de Levosert One debido a la aparición de un quiste ovárico. En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente en un plazo de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda continuar el seguimiento mediante ecografía y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Solo en raras ocasiones puede ser necesaria la intervención quirúrgica. 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. *Cáncer de mama.* *Riesgo en mujeres premenopáusicas:* En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales combinados (AOCs), principalmente preparados con estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los AOCs. Dado que el cáncer de mama es raro

en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama diagnosticado en usuarias de métodos anticonceptivos de sólo progestágeno (anticonceptivos orales de sólo progestágeno [PPS], implantes e inyectables), incluido Levosert One, es probablemente de magnitud similar al riesgo asociado con los AOCs. No obstante, para las formulaciones de sólo progestágeno, la evidencia se basa en una población de usuarias mucho más reducida por lo que es menos conclusiva que para los AOCs. **Información general. Tolerancia a la glucosa:** Levonorgestrel en dosis bajas puede afectar a la tolerancia a la glucosa y se deben controlar las concentraciones glucémicas en sangre en las usuarias de Levosert One que sean diabéticas. Anticoncepción postcoital: Levosert One no está indicado como anticonceptivo postcoital. La estructura en T de Levosert One contiene sulfato de bario por lo que puede ser vista con rayos X. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El metabolismo de los progestágenos puede incrementarse con el uso concomitante de sustancias que se sabe que inducen enzimas metabolizantes de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (por ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y los antiinfecciosos (p. ej., griseofulvina, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). Por otro lado, las sustancias que se sabe que inhiben los enzimas que metabolizan fármacos (p. ej., itraconazol, ketoconazol) pueden incrementar las concentraciones séricas de levonorgestrel. La influencia de estos fármacos sobre la eficacia anticonceptiva de Levosert One se desconoce, pero no se cree que sea de gran importancia debido al mecanismo de acción local. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Levosert One no debe usarse en caso de embarazo o sospecha del mismo. En caso de un embarazo accidental con Levosert One *in situ* (ver la sección 5 en la ficha técnica completa), se deberá descartar el embarazo ectópico (ver la sección 4.4), se debe retirar el sistema y se debe considerar la interrupción del embarazo puesto que existe un alto riesgo de complicaciones del mismo (aborto, infección y septicemia). La extracción de Levosert One o la exploración del útero puede provocar un aborto espontáneo. Si estos procedimientos no fueran posibles o si la mujer desea continuar con el embarazo, se le debe informar sobre estos riesgos y, en consecuencia, dichos embarazos deben controlarse con atención. Se debe indicar a la mujer que notifique todos los síntomas que sugieran complicaciones del embarazo, como dolores abdominales espásticos con fiebre. **Exposición local a levonorgestrel:** Debido a la administración intrauterina y a la exposición local a la hormona, se deberá tener en cuenta la posible aparición de efectos virilizantes en el feto. La experiencia clínica de los resultados de embarazos con SLI de levonorgestrel *in situ* es limitada, debido a la alta eficacia anticonceptiva. No obstante, se debe informar a la mujer que, hasta la fecha, no hay signos de anomalías congénitas causadas por el uso local del SLI de levonorgestrel en los casos donde el embarazo ha seguido a término con el SLI colocado. **Lactancia.** Levonorgestrel se excreta en cantidades muy pequeñas en la leche materna tras el uso del SLI de levonorgestrel. Puesto que no se espera riesgo para el bebé, la lactancia puede continuar durante el uso de Levosert One. Se ha notificado en raras ocasiones sangrado uterino en mujeres que han usado un SLI de levonorgestrel durante la lactancia. **Fertilidad.** El uso del SLI de levonorgestrel no altera el curso de la fertilidad femenina tras la extracción del SLI. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Levosert One no tiene influencia conocida sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses tras la inserción y disminuyen durante el uso prolongado. Las reacciones adversas muy frecuentes (que se presentan en más de 10 % de las usuarias) incluyen sangrado uterino/vaginal, incluido el manchado, oligomenorrea, amenorrea (ver la sección 5.1 en la ficha técnica completa) y quistes benignos de ovario. La frecuencia de los quistes benignos de ovario depende del método de diagnóstico usado. En ensayos clínicos se han diagnosticado folículos aumentados de tamaño en el 12 % de las usuarias que usaban un SLI de levonorgestrel. La mayoría de los folículos son asintomáticos y desaparecen en tres meses. La siguiente tabla enumera las reacciones adversas según el sistema de clasificación por órganos MedDRA (MedDRA SOCs). Las reacciones se basan en los datos de los ensayos clínicos. **Reacciones adversas. Muy frecuentes (≥ 1/10). Infecciones e infestaciones:** infecciones bacterianas vaginales, infecciones micóticas vulvovaginales. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** acné. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** sangrado uterino/vaginal, incluidos manchado, oligomenorrea y amenorrea; quistes ováricos benignos. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** dolor durante la inserción, sangrado durante la inserción. **Frecuentes (>1/100 a <1/10). Trastornos psiquiátricos:** estado de ánimo depresivo, nerviosismo, disminución de la libido. **Trastornos del sistema nervioso:** cefalea, migraña, presíncope. **Trastornos gastrointestinales:** dolor/malestar abdominal, náuseas, distensión abdominal, vómitos. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** dolor de espalda. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** dolor pélvico, dismenorrea, flujo vaginal, vulvovaginitis, sensibilidad en la mama, dolor en la mama, dispareunia, espasmo uterino. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** dispositivo anticonceptivo intrauterino expulsado. **Exploraciones complementarias.** aumento de peso. **Poco frecuentes. (>1/1.000 a <1/100). Trastornos del sistema nervioso:** síncope. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** alopecia, hirsutismo, prurito, eczema, cloasma/hiperpigmentación de la piel. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** perforación uterina* (esta frecuencia está basada en un amplio estudio de observacional de cohortes comparativo prospectivo en usuarias de SLI/DIU, que demostró que la lactancia materna en el momento de la inserción y la inserción hasta 36 semanas después del parto, son factores de riesgo independientes para la perforación (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos con SLI de levonorgestrel en los que se excluyó a las mujeres en período de lactancia la frecuencia de perforación fue "rara", enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis, cervicitis, prueba de Papanicolaou normal clase II. Embarazo, puerperio y enfermedad perinatal: embarazo ectópico. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema. Raras (>1/10.000 a <1/1.000). Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, incluidos exantema, urticaria y angioedema. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, urticaria. Infecciones e infestaciones. Se han notificado casos de septicemia (incluida la septicemia por estreptococos del grupo A) tras la inserción del SLI (ver la sección 4.4). Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales. Cuando una mujer se queda embarazada teniendo Levosert One *in situ*, aumenta el riesgo relativo de embarazo ectópico (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Fertilidad, embarazo y lactancia"). Trastornos del aparato reproductor y de la mama. Se han notificado casos de cáncer de mama en usuarias de SLI de levonorgestrel (frecuencia no conocida, ver la sección 4.4). Se han notificado las siguientes reacciones adversas en relación con el procedimiento de inserción o extracción de Levosert One: dolor, sangrado y reacción vasovagal relacionada con la inserción, con mareo o síncope (ver la sección 4.4). El procedimiento también puede precipitar una crisis en pacientes con epilepsia. 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: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** No procede. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Reservorio de polidimetilsiloxano (PDMS), membrana de polidimetilsiloxano (PDMS), cuerpo en forma de T de polietileno de baja densidad con un 20-24 % de sulfato de bario, hilo de polipropileno, azul de ftalocianina de cobre. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el embalaje original. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Mantener el blister sellado en la caja exterior para protegerlo de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** El SLI Levosert One con el dispositivo aplicador se presenta acondicionado de forma individual en un blíster termoformado (PETG) con cubierta despegable (TYVEK-polietileno). El blister estéril se envasa en una caja de cartón. Tamaño de los envases: 1 sistema de liberación intrauterino con dispositivo aplicador y multipack con 5 sistemas de liberación intrauterinos con dispositivo aplicador. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Como la técnica de inserción es distinta de la de otros dispositivos intrauterinos, se debe hacer especial hincapié en la formación sobre la técnica de inserción correcta. Las instrucciones especiales para la inserción se encuentran en el envase. Levosert One se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para la inserción. Cada sistema debe ser manipulado con precauciones asépticas. Una vez que se haya insertado Levosert One, el insertor debe desecharse. El principio activo levonorgestrel persiste en el medio ambiente. Si se rompe el sello del sobre estéril, el sistema que se encuentra en su interior debe eliminarse de acuerdo con las directrices locales para la manipulación de residuos de riesgo biológico. Del mismo modo, un Levosert One y su aplicador extraídos deben eliminarse de la misma forma. El envase exterior de cartón y el envase blíster interior pueden tratarse como residuos domésticos. Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3 en la ficha técnica completa). 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.** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21, 1103 - Budapest, Hungría. **REPRESENTANTE LOCAL.** Gedeon Richter Ibérica S.A.U., Sabino de Arana nº 28, 4º 2ª, 08028 - Barcelona. Tel.: +34 93 203 43 00. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 86173 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Agosto 2021. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Abril 2021. **11. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento Sujeto a Prescripción Médica. Diagnóstico Hospitalario. **12. PRESENTACIÓN, DOSIFICACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA.** Levosert One 0,02 mg cada 24 horas sistema de liberación intrauterino, 1 sistema de liberación intrauterino con dispositivo aplicador [CN: 731534.6] **13. PRECIO/CONDICIONES PRESTACIÓN FARMACÉUTICA SNS.** No incluido en la prestación farmacéutica del SNS. PVPIVA: 132,25 €. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>



▼ 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.** Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido activo (rosa) contiene 3 mg de drospirenona y estetrol monohidrato equivalente a 14,2 mg de estetrol. Los comprimidos de placebo (blancos) no contienen principios activos. Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido activo (rosa) contiene 40 mg de lactosa monohidrato. Cada comprimido de placebo (blanco) contiene 68 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). El comprimido recubierto con película activo es de color rosa, de 6 mm de diámetro, redondo, biconvexo con un logotipo en forma de gota grabado en una cara. El comprimido recubierto con película de placebo es de color blanco a blanquecino, de 6 mm de diámetro, redondo, biconvexo con un logotipo en forma de gota grabado en una cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Anticoncepción oral. La decisión de prescribir Drovelis debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de la mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Drovelis con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.4). **4.2. Posología y forma de administración. Cómo tomar Drovelis.** Vía oral. Se debe tomar un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Los comprimidos se deben tomar todos los días, aproximadamente a la misma hora, con algo de líquido si es necesario, y en el orden indicado en el blíster. Cada envase comienza con 24 comprimidos rosas activos, seguidos de 4 comprimidos blancos de placebo. Cada envase nuevo se comienza el día siguiente del último comprimido del envase anterior. Se proporcionan pegatinas marcadas con los 7 días de la semana. Se debe colocar en el blíster de comprimidos la pegatina correspondiente al día de la semana en que se ha tomado el primer comprimido. El sangrado por privación comienza generalmente 2 - 3 días después de empezar los comprimidos blancos de placebo y puede que no haya terminado antes de comenzar el siguiente envase. Ver “Control del ciclo” en la sección 4.4. Cómo empezar a tomar Drovelis. - *Sin uso previo de anticonceptivos hormonales (en el último mes):* Los comprimidos se empezarán a tomar el primer día del ciclo menstrual de la mujer (es decir, el primer día de sangrado menstrual). En tal caso, no es necesario que se tomen medidas anticonceptivas adicionales. Si el primer comprimido se toma en los días 2 a 5 de la menstruación de la mujer, este medicamento no será eficaz hasta después de los primeros 7 días consecutivos de la toma del comprimido rosa activo. Por lo tanto, también debe usarse un método anticonceptivo de barrera fiable, como el preservativo, durante esos primeros 7 días. La posibilidad de embarazo debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Drovelis. - *Cambio de un AHC (anticonceptivo oral combinado (AOC), anillo vaginal o parche transdérmico):* La mujer debería empezar a tomar Drovelis 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 Drovelis 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 (comprimido de solo progestágeno, inyección, implante) o de un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno:* La mujer puede cambiar cualquier día del comprimido de solo progestágeno (de un implante o SIU, el día de su extracción, y de un inyectable, el día en el que debiera administrarse la siguiente inyección), pero en todos estos casos, se debe aconsejar a la mujer que use además un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días de la toma de comprimidos. - *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 del aborto en el segundo trimestre. Si comienza más tarde, se debe aconsejar que utilice, además, un método anticonceptivo de barrera durante los primeros 7 días. 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 primer periodo menstrual. Para las mujeres que están en periodo de lactancia, ver sección 4.6. Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido. Los comprimidos blancos de placebo de la última fila del blíster pueden omitirse. Sin embargo, se deben desechar para evitar prolongar de forma no intencionada la fase de comprimidos de placebo. Las siguientes recomendaciones solo se refieren a **comprimidos rosas activos olvidados**: - Si han transcurrido **menos de 24 horas** desde que la usuaria olvidó tomar cualquiera de los comprimidos rosas activos, la protección anticonceptiva no se reduce. La mujer deberá tomar el comprimido tan pronto como sea posible y continuar tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual; - Si han transcurrido **más de 24 horas** desde que olvidó tomar cualquier comprimido rosa activo, la protección anticonceptiva puede estar reducida. La conducta a seguir con los comprimidos olvidados puede seguir las dos reglas básicas siguientes: 1. El intervalo recomendado para los comprimidos sin hormonas es de 4 días, por lo que la toma de comprimidos nunca debe interrumpirse durante más de 4 días. 2. Para conseguir una supresión adecuada del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico se necesitan siete días de toma ininterrumpida de comprimidos rosas activos. En

consecuencia, pueden aplicarse las siguientes recomendaciones en la práctica diaria: - *Día 1 a 7*. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, 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, como un preservativo, hasta que se hayan completado los 7 días de toma ininterrumpida de los comprimidos rosas activos. Si las relaciones sexuales tuvieron lugar en los 7 días anteriores, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuantos más comprimidos se olviden y cuanto más cerca se esté de la fase de comprimidos de placebo, mayor es el riesgo de embarazo. - *Día 8 a 17*. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después debe continuar tomando los siguientes comprimidos a la hora habitual. Siempre que la mujer haya tomado correctamente los comprimidos en los 7 días anteriores al primer comprimido olvidado, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales. Sin embargo, si ha olvidado más de 1 comprimido, se debe aconsejar a la mujer que tome precauciones adicionales hasta que se hayan completado los 7 días de toma ininterrumpida de los comprimidos rosas activos. - *Día 18 a 24*. El riesgo de disminución de la fiabilidad es inminente debido a la proximidad de la fase de comprimidos de placebo. Sin embargo, si se ajusta el calendario de toma de comprimidos, es posible evitar la disminución de la protección anticonceptiva. Por lo tanto, si se sigue cualquiera de las dos opciones siguientes, no es necesario tomar precauciones anticonceptivas adicionales, siempre que los comprimidos se hayan tomado correctamente durante los 7 días anteriores al olvido del comprimido. Si este no es el caso, deberá seguir la primera de estas dos opciones y tomar precauciones anticonceptivas adicionales hasta que haya completado 7 días de toma ininterrumpida de comprimidos rosas activos.

1. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado lo antes posible, aunque esto signifique tomar dos comprimidos a la vez. Después seguirá tomando los comprimidos a la hora habitual, hasta que los comprimidos rosas activos se hayan acabado. Los 4 comprimidos de placebo de la última fila deben desecharse. Empezará a tomar los comprimidos activos del siguiente blíster de inmediato. Es poco probable que la usuaria tenga un sangrado por privación antes de finalizar los comprimidos rosas activos del segundo blíster, pero puede presentar manchado o sangrado intermenstrual en los días que toma los comprimidos rosas activos.
2. También se puede aconsejar a la mujer que deje de tomar los comprimidos rosas activos del blíster actual. A continuación, deberá tomar los comprimidos blancos de placebo de la última fila durante un máximo de 4 días, incluidos los días en que olvidó tomar los comprimidos y, posteriormente, continuar con el siguiente blíster. Si la mujer se olvidó de tomar los comprimidos y, posteriormente, no presenta sangrado por privación en la fase de comprimidos placebo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Recomendaciones en caso de trastornos gastrointestinales. En caso de trastornos gastrointestinales graves (por ejemplo, vómitos o diarrea), la absorción puede no ser completa y se deben tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se producen vómitos en las 3-4 horas siguientes a la toma del comprimido rosa activo, se deberá tomar un nuevo comprimido activo (de sustitución) lo antes posible. Si es posible, el nuevo comprimido rosa activo se deberá tomar en las 24 horas siguientes a la hora habitual en que se toma el comprimido. Si han transcurrido más de 24 horas, se puede aplicar la misma recomendación que para el caso de olvido 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, deberá tomar el (los) comprimido(s) rosas activos adicionales que necesite de otro blíster. Cómo retrasar una hemorragia por privación. Para retrasar un período, la mujer debe continuar con otro blíster de Drovelis sin tomar los comprimidos blancos de placebo del blíster actual. Esta pauta puede prolongarse durante el tiempo que se desee, hasta que los comprimidos rosas activos del segundo blíster se terminen. Durante este periodo de prolongación, la mujer puede presentar sangrado intermenstrual o manchado. A continuación, se reanuda la toma regular de Drovelis después de la fase de comprimidos de placebo. Para cambiar los períodos a otro día de la semana distinto al que la mujer esté acostumbrada con su esquema actual, se le puede aconsejar que acorte la siguiente fase de comprimidos de placebo los días que desee. Cuanto más breve sea el intervalo, mayor es el riesgo de que no tenga un sangrado por privación y pueda presentar sangrado intermenstrual y manchado durante la toma del siguiente blíster (igual que cuando se retrasa un período). Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada. Drovelis no está indicado después de la menopausia. Insuficiencia renal. Drovelis no se ha estudiado específicamente en pacientes con insuficiencia renal. Drovelis está contraindicado en mujeres con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3). Insuficiencia hepática. No se han realizado estudios clínicos con Drovelis en pacientes con insuficiencia hepática. Drovelis está contraindicado en pacientes con una enfermedad hepática grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad (ver sección 4.3). Población pediátrica. Drovelis solo está indicado después de la menarquia. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Drovelis en adolescentes menores de 16 años de edad. No se dispone de datos.

4.3. Contraindicaciones. Dado que no se dispone todavía de datos epidemiológicos de AHC que contienen estetrol, las contraindicaciones para los AHC que contienen etinilestradiol se consideran aplicables al uso de Drovelis. Los AHC no deben usarse en las siguientes situaciones. En caso de que cualquiera de las afecciones siguientes aparezca por primera vez durante el uso de Drovelis, se deberá interrumpir inmediatamente la toma del medicamento. Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV): - TEV - TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes de TEV (p. ej. trombosis venosa profunda (TVP) o embolia pulmonar (EP)); - Predisposición hereditaria o adquirida conocida al

tromboembolismo venoso, tal como resistencia a la proteína C activada (PCA) (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S; - Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4); - Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4). *Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA):* - TEA - TEA actual, antecedentes de TEA (p. ej. infarto de miocardio [IM]) 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 al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia, y anticuerpos antifosfolipídicos (anticuerpos anticardiopina, anticoagulante lúpico); - Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales; - Riesgo elevado de tromboembolismo 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, dislipoproteinemia grave. *Presencia o antecedentes de enfermedad hepática grave, mientras los valores de la función hepática no hayan vuelto a la normalidad. Insuficiencia renal grave o fallo renal agudo. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). Presencia o sospecha de tumores malignos dependientes de esteroides sexuales (p. ej., de los órganos genitales o de las mamas). Sangrado vaginal no diagnosticado. 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 a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Drovelis antes de que decida empezar a tomar Drovelis. 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 Drovelis. Todos los datos que se presentan a continuación, se basan en los datos epidemiológicos obtenidos con AHC que contienen etinilestradiol. Drovelis contiene estetrol. Como no se dispone todavía de datos epidemiológicos con AHC que contienen estetrol, las advertencias se consideran aplicables al uso de Drovelis. En caso sospecha o confirmación de TEV o TEA, debe interrumpirse el uso de AHC. En caso de iniciar tratamiento anticoagulante, debe iniciarse una anticoncepción no hormonal adecuada alternativa debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas). **Trastornos circulatorios. Riesgo de TEV.** El uso de cualquier AHC aumenta el riesgo de TEV, comparado con la no utilización. Los medicamentos que contienen etinilestradiol a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) combinado con levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de Drovelis con el de estos medicamentos de menor riesgo. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo conocido de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con AHC, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más. Entre las mujeres que no utilizan AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10 000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en alguna mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación). Los estudios epidemiológicos en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales combinados a dosis bajas (<50 µg de etinilestradiol) muestran que de cada 10 000 mujeres, entre 6 a 12 presentarán un TEV en un año. Se estima (Estas incidencias se calcularon a partir de la totalidad de los datos de estudios epidemiológicos, utilizando los riesgos relativos para los diferentes productos en comparación con los AHC que contienen levonorgestrel) que de cada 10 000 mujeres que utilizan un AHC que contiene etinilestradiol y drospironona, entre 9 y 12 mujeres presentarán una TEV en un año; esto se compara con unas 6 (punto medio del intervalo de 5-7 por cada 10 000 mujeres año (AM), basado en un riesgo relativo para los AHC que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente de 2,3 frente a 3,6) de cada 10 000 mujeres que utilizan un AHC que contiene levonorgestrel. No se sabe todavía cómo se compara el riesgo de TEV con AHC que contienen estetrol y drospironona con el riesgo con AHC que contienen levonorgestrel a dosis baja. El número de TEV por año con AHC a dosis baja es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período posparto. El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos. En muy raras ocasiones se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, como por ejemplo, en las venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHC. *Factores de riesgo de 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 1). Drovelis 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 1: Factores de riesgo de TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal (IMC) superior a 30 kg/m ²).	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. <i>Nota:</i> la inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión de >4 horas, también puede ser un factor de riesgo de TEV, en especial en mujeres con otros factores de riesgo.	En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del comprimido (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudar hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación la toma de Drovelis.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de TEV 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 de células falciformes.
Aumento de la 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 tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre el embarazo y la lactancia, ver sección 4.6). *Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP))*. 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 TVP pueden incluir: hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna; dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta solo al ponerse de pie o al caminar; aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna. Los síntomas de 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 del tracto respiratorio). 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 TEA*. Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHC con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio (IM)) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio (AIT), ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales. *Factores de riesgo de TEA*. El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla 2). Drovelis 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 2: Factores de riesgo de TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la 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/m ²).	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 tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente	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.

temprana, p. ej. menos de 50 años).	
Migraña	Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHC (que puede ser prodrómico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata.
Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia 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 ojo o en ambos; - cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida; - pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones. Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT). Los síntomas de un infarto de miocardio (IM) pueden incluir: - dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón; - malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago; - sensación de plenitud, indigestión o ahogo; - sudoración, náuseas, vómitos o mareo; - debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento; - latidos cardíacos acelerados o irregulares. *Tumores.* En algunos estudios epidemiológicos se ha notificado un aumento del riesgo de cáncer cervical en mujeres que han utilizado AHCs que contienen etinilestradiol durante periodos prolongados (> 5 años), pero sigue habiendo controversia acerca del grado en que esta observación es atribuible a los factores de confusión de la conducta sexual y a otros factores como el virus del papiloma humano (VPH). Con el uso de AHCs 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 AHCs que contienen estetrol. Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos mostró que existe un riesgo relativo ligeramente aumentado (RR = 1,24) de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres que están tomando AHCs que contienen etinilestradiol. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los 10 años posteriores a la suspensión del uso de AHCs. Como el cáncer de mama es raro en mujeres menores de 40 años, el exceso en el número de diagnósticos de cáncer de mama en mujeres que toman actualmente o han tomado recientemente AHCs 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 AHC tienden a ser menos avanzados clínicamente que los casos de cáncer diagnosticados en las mujeres que no los han tomado nunca. El patrón observado de aumento del riesgo se puede deber a un diagnóstico precoz del cáncer de mama en las mujeres que toman AHCs, a los efectos biológicos de los AHCs 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 AHCs que contienen etinilestradiol. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intrabdominales que pusieron en peligro la vida de la paciente. Por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando, en una mujer que toma AHCs, se presentan dolor grave en la parte superior del abdomen, aumento del tamaño del hígado o signos de hemorragia intrabdominal. *Hepatitis C.* Durante los ensayos clínicos con pacientes tratadas por infecciones causadas por el virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se observaron elevaciones de transaminasas (ALT) superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN), significativamente más frecuentes en mujeres que tomaban medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHCs. Las mujeres que toman medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol tuvieron una tasa de aumento de la ALT similar a la de aquellas mujeres que no tomaron estrógenos; sin embargo, debido al número limitado de las mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda proceder con precaución con la administración conjunta con la pauta terapéutica combinada de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina. Ver también sección 4.5. *Otras condiciones.* El componente progestágeno en Drovelis, drospirenona, es un antagonista de la aldosterona con propiedades ahorradoras de potasio. En la mayoría de los casos, no se esperarán aumentos de los niveles de potasio. No obstante, en un estudio clínico con drospirenona, en algunos pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio, los niveles séricos de potasio aumentaron ligeramente, pero no de forma significativa, durante la toma de 3 mg de drospirenona durante 14 días. Por lo tanto, se recomienda comprobar los niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento con Drovelis en pacientes con insuficiencia renal y unos niveles séricos de potasio antes del tratamiento en el rango superior del intervalo de referencia, y especialmente durante el uso concomitante de medicamentos ahorradores de potasio. Ver también sección 4.5. Las mujeres con hipertrigliceridemia o con antecedentes familiares de padecerla pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando toman AHCs. Aunque se han notificado leves incrementos de la presión arterial en muchas mujeres que toman AHCs, los aumentos clínicamente significativos son raros. No se ha establecido una relación entre el uso de AHC y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de un AHC se desarrolla una hipertensión clínicamente

significativa sostenida, el médico, como precaución, debe suspender el uso del AHC y tratar la hipertensión. Si se considera que es adecuado, el uso de AHCs se puede reanudar cuando se alcancen valores normotensos con el tratamiento antihipertensivo. Se ha notificado que las siguientes patologías pueden aparecer o agravarse tanto con el embarazo como con el uso de AHCs; sin embargo, la evidencia de que exista una relación con la utilización de AHCs no es concluyente: ictericia y/o prurito asociado a colestasis, formación de cálculos biliares, porfiria, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, corea de Sydenham, herpes gestacional, pérdida auditiva debida a otosclerosis. En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema. Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden hacer necesario suspender el uso de AHCs hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica que se haya producido por primera vez durante el embarazo o con el uso previo de esteroides sexuales hace necesario interrumpir la administración de AHCs. Aunque los AHCs pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y sobre la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia que demuestre la necesidad de modificar la pauta terapéutica en las mujeres diabéticas que usan AHCs a dosis bajas (que contienen <50 µg de etinilestradiol). Sin embargo, se debe observar meticulosamente a las mujeres diabéticas mientras toman un AHC, especialmente durante los primeros meses de uso. Se ha informado del empeoramiento de la depresión endógena, la epilepsia, la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa durante la utilización de AHCs. 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. En ocasiones, puede producirse cloasma, especialmente en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición a la radiación solar o ultravioleta mientras toman AHCs. Exploración/consulta médica. Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Drovelis se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Drovelis en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse 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 el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual. Disminución de la eficacia. La eficacia de los AHCs puede verse reducida en caso de que se olvide tomar los comprimidos (ver sección 4.2), trastornos gastrointestinales durante la toma de los comprimidos rosas activos (ver sección 4.2) o con el uso concomitante de medicamentos (ver sección 4.5). Control del ciclo. Con todos los AHC pueden producirse sangrados irregulares (manchado o sangrado), 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 Drovelis y sufrieron un manchado o sangrado irregular varió entre el 14 y el 20 %. La mayoría de estos episodios solo dieron lugar a manchado. Si las irregularidades en los sangrados persisten o se producen después de ciclos previos regulares, se deben considerar causas no hormonales y están indicadas las medidas adecuadas de diagnóstico para excluir un tumor maligno o un embarazo. Entre estas medidas se puede considerar el legrado. En un pequeño porcentaje de mujeres (6-8 %), puede que el sangrado por privación no se produzca durante la fase de comprimidos de placebo. Si no hay sangrado por privación y Drovelis se ha tomado según las instrucciones que se dan en la sección 4.2, es poco probable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, debe descartarse un embarazo antes de continuar con el uso de Drovelis, si Drovelis no se ha tomado siguiendo las instrucciones o si hay dos faltas consecutivas de sangrado por privación. Análisis de laboratorio. El uso de anticonceptivos esteroides puede influir en los resultados de algunas pruebas de laboratorio, incluyendo parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, así como los niveles plasmáticos de proteínas (transportadoras), por ejemplo, la globulina transportadora de corticoesteroides (GFC) y fracciones lípido/lipoproteína, los parámetros del metabolismo de carbohidratos y los parámetros de coagulación y fibrinólisis. En general, los cambios se mantienen dentro de los límites normales del laboratorio. La drospirenona provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona plasmática inducido por su leve actividad antimineralocorticoide. Excipientes. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Nota: se debe consultar la ficha técnica de los medicamentos concomitantes para identificar las posibles interacciones. Interacciones farmacocinéticas. Efectos de otros medicamentos sobre Drovelis. Pueden aparecer interacciones con

medicamentos inductores de enzimas microsomales. Esto puede producir un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y puede dar lugar a sangrado intermenstrual y/o pérdida de la eficacia anticonceptiva. - *Manejo*. La inducción enzimática se puede producir después de algunos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa normalmente en unas semanas. Tras la interrupción del tratamiento, la inducción enzimática puede prolongarse hasta 4 semanas. - *Tratamiento de corta duración*. Las mujeres en tratamiento con medicamentos inductores de enzimas hepáticas deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además del AHC. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tratamiento con el medicamento concomitante y durante 28 días después de su interrupción. Si el tratamiento con alguno de estos medicamentos se prolonga más allá del final de los comprimidos rosas activos del envase del AHC, los comprimidos blancos de placebo deben desecharse y se debe iniciar siguiente blíster del AHC de inmediato. - *Tratamiento de larga duración*. En las mujeres que reciben tratamiento de larga duración con medicamentos inductores de enzimas hepáticas, se recomienda utilizar otro método anticonceptivo no hormonal fiable. Las siguientes interacciones se han notificado en la literatura médica. *Medicamentos que aumentan el aclaramiento de los AHC (inducción enzimática)*, por ejemplo: barbitúricos, bosentán, carbamazepina, fenitoína, primidona, rifampicina y medicamentos para el VIH (p. ej., ritonavir, nevirapina y efavirenz) y posiblemente también felbamato, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramato y productos a base de hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). *Medicamentos con efectos variables sobre el aclaramiento de los AHC*: Muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, incluyendo combinaciones con inhibidores de VHC, pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de estrógenos y progestágenos, cuando se administran concomitantemente con los AHCs. Estos cambios puede ser clínicamente significativos en algunos casos. Por lo tanto, se debe consultar la ficha técnica de la medicación concomitante para el VIH/VHC para identificar las posibles interacciones y cualquier recomendación relacionada. En caso de duda, las mujeres en tratamiento con inhibidores de la proteasa o inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos deben usar un método anticonceptivo de barrera adicional. *Medicamentos que reducen el aclaramiento de los AHC (inhibidores enzimáticos)*: La relevancia clínica de las posibles interacciones con los inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de estrógenos o progestágenos, o ambas. - *Posibles interacciones con drospirenona*. En un estudio de dosis múltiples con una combinación de drospirenona (3 mg/día) / etinilestradiol (0,02 mg/día), la administración concomitante del inhibidor potente del CYP3A4 ketoconazol durante 10 días aumentó el área bajo la curva durante un periodo de 24 horas (AUC(0-24 h)) de drospirenona (y etinilestradiol) en 2,7 veces (y 1,4 veces, respectivamente). - *Posibles interacciones con estetrol*. Estetrol es glucuronizado predominantemente por la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 2B7 (ver sección 5.2 “Propiedades farmacocinéticas”). No se observó ninguna interacción clínicamente relevante con estetrol y el inhibidor potente de la UGT ácido valproico. *Efectos de Drovelis sobre otros medicamentos*. Los anticonceptivos orales pueden afectar al metabolismo de otros principios activos. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden aumentar (p. ej., ciclosporina) o disminuir (p. ej., lamotrigina). En base a los estudios de inhibición *in vitro* y los estudios de interacción *in vivo* en las voluntarias que toman omeprazol, simvastatina y midazolam como sustrato marcador, una interacción de la drospirenona a dosis de 3 mg con el metabolismo de otros principios activos es poco probable. En base a los estudios de inhibición *in vitro*, una interacción del estetrol contenido en Drovelis con el metabolismo de otros principios activos es poco probable. Interacciones farmacodinámicas. El uso concomitante con los medicamentos para el VHC que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina, puede aumentar el riesgo de elevaciones de la ALT en las mujeres que toman medicamentos que contienen etinilestradiol como los AHC (ver sección 4.4). Las mujeres con medicamentos que contienen estrógenos distintos de etinilestradiol tuvieron una tasa de aumento de la ALT similares a las de no recibir ningún estrógeno; sin embargo, debido al número limitado de las mujeres que toman estos otros estrógenos, se recomienda proceder con precaución con la administración conjunta con la pauta terapéutica de combinación de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina. En pacientes sin insuficiencia renal, el uso concomitante de drospirenona e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no mostró un efecto significativo sobre los niveles séricos de potasio. Sin embargo, no se ha estudiado el uso concomitante de Drovelis con antagonistas de la aldosterona o diuréticos ahorradores de potasio. En este caso, deben analizarse los niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento. Ver también sección 4.4. Población pediátrica. Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. Drovelis no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo mientras se toma Drovelis, se debe interrumpir su administración. Los datos relativos al uso de Drovelis en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Basándose en la experiencia en animales, los efectos nocivos debidos a la acción hormonal de los principios activos no se pueden descartar. Se debe tener en cuenta el mayor riesgo de TEV durante el período posparto cuando se reinicia la administración de Drovelis (ver secciones 4.2 y 4.4). Lactancia. Pequeñas cantidades de los anticonceptivos esteroideos o de sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna y pueden

afectar al lactante. La lactancia materna se puede afectar por los AHC, 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 AHCs hasta que la madre en periodo de lactancia haya dejado de amamantar completamente al niño, y se debe proponer un método anticonceptivo alternativo a las mujeres que desean dar lactancia materna. **Fertilidad.** Drovelis está indicado para la anticoncepción oral. 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 Drovelis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia con Drovelis son metrorragia (4,3 %), cefalea (3,2 %), acné (3,2 %), hemorragia vaginal (2,7 %) y dismenorrea (2,4 %). **Tabla de reacciones adversas.** Las reacciones adversas que se han identificado se enumeran a continuación (ver tabla 3). Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos de MedDRA y se clasifican en grupos de frecuencia utilizando la siguiente convención: frecuentes ($\geq 1/100$ a $1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $1/1.000$). **Frecuentes.** *Trastornos psiquiátricos:* trastornos y alteraciones del estado de ánimo (incluyendo labilidad afectiva, ira, estado de euforia, irritabilidad, estado de ánimo alterado y cambios de humor), trastornos de la libido. *Trastornos del sistema nervioso:* cefalea. *Trastornos gastrointestinales:* dolor abdominal, náuseas. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* acné. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* dolor de mama, metrorragia, hemorragia vaginal, dismenorrea, menorragia. *Exploraciones complementarias:* fluctuaciones de peso. **Poco frecuentes.** *Infecciones e infestaciones:* infecciones fúngicas, infecciones vaginales, infecciones urinarias. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* trastorno del apetito. *Trastornos psiquiátricos:* depresión (incluyendo estado de ánimo depresivo, síntomas depresivos, ganas de llorar y depresión), trastorno de ansiedad (incluyendo agitación, ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada y ataque de pánico), insomnio, trastorno emocional (incluyendo trastorno emocional, angustia emocional y llanto), estrés. *Trastornos del sistema nervioso:* migraña, mareo, parestesia, somnolencia. *Trastornos vasculares:* sofocos. *Trastornos gastrointestinales:* distensión abdominal, vómitos, diarrea. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* alopecia, hiperhidrosis (incluyendo sudoración nocturna, hiperhidrosis y el sudor frío) trastornos de la piel (incluyendo sequedad de la piel, erupción cutánea e hinchazón de la piel). *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* dolor de espalda. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* sangrado por privación anormal (incluyendo metrorragia de privación anormal, amenorrea, trastornos menstruales, menstruación irregular, oligomenorrea y polimenorrea), hinchazón de las mamas, trastorno vulvovaginal (incluyendo olor vaginal, molestias vulvovaginales, sequedad vulvovaginal, dolor vulvovaginal, prurito vulvovaginal y sensación de ardor vulvovaginal), secreción vaginal, síndrome premenstrual, masa en la mama (incluyendo masa en la mama y enfermedad de la mama fibroquística), espasmo uterino, hemorragia uterina, menometrorragia, dispareunia. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* fatiga, edema, dolor torácico, sensación anormal. *Exploraciones complementarias:* aumento de enzimas hepáticas, lípidos anómalos. **Raras.** *Infecciones e infestaciones:* mastitis. *Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos):* fibroadenoma de mama. *Trastornos del sistema inmunológico:* hipersensibilidad. *Trastornos del metabolismo y de la nutrición:* hiperpotasemia, retención de líquidos. *Trastornos psiquiátricos:* nerviosismo. *Trastornos del sistema nervioso:* amnesia. *Trastornos oculares:* alteración visual, visión borrosa, ojo seco. *Trastornos del oído y del laberinto:* vértigo. *Trastornos vasculares:* hipertensión, trombosis venosa, tromboflebitis, hipotensión, venas varicosas. *Trastornos gastrointestinales:* enfermedad por reflujo gastroesofágico, colitis, trastornos de la motilidad gastrointestinal, estreñimiento, dispepsia, flatulencia, sequedad de boca, hinchazón de los labios. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* dermatitis (incluyendo dermatitis y eccema), trastorno de la pigmentación (incluyendo cloasma e hiperpigmentación de la piel), hirsutismo, seborrea, prurito, hinchazón de la cara, urticaria, coloración de la piel. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* espasmos musculares, molestias en las extremidades, inflamación articular, dolor en las extremidades. *Trastornos renales y urinarios:* espasmo vesical, olor de la orina anómalo. *Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales:* embarazo ectópico. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* quiste de ovario, trastorno de la lactancia, trastorno del endometrio, hemorragia uterina disfuncional, dolor pélvico, trastorno del pezón, decoloración de la mama, hemorragia coital. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* malestar general (incluyendo malestar general y deterioro del estado funcional), dolor, hipertermia. *Exploraciones complementarias:* presión arterial aumentada, prueba de función renal anormal, aumento del potasio en sangre, aumento de la glucemia, hemoglobina reducida, disminución de la ferritina sérica, sangre en la orina. **Descripción de reacciones adversas seleccionadas.** Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, ictus, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4. Los siguientes acontecimientos adversos graves se han notificado en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan en la sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo: - Trastornos tromboembólicos venosos; - Trastornos tromboembólicos arteriales; - Hipertensión; - Tumores hepáticos; - Aparición o empeoramiento de afecciones para las que la asociación con el uso de AHC no es concluyente: Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, epilepsia, mioma uterino, porfiria, lupus eritematoso sistémico, herpes

gestacional, corea de Sydenham, síndrome hemolítico urémico, ictericia colestásica; - Cloasma; - Los trastornos agudos o crónicos de la función hepática pueden precisar la suspensión del uso de AHC hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. - En mujeres con angioedema hereditario, los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema. La frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama aumenta de forma muy leve entre las usuarias de AHC. Como el cáncer de mama es raro en las mujeres menores de 40 años, este aumento es bajo, en relación con el riesgo total de cáncer de mama. Se desconoce si la causa es el uso de AHC. Para más información, ver secciones 4.3 y 4.4. **Interacciones.** Las interacciones entre los anticonceptivos orales y otros medicamentos (inductores enzimáticos) pueden causar sangrado intermenstrual y/o el fracaso del anticonceptivo (ver sección 4.5). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis.** Aún no ha habido ninguna experiencia de sobredosis con Drovelis. En base a la experiencia general con anticonceptivos orales combinados, los síntomas que pueden producirse en caso de tomar una sobredosis de comprimidos rosas activos son náuseas, vómitos y sangrado por privación. El sangrado por privación puede ocurrir incluso en chicas antes de la menarquia, si accidentalmente toman el medicamento. No hay antidotos y el tratamiento posterior debe ser sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** **Comprimidos recubiertos con película rosas activos.** *Núcleo del comprimido:* lactosa monohidrato, glicolato sódico de almidón, almidón de maíz, povidona K30, estearato de magnesio (E470b). *Recubrimiento del comprimido:* hipromelosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), talco (E553b), aceite de semilla de algodón hidrogenado, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172). **Comprimidos recubiertos con película blancos de placebo.** *Núcleo del comprimido:* lactosa monohidrato, almidón de maíz, estearato de magnesio (E470b). *Recubrimiento del comprimido:* hipromelosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), talco (E553b), aceite de semilla de algodón hidrogenado, dióxido de titanio (E171). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 4 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Blíster de PVC/aluminio transparente que contiene 28 comprimidos recubiertos con película (24 comprimidos rosas activos y 4 comprimidos blancos de placebo) en un envase con un estuche de conservación y 1, 3, 6 o 13 etiquetas autoadhesivas con los días de la semana. Tamaños de los envases: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) y 364 (13 × 28) comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Los productos que contienen drospirenona pueden suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hungría. **REPRESENTANTE LOCAL.** Gedeon Richter Ibérica S.A., Sabino de Arana 28, 4º 2ª, 08028 - Barcelona. Tel.: +34 93 203 43 00. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/21/1547/001. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Mayo de 2021. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** -- **11. PRESENTACIÓN, DOSIFICACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA.** Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimidos recubiertos con película [CN: 731440] **12. PRECIO/CONDICIONES PRESTACIÓN FARMACÉUTICA SNS.** No incluido en la prestación farmacéutica del SNS. PVPiva: 14,05€. **13. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento sujeto a prescripción médica. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Referencias: 1. Ficha técnica HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas. 2. Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021; 13 (2): 84-97. 3 Meryem A, Koc EM, Soyoz M, et al. Relationship between Postmenopausal Vitamin D Level, Menopausal Symptoms and Sexual Functions. J Coll Physicians Surg Pak. 2019; 29(9):823-827.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA. Cada cápsula blanda contiene 0,266 mg de calcifediol monohidrato. Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula blanda contiene 5 mg de etanol, 22 mg de sorbitol (E-420) y 1 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula de gelatina blanda de color naranja, ovalada, de 15 mm por 9 mm, que contiene un líquido claro, de baja viscosidad y libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas. Tratamiento de la deficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D < 25 nmol/l) en adultos. Prevención de la deficiencia de vitamina D en adultos con riesgos identificados, tales como pacientes con síndrome de malabsorción, enfermedad renal crónica-enfermedad mineral ósea (ERC-EMO) u otros riesgos identificados. Como adyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de deficiencia de vitamina D. **4.2. Posología y forma de administración. Posología.** El tratamiento de la deficiencia de vitamina D y la prevención de la deficiencia de vitamina D en pacientes con riesgos identificados: una cápsula una vez al mes. Como coadyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis: una cápsula una vez al mes. En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis más altas tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia. En esos casos, la dosis máxima administrada no debe exceder de una cápsula por semana. Una vez que los niveles séricos de 25(OH)D se establecen dentro del rango deseado, se deberá interrumpir el tratamiento o reducir la frecuencia de administración. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no es para uso diario. La dosis, frecuencia y duración del tratamiento deberán ser determinadas por el prescriptor, teniendo en cuenta los niveles séricos de 25(OH)D, el tipo y condiciones del paciente y otras comorbilidades como la obesidad, el síndrome de malabsorción o el tratamiento con corticosteroides. Hidroferol 0,266 mg capsula blanda se recomienda cuando se prefiere una administración espaciada en el tiempo. Deben vigilarse las concentraciones séricas de 25(OH)D, generalmente al cabo de 3 o 4 meses desde el inicio del tratamiento. La potencia de este medicamento a veces se expresa en unidades internacionales. Estas unidades no son intercambiables con las unidades utilizadas para expresar la potencia de los medicamentos con colecalciferol (vitamina D) (ver sección 4.4).

• Pacientes con insuficiencia renal. El uso de Hidroferol en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de un control periódico del calcio y el fósforo séricos, y de la prevención de hipercalemia (ver sección 4.4). • Pacientes de edad avanzada. No se han observado diferencias generales de seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los adultos jóvenes. • Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hidroferol en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Vía oral. **4.3. Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalemia (calcemia > 2,6 mmol/L) o hipercalcemia. - Litiasis cálcica. -Hipervitaminosis D. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Hipercalemia e hiperosfosfatemia.** 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 deberán monitorizar en suero, además del 25(OH)D: el calcio, el fósforo y la fosfatasa alcalina, así como el calcio y fósforo urinarios en 24 horas. Una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberán realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25(OH)D y de calcio. **Insuficiencia renal.** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de un control periódico de calcio y fósforo plasmáticos, y de la prevención de la hipercalemia. La transformación a calcitriol tiene lugar en el riñón por lo que, en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/min), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. **Insuficiencia cardíaca.** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. **Hipoparatiroidismo.** La 1-alfa-hidroxilasa se activa por la paratohormona. Como consecuencia, en caso de insuficiencia paratiroidica, puede disminuir la actividad del calcifediol. **Cálculos renales.** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D aumenta la absorción del calcio y puede agravar el cuadro. En estos pacientes se deben administrar suplementos de vitamina D solo si los beneficios superan a los riesgos. **Inmovilización prolongada.** En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria la reducción de la dosis para evitar hipercalemia. **Sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas.** Debe emplearse con precaución dado que estas patologías conducen a una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D, así como al aumento del 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. **Interferencias con pruebas analíticas.** El calcifediol puede interferir con la determinación del colesterol (método de Zlatkis-Zak), dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene 5 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula blanda. Esta cantidad en cada cápsula es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá efectos notables. Este medicamento contiene 22 mg de sorbitol en cada cápsula blanda. Este medicamento contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110) que puede producir reacciones alérgicas. Las unidades internacionales (UI) no deben usarse para determinar la dosis de calcifediol ya que esto podría dar lugar a una sobredosis. En su lugar, se debe seguir la recomendación posológica de la sección 4.2. **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. Por esta razón, generalmente se recomienda la monitorización de los niveles de 25-OH-D séricos cuando se administra calcifediol con antiépilépticos inductores del CYP3A4 para considerar la suplementación. - **Glucósidos cardíacos:** el calcifediol puede producir una hipercalemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. -Fármacos que 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 hipercalemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del analógico 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: algunos estudios muestran una posible inhibición de la acción antianginosa, debido al antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalemia. - **Suplementos de calcio:** debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse este medicamento durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalemia en el lactante. Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia. **Fertilidad.** No hay datos sobre el efecto del calcifediol en la fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de calcifediol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Las frecuencias se asignan de la siguiente manera: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 < 1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 < 1/100); raros (≥1/10.000 < 1/1.000); muy raros (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los efectos adversos relacionados con la vitamina D están asociados al aumento de los niveles de calcio cuando se produce una ingesta excesiva de vitamina D, es decir, asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas debidas al aumento de los niveles de calcio pueden aparecer de forma precoz o tardía (ver sección 4.9 sobredosis). **Sistema inmune.** Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/hinchazón local y eritema). **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): hipercalemia e hipercalcemia. **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 periodos de tiempo puede producir hipercalemia, hipercalcemia, hiperosfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotensión (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalemia están: irrorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipotermia, 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 3 mmol/l, 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 375 nmol/l pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalemia derivada de la administración de calcifediol durante un periodo prolongado de tiempo, persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Código ATC: A11C06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol). La vitamina D3 se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D3 debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-dihidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-dihidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato. Existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-dihidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: -Intestino: la vitamina D estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. -Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. -Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. -Glándulas paratiroides: la vitamina Dinhibe la secreción de hormona paratiroidea. **Eficacia clínica y seguridad.** La eficacia y seguridad de calcifediol monohidrato 0,266 mg cápsulas blandas se ha evaluado en un estudio aleatorio y doble ciego en mujeres posmenopáusicas con niveles séricos de 25(OH)D < 50 nmol/l). 303 sujetos fueron aleatorizados, de los cuales 298 constituyeron la población por intención de tratar. Las pacientes fueron tratadas con calcifediol monohidrato 0,266 mg/mes (N=200) o colecalciferol (N=98) a una dosis de 625 microgramos/mes (25.000 UI). En el grupo de calcifediol 98 pacientes recibieron el tratamiento durante 4 meses; el resto de pacientes (N=102) y el grupo de colecalciferol recibieron el tratamiento durante 12 meses. Después de 1 mes, el 13,5% de las pacientes tratadas con calcifediol monohidrato alcanzaron niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) y después de 4 meses, este porcentaje aumentó a un 35%. Los niveles más altos de 25(OH)D con calcifediol monohidrato se alcanzaron después de 4 meses de tratamiento, indicando que no existe un efecto acumulativo. La siguiente tabla muestra el aumento de las concentraciones de 25(OH)D (en ng/ml) desde el inicio del tratamiento, como valores medios (SD):

	Calcifediol 0, 266 mg	Colecalciferol 625 µg
Inicio	12.8 (3.9)	13.2 (3.7)
<i>Aumentos desde el inicio:</i>		
Mes 1	9.7 (6.7)	5.1 (3.5)
Mes 4	14. 9 (8.1)	9.9 (5.7)
Mes 12	11.4 (7.4)	9.2 (6.1)

*los resultados se muestran como la media (SD).

5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción. El calcifediol se absorbe bien a nivel intestinal. Por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75 - 80%. A través de la administración oral de calcifediol, la concentración sérica máxima de 25(OH)-colecalciferol se alcanza a las 4 horas aproximadamente. **Distribución.** El calcifediol circula por la sangre unido a una α -globulina específica (DBP). Se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. El almacenamiento en el tejido adiposo es inferior al de vitamina D debido a su escasa solubilidad lipídica. **Metabolismo o Biotransformación.** La formación de calcitriol a partir del calcifediol está catalizada por la enzima 1-alfa-hidroxilasa, CYP27B1, situada en el riñón y todos los tejidos que responden a la vitamina D. El CYP24A1, localizado en estos tejidos cataboliza tanto el calcifediol como el calcitriol hasta convertirlos en metabolitos inactivos. **Eliminación.** El calcifediol tiene una vida media aproximada de 18 a 21 días y se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerol. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 4 años. **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. Los blísters se presentan empaquetados en una caja de cartón. **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) España. **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. Fecha de la última renovación: 5 agosto 2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/> **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase de 10 cápsulas:12,61 € (PVP); 13,11 € (PVP IVA); envase 5 cápsulas:6,30 € (PVP); 6,56 € (PVP IVA).