REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Enero - Febrero 2020

Año MMXX

768

## ARTÍCULO ORIGINAL

Prasterona intravaginal, intracrinologia y androgenos vulvo-vaginales
*Palacios S*

Importancia de la Vitamina D en la población gestante española
*Marcos Fernández M, Calvo González P, Segura Menendez M*

Cáncer de mama y osteoporosis. Caso clínico y revisión de la literatura
*Baquedano L, Rubio P, Villalobos F, Vicente, Espiau A, Aguirre E*

## REVISIÓN

La anemia ferropénica: un problema mundial infravalorado e infradiagnosticado con fácil tratamiento, especialmente en mujeres
*Santamaría A, Losa F*

## CASO CLÍNICO

Vulvitis de celulas plasmáticas (vulvitis de zoon)
*López-Olmos J, Navarro P*

## RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (S.E.G.O.) A 6 DE MARZO DE 2020

Recomendaciones para la prevención de la infección y el control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en la paciente obstétrica

## TRIBUNA HUMANÍSTICA

Notre Dame y sus hospitales
*Bajo Arenas, JM*

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida
*Cruz y Hermida, J*

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

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

**CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:**
Ignacio Zapardiel.
Unidad Ginecologia Oncologica.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo Castellana 261.
28046. Madrid.

**Correl electrónico:**
mpazle@tokoginecologiapractica.com

**Periodicidad:**
6 números al año

**Disponible en Internet:**
www.tokoginepractica.com

**EDICIÓN PUBLICIDAD**
91 639 59 65

**SUSCRIPCIONES**
91 639 59 65

**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€ |

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

**ISSNO:** 0040-8867

**DEPÓSITO LEGAL:** M. 3.873-1958

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

**DIRECTOR HONORÍFICO**
Cruz y Hermida, J

**DIRECTOR**
Bajo Arenas, J.M

**DIRECTOR CIENTÍFICO**
Huertas Fernández, M.A

**EDITORES**
Palacios Gil-Antuñano, S
Zapardiel Gutiérrez, I
Mendoza, N

**SECRETARIOS DE REDACCIÓN**
Escribano Tórtola, J.J

**COMITE CIENTÍFICO**

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Balagueró Lladó, L.
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Calleja, J.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Comino Delgado, R.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Cuadros López, J.L.
Díaz Recasens, J.
Ezcurdia Gurpegui, M.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Florido Navío, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la
García Hernández, J. A.
González González, A.
Hernández Aguado, J.J.
Jurado López, A.R
Lailla Vicens, J. M.
Lazon Lacruz, R.
López García,G.
Manzanera Bueno, G.
Marcos, M.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Montoya Videsa, L.
Novo Domínguez, A.
Pérez - López, F. R.
Pérez-Medina, T.
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zamarriego Crespo, J.

# SUMARIO

**AÑO** MMXX ♦ **ENERO - FEBRERO 2020** ♦ **NÚMERO 768**


## ARTÍCULO ORIGINAL

Prasterona intravaginal, intracrinologia y androgenos vulvo-vaginales
*Palacios S* ..... 6

Importancia de la Vitamina D en la población gestante española
*Marcos Fernández M, Calvo González P, Segura Menendez M* ..... 14

Cáncer de mama y osteoporosis. Caso clínico y revisión de la literatura
*Baquedano L, Rubio P, Villalobos F, Vicente, Espiau A, Aguirre E* ..... 21

## REVISIÓN

La anemia ferropénica: un problema mundial infravalorado e infradiagnosticado con fácil tratamiento, especialmente en mujeres
*Santamaría A, Losa F* ..... 30

## CASO CLÍNICO

Vulvitis de celulas plasmáticas (vulvitis de zoon)
*López-Olmos J, Navarro P* ..... 37

## RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (S.E.G.O.) A 6 DE MARZO DE 2020

Recomendaciones para la prevención de la infección y el control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en la paciente obstétrica ..... 40

## TRIBUNA HUMANÍSTICA

Notre Dame y sus hospitales
*Bajo Arenas, JM* ..... 50

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida
*Cruz y Hermida, J* ..... 54

# CONTENTS

MMXX **YEARS ♦ JANUARY-FEBRUARY 2020 ♦ NUMBER 768**


## ORIGINAL ARTICLES

Intravaginal Prasterone, intracrinology and vulvo-vaginal androgens
*Palacios S* ..... 6

Importance of the vitamin D in the Spanish pregnant population
*Marcos Fernández M, Calvo González P, Segura Menendez M* ..... 14

Breast cancer and osteoporosis. Case report and review
*Baquedano L, Rubio P, Villalobos F, Vicente, Espiau A, Aguirre E* ..... 21

## REVISIÓN

Iron deficiency anemia: an undervalued and underdiagnosed global problem with easy treatment, especially in women
*Santamaría A, Losa F* ..... 30

## CASE REPORT

Plasma cell vulvitis (zoon´s vulvitis)
*López-Olmos J, Navarro P* ..... 37

## RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (S.E.G.O.) A 6 DE MARZO DE 2020

Recomendaciones para la prevención de la infección y el control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en la paciente obstétrica ..... 40

## TRIBUNA HUMANÍSTICA

Notre dame and hospitals
*Bajo Arenas, JM* ..... 50

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida
*Cruz y Hermida, J* ..... 54

## Artículo Original

# Prasterona intravaginal, intracrinología y andrógenos vulvo-vaginales

## Intravaginal Prasterone, intracrinology and vulvo-vaginal androgens

**Palacios S**

*Director del Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer. Madrid. España*

## ABSTRACT

**Introducción**. La prasterona intravaginal es una prohormona que se convierte en estrógenos y andrógenos a nivel de la mucosa vaginal y posteriormente tiene la capacidad de metabolizar ambas hormonas "in situ".

**Objetivos**. Conocer el mecanismo de acción intracrinológico de la prasterona intravaginal, así como el papel que podría representar el reemplazo androgénico vulvovaginal.

**Métodos**. Revisión sistemática de la literatura utilizando los datos de PubMed sobre intracrinología, receptores androgénicos (RA) y andrógenos en vulva, labios mayores y menores, vestíbulo, clítoris y vagina.

**Resultados** La intracrinología de la prasterona intravaginal nos señala la importancia de la actividad enzimática específica de cada tejido. La mucosa vaginal tiene la capacidad intracrinológica de convertir la dehidroepiandrosterona (DHEA) en estradiol y testosterona, al ser sus células capaces de producir las enzimas: hidroxi-deshidrogenasas, 5alfa-reductasas y aromatasas. Además las células vaginales expresan apropiadamente las enzimas para su metabolismo y, por ello, la excreción es de metabolitos inactivos.

La cantidad de receptores estrogénicos (RE) y receptores androgénicos (RA) encontrados en la vulva y vaginal, señalan que tan importantes son unos como otros. Sin embargo, mientras que la cantidad de receptores estrogénicos parece mayor en la vagina, la cantidad de receptores androgénicos es mayor en vestíbulo, labios menores y mayores.

**Conclusión**. La demostración de los RA en todas las diferentes áreas vulvovaginales hacen pensar que, tanto los estrógenos como los andrógenos, son necesarios para mantener la fisiología y morfología del tejido vulvovaginal.

**Palabras clave**. Atrofia vulvovaginal, Prasterona intravaginal, Intracrinología, Receptores androgénicos.

CORRESPONDENCIA:

**Santiago Palacios**
*Director del Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer.*
*Madrid. España*

## INTRODUCCIÓN

El aparato genitourinario de la mujer menopaúsica sufre unos cambios estructurales bien conocidos (1). Estos van desde alteraciones en la cantidad y calidad del colágeno y elastina, a la disminución del epitelio, y alteraciones del trofismo muscular y flujo sanguíneo. Todo esto produce regresión de los labios mayores y menores y retracción del introito y vagina. Estas alteraciones están englobadas dentro del concepto de atrofia vulvovaginal (1).

La atrofia vulvovaginal (AVV) es una consecuencia de la deprivación de estrógenos y andrógenos durante la menopausia (2) y es una alteración progresiva con una alta prevalencia (> 50%) en mujeres posmenopáusicas

(3). Los síntomas clínicos más frecuentes asociados a la AVV son sequedad vaginal y dispareunia, pudiendo existir, además, irritación, ardor y sangrados por daño epitelial (1,2). Como consecuencia se puede tener una pérdida importante de calidad de vida (1-3).

Hasta hace poco tiempo se pensaba que todas estas alteraciones eran dependientes de la bajada de estrógenos en la menopausia. Pero hoy sabemos que también depende de la bajada de los andrógenos y, por lo tanto, de la bajada de la dehidroepiandrosterona (DHEA) (4, 5).

La DHEA es una prohormona endógena inactiva, secretada fundamentalmente por las glándulas suprarrenales (zona reticularis), y su importancia estriba en que es precursora de estrógenos y andrógenos (6,7). La DHEA disminuye mucho con la edad, considerándose uno de los motivos del envejecimiento; de hecho, en la menopausia, los niveles se han reducido ya hasta un 50% y continúa reduciéndose a lo largo de la vida, llegando al final de la vida a ser la reducción mayor del 75%. A pesar de ello, después de la menopausia, la DHEA es la única fuente de estrógenos y andrógenos en la mujer, siendo por lo tanto importante su mantenimiento y/o sustitución (7,8).

La DHEA se convierte en estrógenos y andrógenos activos en los tejidos diana periféricos, entre los que se incluye la vagina, a través de un mecanismo intracrinológico. Este mecanismo mantiene la formación e inactivación de estrógenos y andrógenos intracelulares gracias a la existencia de las enzimas trasformadoras y metabólicas de los esteroides sexuales (7,8).

Existen en la actualidad diferentes opciones farmacológicas que han demostrado eficacia para la atrofia vulvovaginal (9). Sin embargo, ninguna de ellas puede restaurar los niveles decrecientes de andrógenos locales (7). Por ello, la terapia de reemplazo con prasterona intravaginal es un enfoque terapéutico eficaz, dirigido a restaurar tanto los niveles de estrógenos como de andrógenos a nivel vulvovaginal, así como a mantener la seguridad debido a su efecto intracrinológico (7).

La prasterona intravaginal es una forma sintética de DHEA, biológica y bioquímicamente idéntica a la DHEA. En la actualidad está en el mercado de los diferentes países de la UE para el tratamiento del AVV en mujeres posmenopáusicas (10).

La eficacia clínica, para el uso de prasterona 0,5% intravaginal en el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con AVV, se ha constatado en cinco estudios clínicos que han sido desarrollados en EE.UU. y Canadá (11-15). Además, recientemente se ha publicado un análisis en los que se ha integrado tres de estos estudios (16).

Estos cinco estudios son estudios doble ciego controlados con placebo. Las variables analizadas incluyeron la valoración del índice de maduración vaginal con el porcentaje de células parabasales y superficiales, pH vaginal y la valoración subjetiva de los dos síntomas más relacionados con la AVV (sequedad vaginal y dispareunia). Para la valoración subjetiva de la gravedad de los síntomas de la AVV se empleó el Vaginal Atrophy Symptoms Questionnaire, que consiste en una escala de 0 a 3 puntos (ninguno, leve, moderado, grave) (11-15). También se realizó una valoración de los cambios vaginales (Índice de Salud Vaginal) que incluía: grosor de la superficie epitelial e integridad epitelial y color vaginal (13,15). En todos los estudios de fase III, prasterona intravaginal en dosis de 0,5% (60 mg) diarios demostró ser superior a placebo en el aumento de células superficiales, disminución de células basales, disminución del pH vaginal y mejoría tanto de la sequedad vaginal como de la dispareunia. Además ejerce un claro efecto positivo sobre la función sexual, derivado posiblemente de su efecto androgénico local. Así mismo, existe un pool de todos los estudios para resumir la eficacia y seguridad de los mismos (16).

Este artículo revisa las propiedades de la prasterona intravaginal, que le hacen diferente a otras alternativas terapéuticas, basándose fundamentalmente en el efecto intracrinológico, de la DHEA y en la función de restauración de los andrógenos a nivel vulvovaginal.

## MÉTODOS

Llevamos a cabo una revisión sistemática de la literatura utilizando los datos de PubMed sobre intracrinología, receptores androgénicos (RA) y andrógenos en vulva, labios mayores y menores, vestíbulo, clítoris y vagina. Dadas las características de la revisión, también se han analizado estudios en animales y modelos animales de enfermedades humanas. No hubo filtros ni restricciones en la fecha de publicación.

## MECANISMO DE ACCIÓN INTRACRINOLÓGICO

La intracrinología es la capacidad local de trasformar una prohormona inactiva en hormonas activadas, con una actuación y metabolización interna intracelular (17). Este es el caso de la DHEA cuando se administra en forma local. La DHEA es precursora de los andrógenos y estrógenos a través de diferentes vías metabólicas. La más común implica su conversión por la actividad de las enzimas hidroxiesteroide deshidrogenasas (HSD), por lo que consideramos que la expresión de estas enzimas es un requisito previo para la producción de esteroides activos (18). De tal manera que para que pueda actuar la DHEA, necesita de una acción intracrina celular que tenga los

mecanismos capaces de generar HSD (3). La expresión de las HSD están ausente en un gran porcentaje de tejidos (por ejemplo en el endometrio), lo que sugiere que la DHEA no es un precursor directo para la producción de estrógenos y andrógenos en muchos tejidos, sólo actuará en aquellos tejidos capaces de tener una acción intracrina de producción local enzimática capaz de su conversión a hormonas activas (18,19). Por otra parte, se necesitará la existencia intracelular en la pared vaginal de 5 alfa reductasas para trasformar la androstenodiona en testosterona, como así es, y finalmente existen aromatasas, para convertir la testosterona en estradiol.

La mucosa vaginal, por lo tanto, tiene la capacidad intracrinológica de convertir la DHEA en estradiol y testosterona, al ser capaces sus células de producir HSD, 5a-reductasas y aromatasas. De esta forma se puede entender que mientras la DHEA es inactiva per se, sea activa en la vagina. Además, las células vaginales expresan apropiadamente las enzimas para el metabolismo de estrógenos y andrógenos, sin necesidad de activar receptores de membrana, y, administrada de esta forma local, sus acciones son prácticamente locales (20).

Existe, por lo tanto, un metabolismo intracelular de los estrógenos y andrógenos que hacen que la exposición sistémica a los mismos sea mínima, ya que lo que se expulsa al torrente sanguíneo son metabolitos inactivos. Así, los niveles de estrógenos y andrógenos en suero se mantuvieron dentro de los valores normales posmenopáusicos (10). La Cmáx de estradiol y testosterona el día 7 después de la administración diaria de prasterona fue de 5.04 pg / mL y 0.15 ng / mL, respectivamente, y los valores de AUC24 fueron de 96.93 pg-h / mL y 2.79 ng-h / mL (10). De hecho, el ajuste de la dosis de prasterona no es necesario debido a la edad (10).

Esta razón intracrinológica ha sido lo que ha motivado que la prasterona intravaginal no tenga ninguna advertencia médica sobre ella (black box warning) ni en EEUU, ni en Canadá.

## RECEPTORES ANDROGÉNICOS Y ANDRÓGENOS A NIVEL VULVO-VAGINAL

Las hormonas influyen en el crecimiento, desarrollo, diferenciación y sensibilidad de los genitales. Los estudios sobre las acciones de las hormonas y sus receptores sugieren que la diferenciación fenotípica femenina de los genitales externos es un proceso activo, que depende tanto de los estrógenos como de los andrógenos (21,22). Además, tanto los andrógenos como los estrógenos, son moduladores fisiológicos críticos durante el mantenimiento de la estructura y función del tejido genital (23,24).

Diferentes estudios han demostrado la presencia de receptores de estrógenos (RE) en las paredes vaginales, en los labios menores, introito, clítoris y, en menor cantidad, en los labios mayores (22, 25). Sin embargo, la mujer tiene más cantidad de andrógenos que de estrógenos tanto en la vida reproductiva como en la postmenopausia (26,27). Pero poco se sabe de la existencia de receptores androgénicos y del papel de los andrógenos a nivel del aparato genital de la mujer y en concreto de la zona vulvovaginal (28).

El receptor de andrógenos (RA), también conocido como NR3C4 (subfamilia de receptores nucleares 3, grupo C, miembro 4), es un tipo de receptor nuclear que se activa mediante la unión de cualquiera de las hormonas androgénicas, incluidas la testosterona y la dihidrotestosterona en el citoplasma y luego se trasloca al núcleo (29, 30). El receptor de andrógenos está codificado por el gen RA ubicado en el cromosoma X en Xq11-12 (31)

El mecanismo de acción principal de los receptores de andrógenos es la regulación directa de la transcripción génica. La unión de un andrógeno al receptor de andrógenos da como resultado un cambio conformacional en el receptor que, a su vez, provoca la disociación de las proteínas de choque térmico, el transporte desde el citoplasma al núcleo celular y la dimerización. El dímero del receptor de andrógenos se une a una secuencia específica de ADN conocida como elemento de respuesta al andrógeno (ERA). Varios correguladores también juegan un papel en la transcripción de RA, que influyen en sus capacidades de unión a ligando y ADN (32). La regulación ascendente o la activación de la transcripción dan como resultado una mayor síntesis de ARN mensajero, que, a su vez, es traducido por los ribosomas para producir proteínas específicas.

La señalización de andrógenos está vinculada a la proliferación celular, diferenciación, metabolismo, apoptosis y secreción de proteínas en muchos tejidos diferentes, tanto en mujeres como en hombres (28). Cuando disminuyen los andrógenos, según avanza la edad, parece que se correlaciona con una disminución de la cantidad y expresión de los RA (23). Además de la testosterona, el 5α-DHT y el estradiol regulan sus propios receptores, pero cada una de estas hormonas podría regular de forma cruzada a otro receptor (32).

Se han detectado receptores de andrógenos en todo el sistema genitourinario mediante análisis inmunohistoquímicos, transferencia de Western, unión de ligando y expresión génica, habiéndose observado en labios mayores y menores, en clítoris y vestíbulo, y

en las tres capas de la mucosa vaginal (epitelio, lamina propia y muscular) (21,22,33-37) (Figura 1).

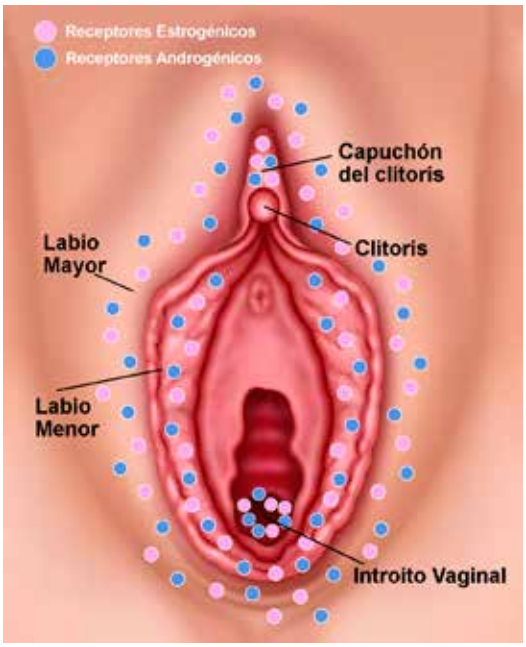



**Figura 1**

En los labios mayores, se ha encontrado inmunotinción positiva para RA y RE en la epidermis y la dermis (22). En comparación con el epitelio vaginal humano, se confirma que existe una mayor inmunotinción para RA y menor inmunotinción para RE (22).

En cuanto a RA, en el clítoris, podemos decir que ya se encuentra expresión de los mismos y comparable a la del desarrollo del pene a las 8–9 semanas de desarrollo embrionario (38). A las 12,5 semanas de gestación el clítoris humano expresa ya los RA, REα y RE β (39). El clítoris está bien establecido como un órgano sensible a los andrógenos durante el desarrollo embrionario, pero también mantiene la dependencia de los andrógenos en la edad adulta porque continúa expresando cantidades significativas de RA. Posiblemente los andrógenos juegan un papel importante en la excitación sexual, a través de su actuación sobre los RA del clítoris y los bulbos vestibulares (tejido eréctil).

Los labios menores contienen tejido eréctil constituido por un grueso tejido conectivo rico en pequeños vasos sanguíneos. Con la excitación sexual, los labios menores, debido a la congestión de sangre, se vuelven rígidos, se duplican o se triplican en grosor. Tienen una gran sensibilidad debido a la considerable cantidad de terminaciones nerviosas y receptores sensoriales. Existe abundante cantidad de RA tanto en la epidermis, sobre todo en los queratinocitos, como en la dermis de los labios menores y vestíbulo. Esta cantidad es mayor que la encontrada en vagina y se evidencia tanto en mujeres premenopáusicas como menopaúsicas (22, 40).

Los estrógenos regulan la proliferación y diferenciación celular en el epitelio de la mucosa vaginal. Esto se refleja en la abundancia de receptores de estrógenos en los compartimientos basales y suprabasales. Se han encontrado abundantes RE en las tres láminas de la mucosa vaginal (22, 41). Pero también se ha detectado la proteína de los RA en toda la vagina humana (mucosa, submucosa, estroma, músculo liso y endotelio vascular) (22,33). Hallazgos similares de inmunoreactividad de los RA positiva en el epitelio, la lámina propia, los vasos sanguíneos y la capa muscular se informaron en la vagina del mono (42). Además, las enzimas involucradas en la biosíntesis de andrógenos (hidroxiesteroide deshidrogenasas y 5α-reductasa) se expresaron en niveles altos en el epitelio escamoso estratificado de la vagina del mono y en niveles más bajos en la capa muscular y en las paredes de vasos sanguíneos (42). Todos estos datos nos hacen pensar que no solo los estrógenos, sino también los andrógenos, juegan un papel importante en el mantenimiento de la fisiología vaginal.

## CONCLUSIÓN

La intracrinología de la prasterona intravaginal nos señala la importancia de la actividad enzimática específica de cada tejido. La mucosa vaginal tiene la capacidad intracrinológica de convertir la DHEA en estradiol y testosterona, al ser sus células capaces de producir HSD, 5a-reductasas y aromatasas. Así mismo, las células vaginales expresan apropiadamente las enzimas para su metabolismo y excreción y por eso la excreción de metabolitos inactivos. Este mecanismo de acción ayuda a entender la seguridad del producto.

La cantidad de RE y RA, encontrados en la vulva y vaginal, señalan que tan importantes son unos como otros. Sin embargo, mientras que la cantidad de receptores estrogénicos parece mayor en la vagina, la cantidad de receptores androgénicos es mayor en vestíbulo, labios menores y mayores (Figura 2).

El papel de los estrógenos a nivel vulvovaginal se conoce bien, sin embargo, poco se conoce del papel de los andrógenos a nivel vulvovaginal. La gran cantidad de RA en clítoris, bulbos vestibulares, vestíbulo y labios menores y mayores, hacen pensar en el posible papel que juegan los andrógenos no solo sobre la función sexual, sino sobre el mantenimiento de la salud vaginal, incluyendo la inmunidad local y los procesos inflamatorios.

Sí me gustaría señalar que la testosterona circulante se correlaciona positivamente con la expresión de RA en la

vagina. Posiblemente, al igual que los estrógenos locales, la testosterona local pueda jugar un papel más importante en la atrofia vulvovaginal que los sistémicos.

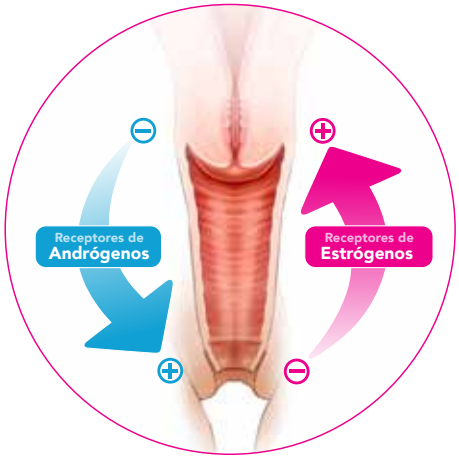



**Figura 2**

No cabe la menor duda que la demostración de los RA en todas las diferentes áreas vulvovaginales hace pensar que, tanto los estrógenos como los andrógenos, son necesarios para mantener la fisiología y morfología del tejido vulvovaginal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Palacios S.Assessing symptomatic vulvar, vaginal, and lower urinary tract atrophy.Climacteric. 2019 Aug;22(4):348-351.
2. Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? Menopause. 2017;24(4):452-61
3. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause.Climacteric. 2018 Jun;21(3):286-291
4. Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Candas B. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women Clin Endocrinol Metab. 1997 Oct;82(10):3498-505
5. Calvo E1, Luu-The V, Morissette J, Martel C, Labrie C, Bernard B, Bernerd F, Deloche C, Chaussade V, Leclaire J, Labrie F Pangenomic changes induced by DHEA in the skin of postmenopausal women. J Steroid Biochem Mol Biol. 2008 Dec;112(4-5):186-93.
6. Archer DF. Dehydroepiandrosterone intra vaginal administration for the management of postmenopausal vulvovaginal atrophy. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015; 145:139-43.
7. Labrie F, Belanger A, Pelletier G, et al. Science of intracrinology in postmenopausal women. Menopause. 2017;24(6):702-12.
8. Labrie F. Intracrinology and menopause: the science describing the cell-specific intracellular formation of estrogens and andro¬gens from DHEA and their strictly local action and inactivation in peripheral tissues. Menopause. 2019;26(2):2201.
9. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, Rees M Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide Maturitas. 2015 Nov;82(3):308-13
10. European Medicines Agency. Intrarosa: summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/. Accessed 2/02/2020.
11. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. Menopause 2009;16(5): 907-22.
12. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. Climacteric 2011;14(2):282-8.
13. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, Portman DJ, Koltun W, Cusan L, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). Menopause 2015;22(9): 950-63.
14. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Girard G, Ayotte N, Gallagher JC, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. Maturitas 2015;81(1):46-56.
15. Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. Menopause 2016;23(3):243-56.
16. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal

prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. Menopause 2017;24(11):1246-1256.
17. Palacios, S; Sánchez Borrego, R, Mendoza N, Manubens, M; Molero F; Sánchez S, González S. Prasterona (DHEA intravaginal); eficacia y seguridad en mujeres con atrofia vulvovaginal. Toko-Gin Práct. 2018¸77 (6): 382-390
18. Clark BJ1, Prough RA1, Klinge CM2 Mechanisms of Action of Dehydroepiandrosterone. Vitam Horm. 2018; 108:29-73.
19. Re RN Thirty years of intracrinology. Ochsner J. 2014 Winter;14(4):673-80.
20. Labrie F, Martel C. A low dose (6.5 mg) of intravaginal DHEA permits a strictly local action while maintaining all serum estrogens or androgens as well as their metabolites within normal values. Horm Mol Biol Clin Investig. 2017 Feb 1;29(2):39-60. doi: 10.1515/hmbci-2016-0042.
21. Onnis A, Nardelli GB, Lamaina V et al. Hormonal receptors in vul-var tissues. Eur J Gynaecol Oncol 1985; 6:125–
22. Hodgins MB, Spike RC, MacKie RM et al. An immunohistochemical study of androgen, oestrogen and progesterone receptors in the vulva and vagina. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:216–22.
23. R.E. Nappi, S. Palacios. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause Climacteric, 2014, 17. 3-9
24. D.J. Portman, M.L. Gass, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference PanelGenitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society Sex Med, 2014, 11. 2865-2872
25. Chen GD, Oliver RH, Leung BS, Lin LY, Yeh J. Estrogen receptor α and β expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. Fertil Steril 1999; 71: 1099– 102
26. Lobo RA.Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. Obstet Gynecol Surv. 2001 Jun;56(6):361-76.
27. Glaser R, Dimitrakakis C. Testosterone therapy in women: myths and misconceptions. Maturitas. 2013 Mar;74(3):230-4
28. Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, Goldstein I, Kim NN. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. Sex Med Rev. 2018 Oct;6(4):558-571.
29. Lu NZ, Wardell SE, Burnstein KL, Defranco D, Fuller PJ, Giguere V, Hochberg RB, McKay L, Renoir JM, Weigel NL, Wilson EM, McDonnell DP, Cidlowski JA . "International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors". Pharmacological Reviews. 2006 Dicember 58 (4): 782–97
30. Roy AK, Lavrovsky Y, Song CS, Chen S, Jung MH, Velu NK, Bi BY, Chatterjee B . Regulation of androgen action. Vitamins & Hormones.1999 55. pp. 309–52.
31. Trapman J, Klaassen P, Kuiper GG, van der Korput JA, Faber PW, van Rooij HC, Geurts van Kessel A, Voorhorst MM, Mulder E, Brinkmann AO . "Cloning, structure and expression of a cDNA encoding the human androgen receptor". Biochemical and Biophysical Research Communications. 1988. May 153 (1): 241–8
32. Verrijdt G, Haelens A, Claessens F. Selective DNA recognition by the androgen receptor as a mechanism for hormone-specific regulation of gene expression.Mol Genet Metab. 2003 Mar;78(3):175-85
33. Baldassarre M, Perrone AM, Giannone FA, Armillotta F, Battaglia C, Costantino A, Venturoli S, Meriggiola MC. Androgen receptor expression in the human vagina under different physiological and treatment conditions.Int J Impot Res. 2013 Jan;25(1):7-11
34. Traish AM, Kim N, Min K, Munarriz R, Goldstein I. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function.Fertil Steril. 2002 Apr;77 Suppl 4:S11-8
35. J.R. Berman, F.G. Almeida, J. Jolin, et al.Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal statusFertil Steril, (2003), 79: 925-931
36. M.A. Pessina, R.F. Hoyt Jr., I. Goldstein, et al.Differential regulation of the expression of estrogen, progesterone, and androgen receptors by sex steroid hormones in the vagina: Immunohistochemical studiesJ Sex Med, 3 (2006), pp. 804-814
37. Bertin J, Dury AY, Ouellet J, Pelletier G, Labrie F. Localization of the androgen-synthesizing enzymes, androgen receptor, and sex steroids in the vagina: possible implications for the treatment of postmenopausal sexual dysfunction. J Sex Med. 2014 Aug;11(8):1949-61

38. Siiteri PK, Wilson JD. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo. J Clin Endocrinol Metab. 1974 Jan;38(1):113-25.
39. L Baskin - Androgen and estrogen receptor expression in the developing ...https://urology.ucsf.edu › uploaded-files › attachments 11/01/2020
40. Bläuer M1, Vaalasti A, Pauli SL, Ylikomi T, Joensuu T, Tuohimaa PLocation of androgen receptor in human skin. . J Invest Dermatol. 1991 Aug;97(2):264-8.
41. Press MF, Nousek-Goebl NA, Bur M, Greene GL. Estrogen receptor localization in the female genital tract. Am J Pathol. 1986 May;123(2):280-92.
42. Labrie F, Martel C, Bélanger A, Pelletier G. Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology.J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 Apr;168:9-18

# Intrarosa®▼

6,5 mg Óvulos PRASTERONA

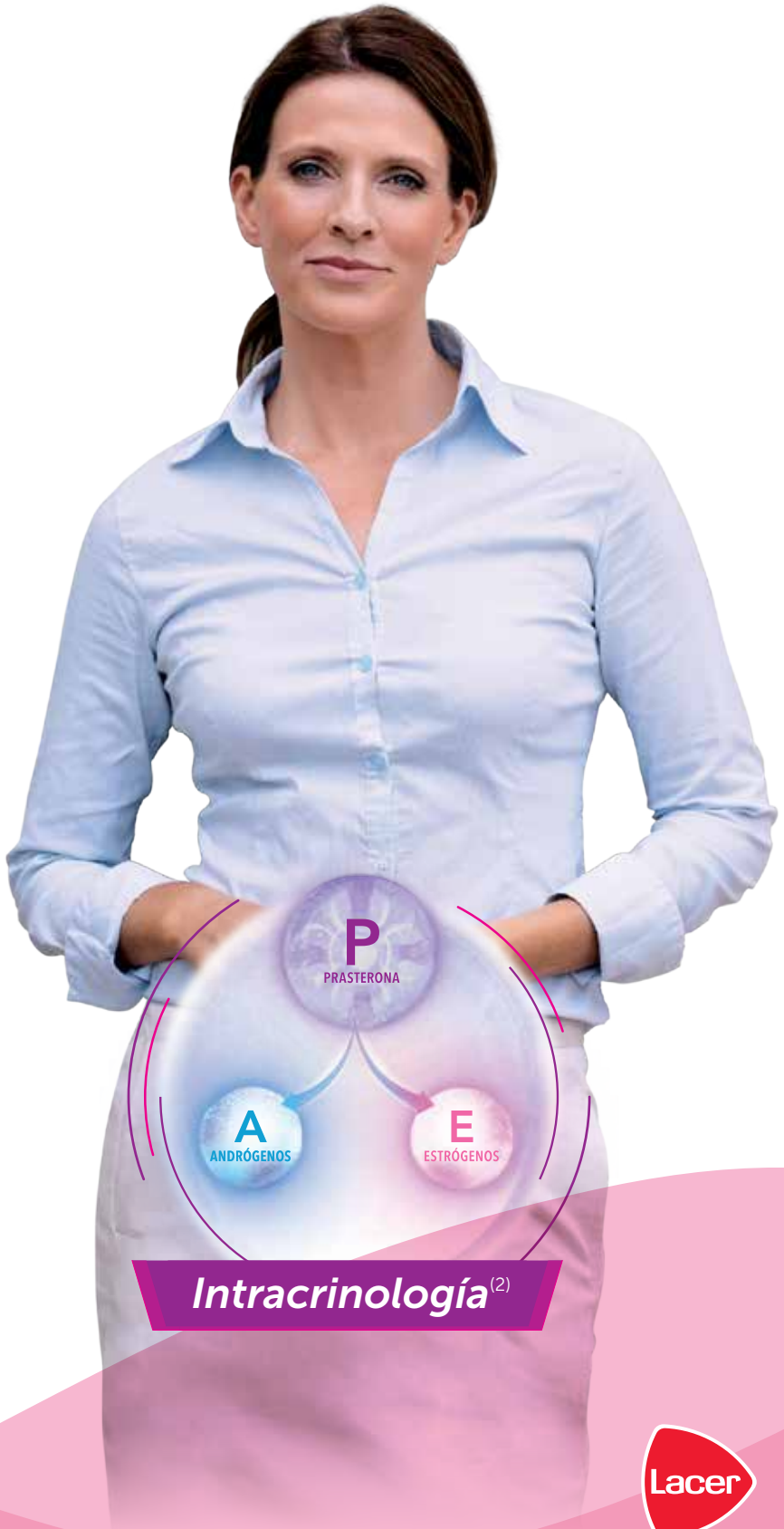
## INNOVACIÓN
## ATROFIA VAGINAL

*Primer tratamiento local que genera* ***intracelularmente andrógenos y estrógenos*** [1-6]

**Mejora la sintomatología** [7-9]

**No causa elevación de estrógenos**
por encima de los niveles normales postmenopáusicos [10]

**Mejora la función sexual**
en mujeres postmenopáusicas con atrofia vulvovaginal [11]




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

Lacer

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

## Artículo Original

# Importancia de la Vitamina D en la población gestante española

## Importance of the vitamin D in the Spanish pregnant population

**Marcos Fernández M, Calvo González P, Segura Menendez M**

*Hospital Universitario Montepríncipe, Madrid*

**RESUMEN**

El mayor conocimiento actual de los efectos de la vitamina D en la mayoría de órganos del cuerpo humano hace que se adquiera una nueva dimensión de estudio e investigación clínica encaminada a mejorar la salud global de la mujer. En España hay un porcentaje significativo de personas con niveles inadecuados de vitamina D, especialmente entre mujeres gestantes. En el embarazo unos niveles deficitarios o inadecuados se asocian con complicaciones maternas (preeclampsia, parto prematuro, anemia, mayor riesgo de diabetes gestacional) y complicaciones fetales y neonatales (bajo peso al nacer, crecimiento intrauterino restringido, infecciones de vías respiratorias, mayor número de alergias). Por ello, se recomienda hacer cribado de niveles séricos de vitamina D y tratar únicamente si existe deficiencia o insuficiencia. En el caso de gestantes de riesgo está claro el beneficio de tratarlas directamente.

**Palabras clave**: Vitamina D, embarazo, déficit, suplemento, complicaciones, recomendaciones

**ABSTRACT**

The increased current knowledge on the effects of the vitamin D in the majority of organs of the human body makes that it acquires a new dimension in the study and clinical research aimed at improving the overall health of women. In Spain there is a significant percentage of individuals with inadequate levels of vitamin D, especially among pregnant women. During pregnancy, deficient levels of vitamin D are associated with maternal complications (pre-eclampsia, preterm birth, anemia and increased risk of gestational diabetes) and in fetus and newborn (low weight at birth, restricted intrauterine growth, respiratory tract infections, increased number of allergies). For this reason, it is recommended to determine blood levels of vitamin D and treat those pregnant women with inadequate or deficiency levels. In the case of high-risk pregnant ones, the benefit of the treatment is clearly indicated.

**Keywords**: Vitamin D, pregnancy, deficiency, supplementation, complications, recommendations

CORRESPONDENCIA:

**Manuel Marcos Fernández**
*Avda. de Montepríncipe, 25*
*Boadilla del Monte, Madrid - 28660*
*mmarcos@egom.es*

En los últimos años se ha constatado un creciente interés por la vitamina D, tanto por su implicación en el metabolismo mineral y óseo, como por sus efectos extraóseos o por la elevada prevalencia de hipovitaminosis D[1]. El mayor conocimiento de la vitamina D hace que se adquiera una nueva dimensión de estudio e investigación clínica encaminada a mejorar la salud global de la mujer. La vitamina D se sintetiza principalmente en la piel como consecuencia de la transformación del 7-dehidrocolesterol en colecalciferol (vitamina D3), favorecido por el

estímulo de los rayos ultravioleta B (fotobiogénesis)[2]. Esta vitamina D3 circula en sangre alcanzando el hígado donde sufre una primera hidroxilación, convirtiéndose en 25-hidroxivitamina D (25OHD, también llamada calcidiol). Posteriormente alcanza el riñón donde sufre una segunda hidroxilación, convirtiéndose en 1,25-dihidroxivitamina D (1,25OH2D; llamada calcitriol), que es realmente el metabolito activo de la vitamina D. Ésta se va a unir a los receptores específicos de la superficie de la membrana celular para producir su efecto. Su función principal es el mantenimiento del metabolismo del calcio y fósforo por sus acciones renal e intestinal. Pero además tiene funciones autocrinas y paracrinas en macrófagos, queratinocitos, cerebro, colon, corazón y células de la pared vascular[3]. Tan solo el 10% de la vitamina D del cuerpo es ingerida a través de los alimentos (principalmente pescados azules y derivados lácteos, Tabla 1) o por la toma de suplementos. Según el Dr. Esteban Jódar (coordinador del grupo de trabajo de Metabolismo Mineral Óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición), para alcanzar niveles óptimos de vitamina D adecuados con la ingesta sería necesaria la toma de doce sardinas diarias, más de ocho yemas de huevo al día o más de cuatro litros de leche al día. Por lo tanto, la dieta es insuficiente para cubrir las necesidades básicas de vitamina D. De acuerdo al consenso internacional, un nivel óptimo sérico de 25OHD sería superior a 30 ng/ml, para así conseguir la máxima absorción intestinal de calcio y el menor nivel de hormona paratiroidea, minimizando el riesgo de hiperparatiroidismo secundario[4-6].

**Tabla 1**. Alimentos que contienen vitamina D

| Alimento | Cantidad | Vitamina D (UI)* |
|---|---|---|
| Aceite de hígado de bacalao | 1 cucharada | 2300 |
| Salmon | 100 g | 624 |
| Sardinas enlatadas | 100 g | 480 |
| Ostras | 6 unidades | 269 |
| Setas secas | 4 unidades | 249 |
| Atún enlatado en aceite | 100 g | 236 |
| Caballa | 100 g | 228 |
| Gambas, langostinos | 100 g | 152 |
| Setas frescas | 100 g | 100 |
| Leche evaporada | 1 taza | 97 |
| Leche | 1 taza | 52 |
| Queso | 100 g | 44 |
| Yema huevo | 1 unidad | 25 |
| Margarina | 1 cucharadita | 15 |
| Mantequilla | 1 cucharadita | 1,4 |

* Equivalencias: 1UI VitD=0,025 mg VitD; 1mg VitD=40 UI VitD

## NIVELES DE VITAMINA D EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

En la actualidad, más de la mitad de la población española presenta deficiencia o niveles inadecuados de 25OHD, variando desde un 30% en jóvenes hasta un 87% en ancianos institucionalizados6. Gómez-Alonso et al.,[7] en un estudio realizado en Asturias reveló que solamente el 33% de los 326 participantes estudiados (164 mujeres y 162 hombres, con una edad media de 69 años), presentaba niveles normales de 25OHD (>18 ng/ml). De la misma manera, Mezquita Raya et al.,[8] determinó en Granada los niveles de vitamina D en 299 participantes (mujeres posmenopáusicas, pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal y pacientes asmáticos en tratamiento con glucocorticoides) con una edad media entre 42 y 61 años. Los autores encontraron que la prevalencia de insuficiencia de 25OHD (<15 ng/ml) era del 40%. Aguado et al.,[9] en un estudio en Madrid con 171 mujeres postmenopáusicas (con una edad media de 56 años) reportó deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) en el 64% de ellas. Por otro lado, en ancianos, especialmente aquellos con fracturas osteoporóticas, la prevalencia ronda el 100%[10].

Resulta impactante que, pese a las horas de sol que se dispone en España, esta deficiencia está más acentuada que en países nórdicos, con una exposición solar menor. Sin embargo, la población nórdica acostumbra a tomar suplemento de vitamina D en la dieta[1]. En España existe una serie de factores que dificultan la síntesis de vitamina D, como la existencia de filtros solares (capa de ozono y nubes, contaminación, cristales). Además, la mayor parte de España está situada por encima del paralelo 35º Norte, por lo que la posibilidad de sintetizar vitamina D es escasa en invierno y primavera. Estas circunstancias son importantes en individuos institucionalizados y ancianos, que salen menos a la calle, en los que el sol se toma a través de las ventanas y el vidrio impide la síntesis de vitamina D en la piel[11]. A su vez, la melanina compite por la energía fotónica de los rayos ultravioleta solares. Por ello los individuos de piel más oscura necesitan entre 3 y 4 veces más exposición solar para alcanzar iguales niveles de vitamina D que los de piel clara. Finalmente, los protectores solares (necesarios para proteger frente al cáncer de piel) también juegan un papel importante, inhibiendo la síntesis de vitamina D hasta un 98% en aquellos con factor de protección 50 (Figura 1)[12]. En base a estos factores en España parece también

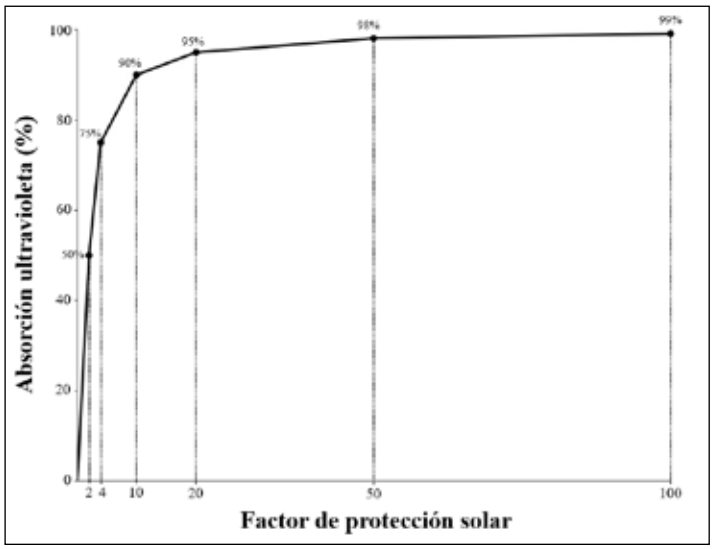



**Figura 1**. Protección de la radiación ultravioleta en función del factor de protección solar. Modificado de Dale Wilson et al.,[12]

necesaria la suplementación oral con vitamina D para mantener unos niveles adecuados en sangre. No obstante, y a diferencia de otros países de la Unión Europea y Estados Unidos, en España la adicción de vitamina D a los distintos alimentos (fortificación) es muy escasa. Las leches enteras o desnatadas enriquecidas con vitamina D tan solo aportan 0,75 mg/100ml (30UI/100 ml)[13].

## METABOLISMO DE LA VITAMINA D EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo, el feto depende de las reservas de vitamina D de la madre y el paso transplacentario para su desarrollo[14]. La concentración de vitamina D en sangre de cordón umbilical es entre el 60 y 90% del valor materno. Por tanto, mantener un aporte óptimo de vitamina D en sangre materna es esencial para la prevención también de déficit en el recién nacido. La placenta expresa todos los elementos requeridos para la señalización de la vitamina D. Aunque se produzca síntesis de la enzima 24-hidroxilasa, su actividad disminuye para aumentar los niveles de calcitriol, que se sintetiza en la decidua materna y trofoblasto y así incrementar la absorción de calcio por el intestino de la madre (Figura 2). Durante el primer y segundo trimestre, el feto fija la matriz de colágeno del hueso y, en el último trimestre comienza la calcificación del esqueleto[15].

Esta demanda se satisface por el incremento en la síntesis de calcitriol en el riñón materno y la placenta. Hacia el tercer trimestre, se produce una disminución progresiva de los niveles de calcitriol. Sin embargo, otros estudios han indicado que los niveles de calcitriol libre podrían incrementar[16].

El déficit de vitamina D durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo a sufrir complicaciones tanto maternas como para el feto y el neonato (Tabla 2). Una de ellas es la preeclampsia, dada la participación de la vitamina D en el estado proinflamatorio, en el metabolismo del calcio y en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (en éste como potente supresor)[17]. El calcitriol permite, a su vez, la expresión de la enzima succinato deshidrogenasa y puede revertir los efectos adversos de la preeclampsia. Los niveles séricos de vitamina D descienden progresivamente a lo largo del embarazo, encontrando diferencias significativas entre el primer

**Tabla 2**. Consecuencias del déficit de vitamina D en el embarazo

| Complicaciones maternas | Complicaciones fetales y neonatales |
|---|---|
| Preeclampsia | Bajo peso al nacer |
| Parto prematuro | Restricción del crecimiento intrauterino |
| Mayor riesgo de cesárea | Infección de vías respiratorias |
| Vaginosis bacteriana | Aumento de incidencia de alergias |
| Anemia gestacional | Problemas de desarrollo psicomotor y del lenguaje |
| Aumento de la incidencia de diabetes gestacional | Mayor incidencia de rasgos autistas |
| | Aumento del riesgo de defectos del tubo neural |

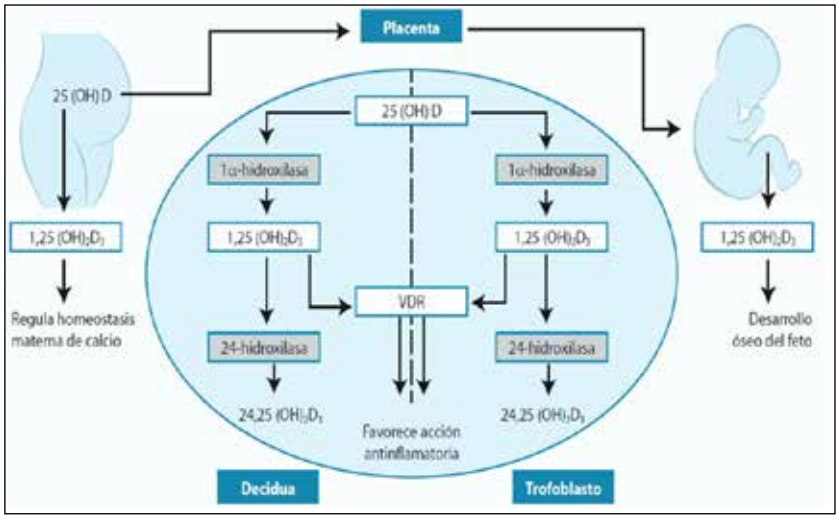



**Figura 2**. Metabolismo de la vitamina D en la interfase materno-placentaria. Tomado de Agudelo Zapata et al.,[15]

y tercer trimestre, independientemente de la estación del año[18]. Existe relación directa entre el déficit de vitamina D en el primer trimestre y el riesgo de preeclampsia grave. Aunque todavía no hay estudios suficientes que demuestren que la suplementación con vitamina D disminuya este riesgo, ni a qué dosis[19]. Por otro lado, los cambios cutáneos mediados por progesterona que se producen en embarazadas hacen recomendar aún más la protección solar o evitar su exposición. Esto provoca que se tienda a reducir la síntesis de vitamina D, y un posible escenario de hipovitaminosis D, en especial aquellas gestaciones que ocurren entre octubre y mayo[20]. Por todo ello, para evitar este déficit se recomienda hacer un cribado de niveles de vitamina D con el fin de identificar a las mujeres que requieren ser tratadas e incluso realizar la suplementación en casos de gestantes de mayor riesgo, como aquellas obesas (índice de masa corporal >30 kg/m2), de raza negra o árabes, con edad mayor de 40 años, pacientes en tratamiento corticoide crónico, diabéticas preconcepcionales, hipertensas crónicas, aquellas con enfermedades autoinmunes o las portadoras de VIH. La suplementación de vitamina D durante el embarazo ha demostrado aumentar los niveles de 25OHD en sangre materna[21,22]. Pérez-López et al.,22 en una revisión sistemática y meta-análisis de 13 ensayos clínicos aleatorizados con 2.299 gestantes demostraron que la suplementación con vitamina D durante el embarazo se asoció con un aumento de los niveles plasmáticos de 25OHD y del peso y la talla del recién nacido. De-Regil et al.,[23] en una revisión de Cochrane concluyó que la provisión de suplementos de vitamina D durante el embarazo mejora los niveles séricos de 25OHD al término, lo que podría reducir el riesgo de parto prematuro, de bajo peso al nacer y de hipertensión. Igualmente, Lu et al.,[24] en un meta-análisis en el que incluyeron 20 estudios observacionales y más de 16.500 embarazadas, comprobó que el déficit de vitamina D se asocia a un 45% mayor riesgo de padecer diabetes gestacional.

Se recomienda suplementar vitamina D a todos los recién nacidos con al menos 400 UI al día para evitar una hipovitaminosis neonatal debido a que la leche materna contiene cantidades muy bajas de vitamina D (aproximadamente 40 UI/L) y que los lactantes, en general, tienen una exposición solar insuficiente[25]. Hollis et al.,[26] demostró que suplementando con 6.400 UI al día a la madre lactante proporcionaba de forma segura la cantidad de vitamina D necesaria para cubrir las necesidades del recién nacido, sin tener que recurrir a suplementar a éste. Bodnar et al.,[27] reveló que los niveles de vitamina D en recién nacidos dependen de los niveles maternos, alcanzando aproximadamente el 60% de estos valores. Es necesario indicar que durante años se alertó de una posible fetotoxicidad de la vitamina D en el embarazo. Hoy en día, tras el posicionamiento de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) así como del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) sobre la seguridad del tratamiento y suplementación con vitamina D durante el embarazo, siempre que no se superen las 2.000 UI al día, permite asegurar un tratamiento adecuado a todas las embarazadas para mantenerlas en niveles de suficiencia (por encima de 30 ng/día) de vitamina D y evitar el riesgo de efectos adversos relacionados[28]. Eso sí, al calcular las dosis para tratar en el embarazo se deben descontar las unidades ya aportadas por el suplemento que se estén tomando (en general entre 5 y 10 microgramos), es decir entre 200 y 400 UI.

## NIVEL DE VITAMINA D Y GESTANTES ESPAÑOLAS

En España más de la mitad de las gestantes tienen cifras deficientes e insuficientes de vitamina D, como demuestran múltiples trabajos publicados. Pérez-López et al.,[29] analizó el nivel sérico de 25OHD en 502 gestantes de Almería y encontró que el 64% no presentaba niveles adecuados. El 41% tenía niveles insuficientes (entre 20 y 30 ng/ml) de 25OHD mientras que el 23% niveles deficientes (<20 ng/ml). Por su parte, de la Calle et al.,[30] en el Hospital La Paz de Madrid midieron los niveles de 25OHD en 227 gestaciones (130 embarazos únicos y 97 gemelares) y reportaron niveles insuficientes (entre 15-30 ng/ml) en el 63% y deficientes (<15 ng/ml) en el 26%. Los valores fueron similares en embarazos únicos y gemelares. En otro estudio, Rodríguez-Dehli et al.,[31] evaluaron Asturias los niveles de vitamina D en 453 gestantes y concluyeron que la prevalencia de niveles deficientes o insuficientes de vitamina D era en más del 60%. Manzano Varo C, et al.,[32] en el Hospital de Mar y Vall d' Hebrón de Barcelona valoraron los niveles plasmáticos de 25OHD en 103 gestantes tras el parto y encontraron niveles deficitarios en el 83%.

## CONCLUSIÓN

En España hay un porcentaje significativo de personas con niveles inadecuados de vitamina D, especialmente entre mujeres gestantes. Unos niveles deficitarios o inadecuados de vitamina D se asocian con complicaciones sobre la madre, el feto y el recién nacido. Se recomienda hacer un cribado de niveles séricos de 25HOD (en el primer trimestre y una nueva determinación en el segundo trimestre para ajustar la dosis) y tratar únicamente si existe deficiencia o insuficiencia. En el caso de gestantes de riesgo está claro el beneficio de tratarlas directamente.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc. 2006;81(3):353-73.
2. Dusso AS. El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber. Nefrologia Sup Ext. 2011;2(5):37-43.
3. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. Endocrinol Diabetes Nutr. 2017;64 Suppl 1:7-14.
4. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int. 2010;21(7):1151-4.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.
6. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? Rev Osteoporos Metab. Miner. 2014;6(supl.1):5-10.
7. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. Kidney Int Suppl. 2003;(85):44-8.
8. Mezquita Raya P, Muñoz Torres M, López Rodríguez F, Martínez Martín N, Conde Valero A, Ortego Centeno N, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D en poblaciones con riesgo de osteoporosis: un factor relevante en la integridad ósea. Med Clin (Barc). 2002;119(3):85-9.
9. Aguado P, del Campo MT, Garcés MV, González-Casaús ML, Bernad M, Gijón-Baños J, et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. Osteoporos Int. 2000;11:739-44.
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266-81.
11. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romaní de Gabriel J, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. Actas dermosifiologr. 2011;102(8):572-588.
12. Dale Wilson B, Moon S, Armstrong F. Comprehensive review of ultraviolet radiation and the current status on sunscreens. J Clin Aesthet Dermatol. 2012;5:18-23.
13. Fundación Española de Nutrición. Evaluación del consumo de alimentos enriquecidos/fortificados en España a través del Panel del Consumo Alimentario. Disponible en: https://www.fen.org.es/storage/app/media/imgPublicaciones/31082011130802.pdf.
14. Ortigosa Gómez S, García-Algar O, Mur Sierra A, Ferrer Costa R, Carrascosa Lezcano A, Yeste Fernández D. Concentraciones plasmáticas de 25-OH vitamina D y parathormona en sangre de cordón umbilical. Rev Esp Salud Publica. 2015;89(1):75-83.
15. Agudelo Zapata Y, Cortés Vásquez JA, Linares A, Mancera Rodríguez CA, Perea-Ariza A, Ramírez-Iriarte KY, et al. El papel de la vitamina D en la gestación y la preeclampsia: de la biología molecular a la clínica. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo 2017;3(2):22-36.
16. Holick M, Binkley N, Bischoff H, Gordon C, Hanley D, Heaney R, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.
17. Colonese F, Laganà AS, Colonese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. Biomed Res Int. 2015;2015:986281.
18. Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D3 status and pregnancy outcome. Int J Gynaecol Obstet. 2012;116(1):6-9.
19. Achkar M, Dodds L, Giguère Y, Forest JC, Armson BA, Woolcott C, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(4):511.e1-7.
20. Vercruyssen J, Martin M, Jacquemyn Y. A pilot study on 25-hydroxyvitamin D status according to sun exposure in pregnant women in Antwerp, Belgium. Facts Views Vis Obgyn. 2010;2(2):127-30.
21. Mithal A, Kalra S. Vitamin D supplementation in pregnancy. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18(5):593-6.
22. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril. 2015;103(5):1278-88.

23. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(1):CD008873.
24. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2016;293(5):959-66.
25. Cabezuelo Huerta G, Vidal Micó S, Abeledo Gómez A, Frontera Izquierdo P. Niveles de 25-hidroxivitamina D en lactantes. Relación con la lactancia materna. An Pediatr (Bar) 2007;66:491-5.
26. Hollis BW, Wagner CL, Howard CR, Ebeling M, Shary JR, Smith PG, et al. Maternal versus infant vitamin D supplementation during lactation: A randomized controlled trial. Pediatrics. 2015;136(4):625-34.
27. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. J Nutr. 2007;137(2):447-52.
28. The American College of Obstetricians and Gynecologist. Vitamin D: Screening and Supplementation During Pregnancy. Commite Opinion. Number 495, July 2011.
29. Pérez-López FR, Fernández-Alonso AM, Ferrando-Marco P, González-Salmerón MD, Dionis-Sánchez EC, Fiol-Ruiz G, et al. First trimester serum 25-hydroxyvitamin D status and factors related to lower levels in gravids living in the Spanish Mediterranean coast. Reprod Sci. 2011;18(8):730-6.
30. de la Calle M, Sara García S, Duque M, Bartha JL. Concentraciones disminuidas de vitamina D en las gestantes de embarazos únicos y gemelares. Med Clin (Barc). 2016;147(8):371-2.
31. Rodríguez-Dehli AC, Riaño Galán I, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Espada M, Vioque J, et al. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. Nutr Hosp. 2015;31(4):1633-40.
32. Manzano Varo C, García-Algar O, Mur Sierra A, Ferrer Costa R, Carrascosa Lezcano A, Yeste Fernández D, et al. Concentraciones plasmáticas de 25-OH-vitamina D en sangre de cordón umbilical tras los meses de verano. Revista Española de Salud Pública 2017;91(1):e1-7.

Seguro de **Automóvil**

## Juan necesitó ayuda de *confianza* para montar la silla

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

*Así de fácil...*

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

**A.M.A. MADRID (Hilarión)**
Hilarión Eslava, 50
Tel. 910 50 57 01
hilarion@amaseguros.com

**A.M.A. MADRID (Villanueva)**
Villanueva, 24
Tel. 914 31 06 43
villanueva@amaseguros.com

LA MUTUA DE LOS **PROFESIONALES SANITARIOS**

www.amaseguros.com 913 43 47 00 / 902 30 30 10

Síganos en

y en nuestra APP

A.M.A. agrupación mutual aseguradora

A.M.A. agrupación mutual aseguradora · Ama Vida Seguros de vida para profesionales sanitarios · AMA América Seguro ECUADOR · A.M.A. GRUPO · AMA América Seguro ECUADOR · Ama Vida Seguros de vida para profesionales sanitarios · A.M.A. agrupación mutual aseguradora

## Artículo Original

# Cáncer de mama y osteoporosis. Caso clínico y revisión de la literatura

## Breast cancer and osteoporosis. Case report and review

**Baquedano L[1], Rubio P[1], Villalobos F[1], Vicente[1], Espiau A[1], Aguirre E[2]**

*Servicio Ginecología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*
*Servicio Oncología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

**RESUMEN**

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer. Los tratamientos endocrinos utilizados, se asocian a una pérdida de masa ósea acelerada que conlleva un mayor riesgo de fracturas. Se analizan las diferentes estrategias preventivas y terapéuticas de estas pacientes. Asímismo se muestran beneficios extraóseos de los tratamientos antirresortivos.

**Palabras clave**: inhibidores de la aromatasa, osteoporosis, fractura, antirresortivos

**SUMMARY**

Breast cancer is the most common malignant tumor in women. The endocrine treatments used are associated with an accelerated loss of bone mass that leads to an increased risk of fractures. Different preventive and therapeutic strategies of these patients are analyzed. Likewise, extra-osseous benefits of antiresorptive treatments and important aspects such as adherence to them are shown.

**Keywords**: aromatase inhibitors, osteoporosis, fracture, antiresorptives

CORRESPONDENCIA:

**Laura Baquedano Mainar**
*C/Eras núm 8. 50135. Mediana de Aragón*
*Zaragoza*
*lbaquedanome@hotmail.com*

## MAGNITUD DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer, representando el 30% de los tumores, con 22.000 nuevos casos por año en mujeres en España. Se estima que 1 de cada 8 mujeres desarrollará un cáncer a lo largo de la vida. A pesar de representar la 1ª causa de muerte por cáncer en mujeres en nuestro país, gracias al diagnóstico precoz y la mejora en los tratamientos sistémicos, presenta unas tasas de curación en superiores al 80% de forma global[1]. La mayor parte de los tumores mamarios sobre expresan receptores hormonales, por lo que se indica hormonoterapia como tratamiento sistémico y dicho tratamiento se mantiene al menos durante 5 años, bien con tamoxifeno, con Inhibidores de aromatasa (IA) o con la combinación de ambos en función del estado menopáusico y la comorbilidad de cada paciente. No obstante, cada vez existen más datos que abogan por la terapia extendida[2,3], para mejorar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes seleccionadas, sobre todo en aquéllas con mayor riesgo de recurrencia.

Los tratamientos en este sentido, no están exentos de efectos indeseables y riesgos que será necesario valorar de manera individualizada. A medida que aumenta el número de pacientes recibiendo un tratamiento hormonal por su cáncer de mama, aumenta la posibilidad de producir al menos un efecto secundario sufriendo estas pacientes a menudo un menoscabo de su actividad diaria que repercute en su salud física, emocional y laboral. Todo esto hace que la proporción de pacientes que precisan control de los efectos secundarios del tratamiento hormonal sea un problema de salud importante.

Es prioritario poder ofrecer a estas pacientes medias que evitan o reduzcan el riesgo de secuelas secundarias

de su diagnóstico y/o tratamiento. En particular en este "capítulo" nos vamos a centrar en la salud ósea de las pacientes con cáncer de mama.

## CASO CLINICO

Presentamos el caso de una paciente de 62 años a la que en una mamografía del Programa de Prevención de Cáncer de mama, se le diagnóstica un nódulo irregular, de contornos mal definidos, de 28 mm en CSE de mama derecha categoría Birads 4 B, por lo que se practica BAG de la lesión. El resultado anatomopatológico fue de carcinoma ductal infiltrante de grado 2, RE +3 95%, RP +3 100%, HER2 +1 (negativo) ki67 del 18%.

No tiene antecedentes familiares de interés. Se trata de una paciente con normopeso (IMC 23), buen estado general, fumadora de 8-9 cigarros al día, y que está en tratamiento por HTA. Tuvo 2 partos a los 30 y 32 años y dio lactancia 5-6 meses. Su menopausia fue a los 47 años y no llevó ningún tratamiento hormonal. Sigue los programas de prevención para el cáncer de cuello uterino y mama de manera regular y se encuentra asintomática desde el punto de vista ginecológico.

La RM mamaria descartó multicentricidad y multifocalidad (fig 1) y el estudio de extensión fue negativo, por lo que se indicó cirugía conservadora de la mama izquierda con arpón con biopsia selectiva del ganglio centinela, localizándose dos ganglios con estudio patológico negativo para malignidad.

**Fig 1**. Nódulo en mama derecha, con biopsia de Ca mama ductal infiltrante. BiRADS 6

El resultado definitivo fue de carcinoma ductal infiltrante grado 2 de 18 x 11mm con márgenes libres. No se identificó ni angioinvasión ni infiltración linfática. Asoció carcinoma ductal in situ de bajo grado alejado de los márgenes quirúrgicos. TNM pT1cN0 (0/2) M0, estadio IA.

Tras ser comentado de manera multidisciplinar en el Comité de tumores mamarios, se indicó completar estudio con firma pronostica (OncotypeDX) que mostró un riesgo de recaída bajo (RS 11) por lo que se recomendó tratamiento adyuvante con IA, asociar radioterapia y seguimiento en la consulta especializada.

Antes de comenzar el tratamiento hormonal, se solicitó una valoración de la densidad mineral ósea (DMO) mediante absorciometría radiográfica de doble energía (DXA) obteniendo un resultado de: -1,1 T score en L1-4 y -0,8 score en cuello de fémur, por lo que se le insistió en el abandono de hábitos tóxicos y en llevar un estilo de vida saludable realizando de manera regular ejercicio físico y aumentando la ingesta diaria de calcio y vit D.

Durante el seguimiento la paciente se encuentra asintomática y con buena tolerabilidad al tratamiento, con leves artralgias que no le dificultan las actividades cotidianas. Ha disminuido el consumo tabáquico a 4-5 cigarrillos al día y hace ejercicio regular (caminar 45 minutos 3 veces por semana). La exploración física, pruebas de imagen y analíticas solicitadas son normales, sin ningún signo de sospecha de recaída.

A los 2 años de comenzar la hormonoterapia, se le solicita de nuevo densitometría ósea, informando de -2,3 T score en L1-4 y -1,8 score en cuello de fémur. Dada la evolución, pérdida rápida de la DMO, y los factores de riesgo asociados a la osteoporosis, IA y tabaco, se indica tratamiento con bifosfonatos (BF) para intentar frenar la pérdida de DMO y disminuir el riesgo de fractura.

Sin embargo y pesar de la indicación dada, la paciente sólo toma 1 mes el tratamiento, porque al ir al Médico de Atención Primaria a buscar la medicación, le comunica que no le sienta muy bien y no quiere tomar más medicación. De forma consensuada entre ambos, dado que la DXA no muestra osteoporosis en la actualidad, se decide posponer el tratamiento hasta la nueva visita ginecológica. Sin embargo, al volver a la consulta pautada, la paciente refiere haber sufrido recientemente fractura de muñeca tras caída accidental, por lo que se encuentra en tratamiento rehabilitador actual por presentar rigidez y perdida de fuerza de dicha extremidad.

## DISCUSION

Independientemente del mecanismo de acción subyacente, las pacientes con cáncer de mama tienen más riesgo de sufrir pérdida de DMO inducida por los tratamientos oncológicos: quimioterapia, análogos de gonadotropinas, hormonoterapia[4]. Los IA previenen la conversión periférica de estrógenos, suprimiendo los niveles de estrógenos más allá de una menopausia natural, lo que conlleva una pérdida de DMO acelerada y mayor riesgo de fractura[5,6]. A pesar de ello, la valoración de la salud ósea en estas pacientes es habitualmente subóptima[7]. Las pacientes en tratamiento hormonal con tamoxifeno no parecen estar del mismo modo en riesgo de fractura osteroporótica, ya que la pérdida de DMO es menor[8,9].

Además del incremento de la merma en la calidad de vida, la morbilidad asociada y la mayor asociación a fracturas, estos tratamientos conllevan una carga económica sanitaria no despreciable. Las mujeres con cáncer de mama e IA tienen mayor riesgo de hospitalización por fracturas de cualquier tipo que la población general, impactando en este caso el ingreso en mayor probabilidad de muerte que el resto de pacientes con cáncer de mama sin fracturas[10].

La pérdida de masa ósea asociada a IA (AIBL) conduce a un marcado incremento de resorción ósea, entre 2 y 4 veces mayor pérdida de DMO que una menopausia natural. (Fig 3). El riesgo real de fracturas en mujeres con cáncer de mama e IA ha sido estudiado en diferentes estudios, que concluyen que su incidencia gira entorno al 15-20% de las pacientes tras 5 años de tratamiento[11], añadiendo 2-3% por año adicional[12] de tratamiento. Al finalizar en tratamiento con IA, la DMO de columna lumbar en pacientes no tratadas con BF se va recuperando poco a poco, aunque no así la DMO de cadera que se mantiene disminuida[13].

Existe un consenso de las principales Sociedades de Oncología, Ginecología y Menopausia a la hora de recomendar las siguientes medidas para reducir el impacto del tratamiento hormonal pueda sobre la salud ósea de estas pacientes[14]:

- Disponer de una densitometría basal antes de iniciar el tratamiento con una terapia de deprivación hormonal en presencia de amenorrea.
- Evaluación individualizada de los factores personales de riesgo de fractura.
- Recomendar ejercicio aeróbico continuado y de moderada resistencia y carga de peso.
- Abandonar el hábito de fumar.
- Mantener un IMC adecuado.
- Ingesta adecuada de calcio y mantenimiento de niveles adecuados de vit D (>30ng/ml). Aunque en pacientes con cáncer de mama, el uso único de ambos suplementos no han demostrado reducir el riesgo de fractura[15].

## ALGORITMO TERAPEÚTICO PARA LA PREVENCIÓN DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

### Valoración del riesgo de fractura

Las guías clínicas recomiendan una valoración de la salud ósea en las mujeres con cáncer de mama que reciben un IA o aquellas sometidas a supresión ovárica para determinar el riesgo de fractura (Figura 2). La medición de la DMO no debe ser el único criterio para determinar el riesgo de fractura, sino que otros factores de riesgo personales deben ser tenidos en cuenta en la historia clínica para una correcta valoración global del riesgo de fractura.

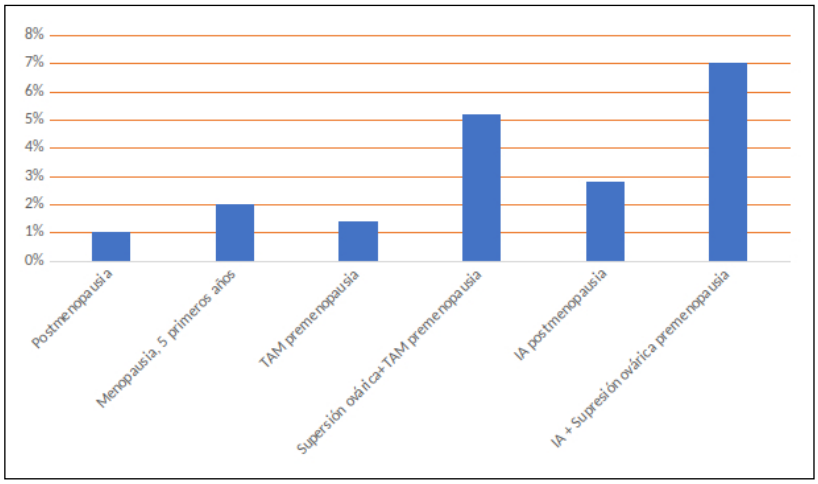



**Fig 2**. TAM: tamoxifeno; IA: inhibidores de la aromatasa
Adaptación de Journal of the National Comprehensive Cancer Network. NCCN Task Force Report: bone health in cancer care. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. Accessed 24 March 2018. Disponible online at http://www.NCCN.org.

El algoritmo de la "Evaluación de Riesgo de Fractura" FRAX de la Organización Mundial de la Salud es válido para mujeres posmenopáusicas y calcula el riesgo de fractura a 10 años con o sin medición de DMO e incluye algunos factores de riesgo relacionados con fracturas. Sin embargo, no está validado específicamente para pacientes

con cáncer de mama y puede infraestimar el efecto de los IA. Aunque los tratamientos contra el cáncer no se incluyen como un factor de riesgo específico, existe consenso en considerar a estas pacientes dentro de la categoría de "osteoporosis secundaria" por la fuerte asociación de los IA a osteoporosis[14,16].

Para identificar y tratar las causas secundarias de osteoporosis, se requiere una analítica que incluya al menos niveles séricos de calcio, fosfato, niveles de vitamina D, hormona tiroidea y paratiroidea, hemoglobina, proteína C reactiva, VSG, aclaramiento de creatinina y proteinograma.

**¿Cuándo tratar?**

Se recomienda el tratamiento con antirresortivos en pacientes que reciben IA con cifras de T score inferior a -2 en la DXA o aquellas con dos o más factores de riesgo clínico para fractura. Sin embargo, las pautas y los algoritmos basan sus recomendaciones en diferentes puntos de corte para las cifras de T-score y la edad, mientras que los factores de riesgo distintos al puntaje T no se usan de manera uniforme. (Figura 3).

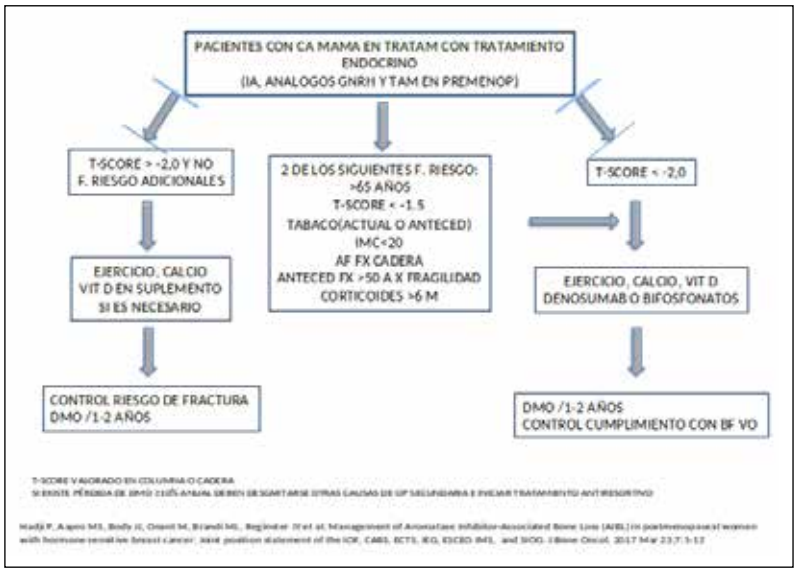



**Fig 3**. Algoritmo de prevención y tratamiento de osteoporosis en pacientes con cáncer de mama hormonodependiente

**¿Con qué tratar?**

La primera medida que debe ponerse en marcha en todas las pacientes que reciben tratamientos que puedan afectar negativamente a su salud ósea, es recomendar una dieta rica en calcio, promover la práctica de ejercicio moderado de forma regular, evitar hábitos tóxicos y asegurar un aporte de 1000-2000 UI de vitamina D al día

Datos de ensayos clínicos aleatorizados que incluyen más de 6000 pacientes muestran que los bifosfonatos (tanto por vía intravenosa como por vía oral) y denosumab administrados a las mismas dosis que se utilizan para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica pueden prevenir la pérdida de DMO en mujeres con cáncer de mama[17,18,19]. Aunque estos ensayos no fueron diseñados con el objetivo primario de la prevención de fracturas, sino para valorar los cambios de DMO que se considera un parámetro subrogado de la prevención de fracturas.

En un ensayo clínico, denosumab mostró una reducción de la aparición de fracturas del 50% frente a placebo en mujeres con cáncer de mama IA[20] además de retrasar le edad de aparición de dichas fracturas. Sin embargo, la discontinuación del tratamiento se asocia con una pérdida de masa ósea acelerada y un posible efecto rebote que incrementa en riesgo de fracturas vertebrales[21], algo que es necesario tener muy en cuenta ante una posible suspensión del tratamiento. En tal circunstancia, se aconseja continuar con terapia antirresortiva con bifosfonatos, aunque las pautas y dosis aún no están del todo establecidas[22].

La administración de ácido zoledrónico IV cada 6 meses ha sido ampliamente estudiada en la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de mama en estadios precoces y tratamiento con IA. Varios ECA, incluyendo casi 3000 pacientes, han mostrado el beneficio de su administración incrementado la masa ósea en columna lumbar y cadera con respecto a placebo durante los 5 años de tratamiento con IA, incluso en mujeres con postmenopausia reciente. Ninguno de estos ECA bien diseñados, tuvo como objetivo primario la disminución de fracturas[23,24,25,18].

Entre los bifosfonatos administrado vía oral, el más estudiado en mujeres con cáncer de mama e IA es el risedronato. En varios ensayos clínicos, risedronato ha demostrado en comparación con placebo incrementar la DMO en todos los territorios con todos los IA: anastrozol, letrozol y exemestano[26,27,28,29] con una eficacia mantenida a largo plazo. Los estudios con alendronato e ibandronato son escasos y con un número de pacientes mucho más limitado[30,31]. Datos muy recientes sugieren también un efecto protector de los BF en la disminución de aparición de fracturas en las pacientes en tratamiento con IA. En un estudio de seguimiento a 10 años se incluyeron en el análisis más de 3000 pacientes españolas con IA y alto riesgo de fractura,

mostrando disminución de la incidencia de fracturas para los BF en estas pacientes, con mayor efectividad para el risedronato[32].

## ASPECTOS DE SEGURIDAD

Tanto los bisfosfonatos como el denosumab son generalmente tratamientos bien tolerados. Sin embargo, el ácido zoledrónico está asociado con más reacciones infusionales agudas y mayor tasa de disfunción renal que denosumab, mientras que la hipocalcemia es más frecuente con denosumab, por lo que se aconseja especialmente en este caso asegurar un adecuado aporte de calcio y ocasionalmente monitorizar sus niveles séricos.

El evento adverso más importante asociado con la administración prolongada de estos fármacos es la osteonecrosis mandibular (ONM). Si bien la ONM puede ser un problema cuando dichos agentes antireabsortivos son utilizados en pautas IV, empleadas para el tratamiento de la metástasis óseas, es un efecto adverso infrecuente cuando estos fármacos se utilizan en pautas menos intensiva, como la prevención de fracturas y mantenimiento de la DMO.

La incidencia de ONM parece similar en pacientes en tratamiento con ácido zoledrónico y denosumab y es inferior al 2%, si bien este porcentaje puede alcanzar el 5% en tratamientos a largo plazo (más de 3 años). La mayor parte de los pacientes con ONM en estos estudios tenían antecedentes de extracciones dentales (>60%), mala higiene bucal y/o uso de aparatos dentales.

El riesgo de ONM en fármacos orales es muy bajo, y se asocia con el tiempo de exposición al tratamiento. El documento publicado por la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial[33], expone que el tiempo medio de tratamiento previo a la aparición de esta patología suele ser alrededor de 67,2 meses (5,6 años). En cuanto al fármaco empleado, el alendronato parece ser el fármaco que más ONM causa, seguido de otros como risedronato y pamidronato.

Antes de iniciar el tratamiento con ácido zoledrónico o denosumab, los pacientes deben someterse a un examen oral y completar las medidas odontológicas que se propongan. Así mismo se aconsejará que mantenga una buena higiene bucal. Se debe aconsejar a los pacientes que eviten procedimientos dentales invasivos (extracciones e implantes) durante la terapia siempre que sea posible.

Durante el tratamiento se debe monitorizar también la función renal por riesgo potencial de nefrotoxicidad. Se recomienda realizar una reducción de dosis de ácido zoledrónico cuando el aclaramiento de creatinina esté entre el 30-60mg/min y se desaconseja cuando sea inferior a dicha cifra o en aquellos que tomen otros fármacos potencialmente nefrotóxicos.

En caso de tratamiento con denosumab, es muy importante tener en cuenta que no se aconseja su discontinuación debido al potencial riesgo de rápida pérdida de MO y aparición de múltiples fracturas de rebote. En caso de que se decida retirar el tratamiento, se aconseja para evitar este efecto rebote, continuar con BF, aunque las pautas y duración de dicho tratamiento no está del todo establecido[34]. Este aspecto es necesario tenerlo muy en cuenta a la hora de indicar el tratamiento antiresortivo más adecuado[35].

## BENEFICIOS EXTRAOSEOS DE LOS TRATAMIENTOS ANTIRESORTIVOS

Los tratamientos antiresortivos para la prevención de la pérdida de masa ósea, pueden añadir efectividad a los tratamientos para el cáncer de mama por un posible efecto antitumoral, ya que se ha visto que disminuyen el riesgo de aparición de metástasis óseas incrementando así la superviviencia global de las pacientes. Varios estudios con BF muestran estos beneficios oncológicos. En un reeanálisis del estudio MA 27, incluyendo más de 7500 pacientes postmenopáusicas en tratamiento con IA, se determinó que aquéllas que habían recibido BF vía oral para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis tenían menores tasas de recurrencia local y/o a distancia independientemente del momento del inicio del tratamiento[36]. Un metaanálisis concluyó que el uso

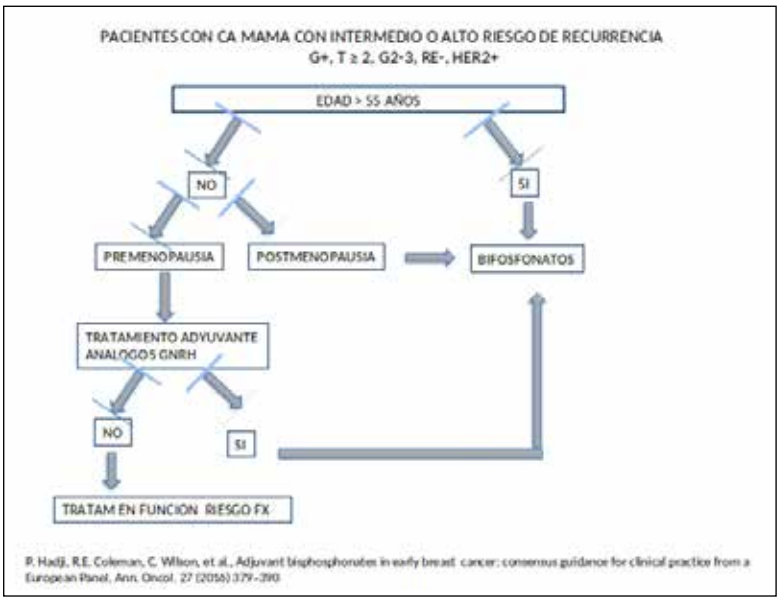



**Fig 4**. Algoritmo de actuación en pacientes con cáncer de mama con intermedio o alto riesgo de recurrencia

de BF se asoció a mejoría en los resultados oncológicos de las pacientes con cáncer de mama, sobre todo en la postmenopausia, con una reducción de muerte por cáncer en estas pacientes del 18%[37]. Otros estudios han mostrado cifras incluso más optimistas, con una reducción del riesgo de recaída y de muerte específica por cáncer de mama entorno al 50%, sobre todo en tumores más agresivos, mayores tamaños o ganglios positivos[38].

Por todo ello, las actuales guías de Estados Unidos y Europa recomiendan que se considere la utilización de BF (ácido zoledrónico adyuvante o clodronato) en mujeres posmenopáusicas y/o premenopaúsicas sometidas a bloqueo hormonal completo, especialmente para aquellas con alto riesgo de recaída[39,40]. (Fig 4)

## BIBLIOGRAFIA


1. Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Junio 2017
2. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet. 2013 Mar 9;381(9869):805-16
3. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years N Engl J Med. 2016 Jul 21;375(3):209-19
4. Guise TA. Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy, Oncologist 2006 Nov-Dec;11(10):1121-31
5. S.J. Lee, K.M. Kim, J.K. Brown, et al., Negative impact of aromatase inhibitors on proximal femoral bone mass and geometry in postmenopausal women with breast cancer, Calcif. Tissue Int. 97 (2015) 551–559
6. P. Hadji, Cancer treatment-induced bone loss in women with breast cancer, Bonekey Rep. 4 (2015) 692
7. Henault D, Westley T, Dumitra S, Chang SL, Kremer R, Tamblyn R, et al. Divergence from osteoporosis screening guidelines in older breast cancer patients treated with anti-estrogen therapy: A population-based cohort study. Bon (2018); 116:94-102
8. Cooke AL, Metge C, Lix L, et al. Tamoxifen use and osteoporotic fracture risk: a population-based analysis. J Clin Oncol 2008;26:5227-32
9. Amir E, Seruga B, Niraula S, et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2011; 103: 1299–1309
10. ] E. Colzani, M. Clements, A.L. Johansson, et al., Risk of hospitalisation and death due to bone fractures after breast cancer: a registry-based cohort study, Br. J. Cancer 115 (2016) 1400–1407
11. B.J. Edwards, W.J. Gradishar, M.E. Smith, et al., Elevated incidence of fractures in women with invasive breast cancer, Osteoporos. Int. 27 (2016) 499–507
12. M. Gnant, Denosumab and fracture risk in women with breast cancer – author's reply, Lancet 386 (2015) 2057–2058
13. Pineda-Moncusí M, Servitja S, Casamayor G, Cos ML, Rial A, Rodriguez-Morera J, et al. Bone health evaluation one year after aromatase inhibitors completion. Bon (2018)
14. Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnant M, Brandi ML, Reginster JY et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. J Bone Oncol. 2017 Mar 23;7:1-12
15. ] M. Datta, G.G. Schwartz, Calcium and vitamin D supplementation and loss of bone mineral density in women undergoing breast cancer therapy, Crit. Rev. Oncol. Hematol. 88 (2013) 613–624
16. Bouvard B, Confavreux CB, Briot K, Bonneterre J, Cormier C, Cortet B, et al. French Recommendations on Strategies for Preventing and Treating Osteoporosis Induced by Adjuvant Breast Cancer Therapies, Joint Bone Spine 2019 Jul 25.
17. H. Eidtmann, R. de Boer, N. Bundred, et al., Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36- month results of the ZO-FAST Study, Ann. Oncol. (2010)
18. A. Llombart, A. Frassoldati, O. Paija, et al. Zoledronic acid prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: E-ZO-FAST 36-month follow-up. Presented at: American Society of Clinical Oncology 2009 Breast Cancer Symposium;

October 8- 10; San Francisco, CA. Abstract 213, 2009
19. J.E. Lester, D. Dodwell, O.P. Purohit, et al., Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer, Clin. Cancer Res. 14 (2008) 6336–6342
20. M. Gnant, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG- 18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;386:433- 43
21. A.W. Popp, P.K. Zysset, K. Lippuner, Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics, Osteoporos. Int. 27 (2016) 1917–1921
22. A.D. Anastasilakis, P. Makras, Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation, Osteoporos. Int. 27 (2016) 1929–1930.
23. A. Brufsky, W.G. Harker, J.T. Beck, et al. The effect of zoledronic acid on aromatase inhibitor-associated bone loss in premenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: the Z-FAST study 5-year final follow-up [poster]. Presented at in: Proceedings of the 32nd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, 9–13 December 2009 (Abstr 4083). Available at:http://www.posters2view.com/sabcs09/viewp.php?Nu=4083›. (Accessed 4 February 2010), 2009
24. H. Eidtmann, R. de Boer, N. Bundred, et al., Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study, Ann. Oncol. (2010)
25. S.L. Hines, B. Mincey, T. Dentchev, et al., Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC, Breast Cancer Res. Treat. 117 (2009) 603–60
26. Greenspan SL, Vujevich KT, Brufsky A et al. Prevention of bone loss with risedronate in breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. Osteoporos Int 2015; 26: 1857-64
27. Sestak I, Singh S, Cuzick J, et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2014;15:1460-8.
28. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. J Clin Oncol 2010;28:967-75.
29. Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, et al. Management of anastrozole- induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. Breast Cancer Res 2010;12:R24
30. Lomax AJ, Yee Yap S, White K et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss with alendronate in postmenopausal women: the BATMAN trial. J Bone Oncol 2013; 2: 145-53
31. Lester JE, Dodwell D, Brown JE et al. Prevention of anastrozole induced bone loss with monthly oral ibandronate: final 5 year results from the ARIBON study. J Bone Oncol 2012; 1: 57-62
32. Pineda-Moncusí M, Garcia-Giralt N, Diez-Perez A , Servitja S, Tusquets I, Prieto-Alhambra. Increased Fracture Risk in Women Treated with Aromatase Inhibitors versus Tamoxifen: Beneficial Effect of Bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2019 Oct 9
33. Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). Rev Esp Cir Oral y Maxilofac 2008; 30: 145-156
34. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D (2019) Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 104(5):1595–1622
35. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guanabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC (2017) Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. Bone 105:11–17
36. Lipton A, Chapman JW, Leitzel K, Garg A, Pritchard KI, Ingle JN. Osteoporosis Therapy and Outcomes for Postmenopausal Patients With Hormone Receptor–Positive Breast Cancer: NCIC CTG MA.27. Cancer. 2017 Jul 1;123(13):2444-2451

37. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. Lancet 2015; 386: 1353–136
38. Bouvard B, Chatelais J, Soulié P, Hoppé E, Saulnier P, Capitain O et al. Osteoporosis treatment and 10 years' oestrogen receptorþ breast cancer outcome in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors. Eur J Cancer. 2018 Sep;101:87-94
39. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: a Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2017; 35: 2062–2081
40. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. Ann Oncol 2016; 27: 379–390

# HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

## La vitamina D todos

4-5 veces más efectivo que colecalciferol [1]

Más rápido y 3-6 veces más potente [2]

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

Calcifediol

**HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas** Calcifediol

Una posología de 1 cápsula al mes supone un 67% de ahorro[3]*

10 cápsulas blandas

**FINANCIADO** POR EL SNS

- Fácil deglución
- Sin lactosa
- Apto para celíacos
- Apto para diabéticos

## La vitamina D referencia

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

35 años
DE EXPERIENCIA EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA **HIPOVITAMINOSIS D**

FAES FARMA

## Revisión

# La anemia ferropénica: un problema mundial infravalorado e infradiagnosticado con fácil tratamiento, especialmente en mujeres

## Iron deficiency anemia: an undervalued and underdiagnosed global problem with easy treatment, especially in women

**Santamaría A, Losa F**

*Jefa de Servicio de Hematología de Hospital Universitario Vinalopó y H. U. Torrevieja. Alicante, España*
*Ginecólogo de la Clínica Sagrada Familia, Barcelona*

## DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DE PREVALENCIA

La anemia es un problema mundial infravalorado e infradiagnosticado con fácil tratamiento, sobre todo en poblaciones de riesgo como son las mujeres, los niños y los pacientes ancianos.

La anemia se define como la disminución de hemoglobina en los glóbulos rojos o eritrocitos, encargados de suministrar oxígeno desde los pulmones al resto de los tejidos del organismo. Existen varios tipos de anemia, a la vez que estas pueden tener muchas causas. Pero sin duda, la anemia por falta de hierro es la más frecuente a nivel mundial. Así queda reconocido por la OMS (Organización Mundial de la Salud) (ver Figura 1).

La anemia ferropénica afecta a más de 200 millones de personas en el mundo. En la mayoría de los casos se debe, entre otras causas, a una falta de soporte dietético adecuado. La padecen más del 40% de los niños, el 30% de las mujeres en edad fértil y el 41% de las mujeres embarazadas. Existe una paradoja en los países desarrollados, donde la anemia ferropénica es una de las pandemias más comunes, sobre todo en mujeres o ancianos, debido a determinados hábitos alimenticios, a su presencia en ciertas etapas de la vida de la mujer, como por ejemplo la menstruación, y en algunas enfermedades en el caso de los ancianos.

**Figura 1**. Prevalencia de la anemia ferropénica a nivel global

| Grupo poblacional | Prevalencia (%) (media ± DE) | Población afectada (millones) (media ±DE) |
|---|---|---|
| Niños- edad preescolar | 47,4 ± 0,85 | 293 ± 5,0 |
| Niños- edad escolar | 25,4 ± 2,75 | 305 ± 33,2 |
| Mujeres en edad fértil | 30,2 ± 0,72 | 468 ±11,2 |
| Mujeres embarazadas | 41,8 ± 0,95 | 56 ± 1,2 |
| Ancianos (›60 años) | 23,9 ± 2,75 | 164 ± 19,0 |

Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell.

La anemia se infravalora y a la vez se infradiagnostica, ya que no siempre es fácil llegar a un buen diagnóstico y ofrecer el tratamiento más adecuado para cada caso.

Si hablamos de consecuencias a nivel laboral, la anemia ferropénica es la cuarta causa a nivel global de años vividos con discapacidad y la primera en mujeres, según el Global Burden of Disease study (2016). La Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) establece que la prevalencia en España de la

CORRESPONDENCIA:

**Dra. Amparo Santamaría**
*Jefa de Servicio de Hematología*
*Hospital Universitario Vinalopó y H. U.*
*Torrevieja. Alicante, España*

anemia ferropénica es mayor en mujeres, concretamente, se presenta en el 20% de las mujeres en edad fértil, el 40% de las gestantes y el 15% de las adolescentes. Además, en el caso de las embarazadas, supone un riesgo tanto para la mujer como para el feto.

## SÍNTOMAS, CAUSAS Y DIAGNÓSTICO

### ● Síntomas o signos de alerta de la anemia ferropénica

Los síntomas clínicos pueden ser hematológicos y no hematológicos.

Los **hematológicos** son por la falta de oxígeno, como la fatiga, debilidad, dificultad de concentración o poca productividad en el trabajo.

En cuanto a los **no hematológicos**, a pesar de no conocerse del todo su mecanismo, pueden manifestarse como: piernas inquietas, prurito, caída del cabello, uñas frágiles, aftas en la boca, mayor predisposición a las infecciones, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, insomnio e inapetencia por el consumo de carne, especialmente la carne roja en mujeres.

Es importante conocer que, en el embarazo, la anemia incrementa el riesgo de niños pretérminos y el bajo peso y la mortalidad. del neonato.

### ● Causas

Las causas del déficit de hierro son múltiples, entre las cuales se pueden encontrar:

1. Fisiológicas: la infancia, el crecimiento rápido en la adolescencia, las pérdidas menstruales, el embarazo (sobre todo en el segundo y tercer trimestre), los donantes de sangre.
2. Ambientales: la ingesta insuficiente de hierro en la dieta, como las dietas veganas (donde se requiere mayor aporte de hierro) o malnutrición por cualquier otra causa.
3. Patológicas:
   a. Absorción disminuida: cirugía bariátrica, infección por Helicobacter pylori, celiaquía, gastritis, enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn, colitis ulcerosa, etc.).
   b. Pérdidas sanguíneas crónicas tanto por el tracto gastrointestinal, incluyendo gastritis erosiva, úlceras, diverticulitis, cáncer, angiodisplasia y hemorroides, como por el tracto genitourinario como menorragia, hemólisis por prótesis mecánicas valvulares dañadas, hemoglobinuria paroxística nocturna o por hemorragias sistémicas como telangiectasias, esquistosomiasis crónica, etc.
4. Por fármacos: corticoides, salicilatos, antinflamatorios no esteroideos, etc.
5. Genéticos: como IRIDA (trastorno del metabolismo del hierro autosómico recesivo, caracterizado por una anemia por deficiencia de hierro hipocrómica o microcítica que generalmente no responde a la toma oral y responde parcialmente al tratamiento parenteral).
6. Eritropoyesis restringida en hierro: en tratamiento por estimulantes del hierro, las enfermedades crónicas y la enfermedad crónica renal.

### ● Diagnóstico de la anemia ferropénica

Las anemias se clasifican en función de la morfología eritrocitaria, y la anemia ferropénica suele presentarse como anemia microcítica, es decir, glóbulos rojos cuyo tamaño es más pequeño de lo normal.

Por tanto, hay que realizar un buen diagnóstico diferencial (ver Figura 2), y además de los signos de alerta, es importante conocer el estado de los biomarcadores férricos y resto de causas de microcitosis. Las causas de la anemia microcítica son varias, y siempre debe realizarse un análisis de laboratorio que junto con criterios de exclusión nos ayuden a llegar a un diagnóstico específico Es destacable la paradoja de las causas de anemia ferropénica en los países más desarrollados, entre estas causas se encuentran los hábitos dietéticos como las dietas veganas, pero también las metrorragias y el embarazo en mujeres, las angiodisplasias y las asociadas a tratamientos como antiinflamatorios para combatir el dolor en personas

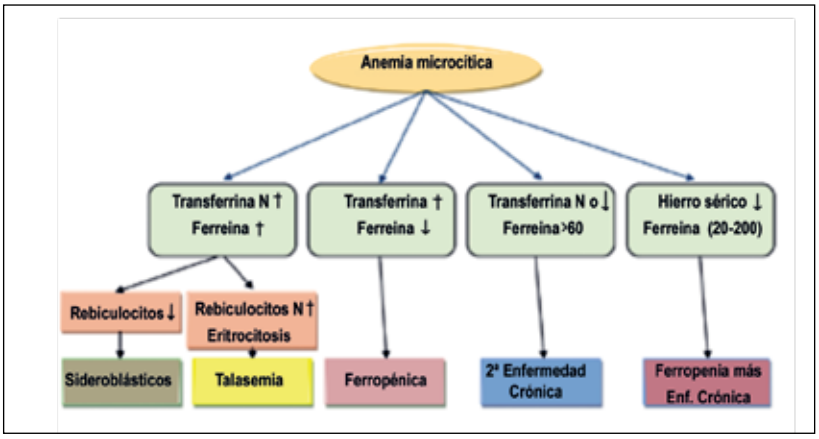



**Figura 2**. Algoritmo de estudio de la anemia microcítica

mayores.

También es importante hacer hincapié en que hay anemias macrocíticas o normocíticas que pueden tener un componente de anemia ferropénica. Es crucial en estos casos tener en cuenta que la anemia puede estar enmascarada por otras causas (por ejemplo, un déficit de vitamina B12 o una patología inflamatoria), y por este motivo se debe incluir el patrón o biomarcadores férricos, el cual debe también incluirse cuando en el seguimiento de una anemia no haya mejoría o empeore a pesar de un tratamiento correcto.

| **Tabla 1**. Definición de los diferentes tipos de anemia por ferropenia. |
|---|
| **1. Anemia inflamatoria o por enfermedades crónicas**: anemia multifactorial con aumento de citoquinas, aumento de la regulación de la hepcidina, y hemostasis anormal del hierro. |
| **2.Déficit funcional de hierro**: movilización insuficiente de hierro eritroide en presencia de aumento de requerimientos de hierro como ocurre en los tratamientos con agentes estimulantes de la eritropoyesis. |
| **3.Deficiencia de hierro**: Niveles bajos de hierro total en el cuerpo, en especial el almacenamiento de hierro, pero preservando el hierro eritroide. |
| **4.Anemia por déficit de hierro o anemia ferropénica**: Niveles bajos de hierro total en el cuerpo con presencia de anemia. |
| **5.Eritropoyesis restringida en Hierro**: un insuficiente aporte férrico para la eritropoyesis a pesar de tener los depósitos de hierro adecuados. |
| **6.IRIDA**: anemia ferropénica por refractariedad al hierro, es decir, anemia que no responde al tratamiento con hierro oral, y en muchos casos por una mutación en el gen TMPRSS6 que codifica la proteína serina 6 transmembrana, también conocida como matriptasa-2. |

Una vez se ha diagnosticado la anemia como ferropénica es importante conocer las causas de la ferropenia. En la tabla 1 se definen los diferentes tipos de anemia por ferropenia, ya que nos ayudarán a establecer un correcto tratamiento en cada caso.

En la Figura 3 se esquematiza de forma muy simple los diferentes estados en la depleción de hierro al analizar los biomarcadores férricos. En función de la cantidad de hierro, de ferritina sérica, saturación de transferrina, la hemoglobina y la morfología de los eritrocitos podemos diagnosticar en qué estado de la anemia ferropénica se encuentra el paciente, así como para realizar el seguimiento una vez iniciado el tratamiento.

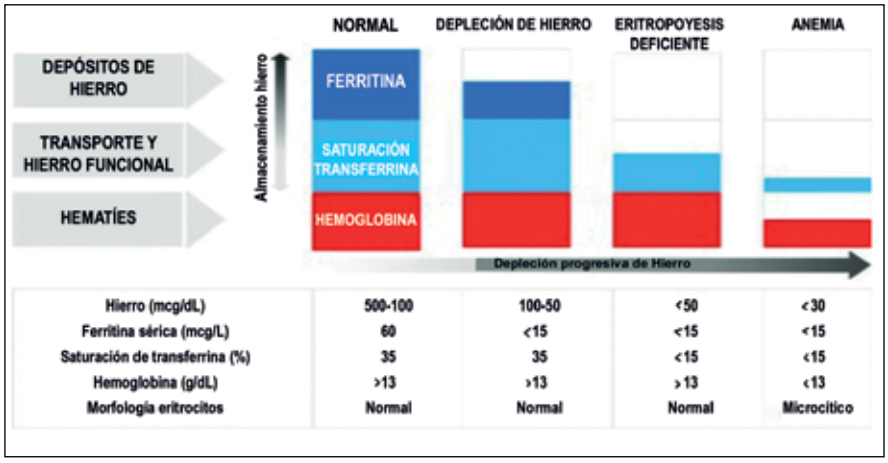



**Figura 3**. Biomarcadores férricos para el diagnóstico del estado de la anemia ferropénica.

## TRATAMIENTOS CONVENCIONALES Y EFECTOS SECUNDARIOS

Es importante incidir en una dieta rica en hierro y, en situaciones específicas, añadir el tratamiento oral o endovenoso.

En cuanto al tratamiento oral, el hierro tiene varios mecanismos de absorción en el intestino, uno a través del enterocito y diferentes enzimas por las que se produce ferritina. Y otro mecanismo por el cual, a través el hepatocito por endocitosis, el hierro entra en el citoplasma y se libera a Fe+2 por la hemoxigenasa. La **hepcidina** es la enzima más importante en este proceso, ya que controla la absorción y el tránsito celular del hierro a través de su acción sobre la proteína ferroprotina, regulando la absorción en los **tres ejes principales: los niveles de hierro, el grado de la eritropoyesis y la presencia de inflamación**. Aquí reside la importancia de diferenciar bien el diagnóstico y comprobar la efectividad del tratamiento, sobre todo en aquellos casos de enfermedad crónica o refractariedad.

**La administración oral de hierro es efectiva, económica y probablemente la mejor opción en la mayoría de los pacientes estables.**

En el mercado hay muchos preparados, siendo los más comunes las sales ferrosas, con mayor biodisponibilidad que las sales férricas. La dosis recomendable es de 100 a 200 mg de hierro en adultos y en niños de 3-6 mg por kilogramo de peso con preparación líquida. **Se recomienda tomar hierro oral en ayunas y junto con vitamina C, ya que está demostrado que mejora la**

**absorción**. A la vez, evitar inhibidores de la absorción del hierro es fundamental, como lo son el café, té u otros fármacos como antibióticos.

Para saber si el tratamiento está siendo efectivo, se puede medir los niveles de hepcidina, ya que niveles reducidos de esta aseguran una buena absorción y recuperación de los niveles de hemoglobina. Si no se observa mejoría es importante determinarla. **Es crucial que el tratamiento se mantenga entre 3 y 6 meses hasta llenar los depósitos de ferritina**.

El gran inconveniente de la toma del hierro oral convencional son los efectos adversos, ya que conlleva una mala adherencia y por tanto a tener que recurrir en determinadas ocasiones al hierro endovenoso o transfusión. De ahí la necesidad de encontrar formulaciones que disminuyan estos efectos indeseados.

## EFECTOS SECUNDARIOS DEL HIERRO ORAL CONVENCIONAL

Los efectos secundarios más comunes con la toma del hierro oral convencional son la coloración de los dientes, y a nivel gástrico las náuseas, vómitos, pirosis, sabor metálico que reduce la adherencia al tratamiento... A nivel intestinal aparece diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, incremento del estrés oxidativo y aumento de patógenos por la alteración de la microbiota intestinal, daño tisular, coloración de las heces. También existe la interacción con determinados medicamentos (antibióticos: tetraciclinas-quinolonas-cloranfenicol; antiácidos, tiroxina, bifosfonatos) y alimentos (té, café, lácteos).

En el caso de realizar la toma postprandial, se mejora la tolerancia, pero se disminuye la absorción entre un 40-50%. Todo ello supone que haya un 20%-30% de abandonos y por tanto, el fracaso terapéutico.

## NUEVAS TECNOLOGÍAS Y OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA

Gracias a los avances en formulación farmacéutica, actualmente existen nuevas tecnologías que optimizan la absorción y por tanto mejoran el tratamiento en su totalidad. Es el caso de la tecnología liposomal, empleando liposomas, vehículos de transporte de activos, en este caso, el hierro, para mejorar la absorción y reducir el estrés oxidativo y con ello los efectos adversos. Esto supone una nueva opción terapéutica frente a tratamientos convencionales orales en determinadas situaciones, por ejemplo, cuando exista mala tolerabilidad.

### ● El hierro liposomado

El hierro consigue absorberse mejor gracias a que es transportado en liposomas. Un liposoma es una membrana esférica de naturaleza fosfolipídica similar a las membranas celulares del cuerpo humano, por lo que puede fusionarse con ellas y ser absorbido con mayor facilidad por el organismo. En la figura 4 se puede ver de forma esquemática el mecanismo de absorción del hierro liposomado de uno de los productos más recientes del mercado. En este caso, el hierro liposomado se absorbe a través de las células M del intestino (células pertenecientes al sistema inmunológico), es decir, no se absorbe por el enterocito como los hierros convencionales, llegando así directamente al torrente linfático y viajando al hígado. Aquí, el liposoma se fusiona y libera el hierro, almacenándose.

Una de las principales ventajas de este sistema de transporte y liberación es que permite reducir el estrés oxidativo que se genera en los enterocitos por la presencia de hierro, ayudando a proteger la mucosa gastrointestinal y minimizando los efectos adversos, incrementando la absorción del hierro en el intestino, en definitiva, proporcionando una mayor biodisponibilidad y con ello, se mejora la adherencia al tratamiento y se disminuye el fracaso terapéutico.

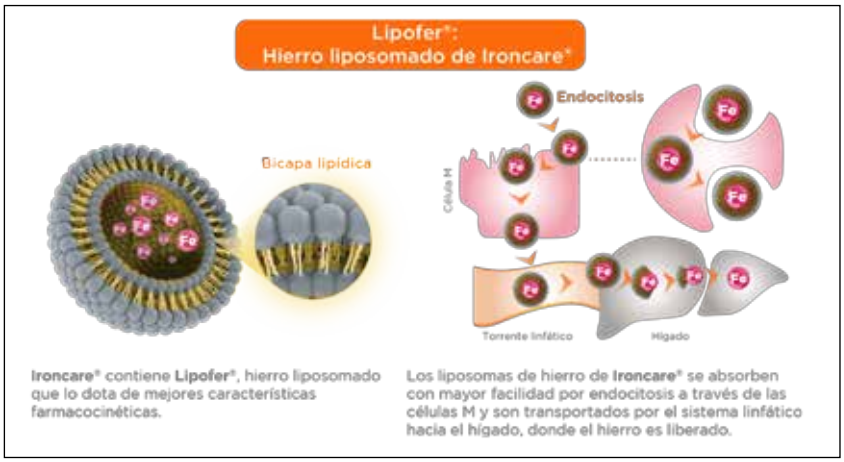



**Figura 4**. Mecanismo de absorción por vía linfática del hierro liposomado.

● **¿En qué situaciones el hierro liposomado es una buena opción terapéutica?**

El hierro liposomado es una opción óptima en los grupos más vulnerables y en los que hay que poner especial atención, como es el caso de la mujer. En la figura 5 se muestran de forma esquemática las etapas de la vida de la mujer cuya prevalencia en la falta de hierro es mayor: adolescentes, mujeres en edad fértil, embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, deportistas y veganas/vegetarianas.

**Figura 5**. Grupos en los que se requiere suplementación de hierro en la mujer.

Existen situaciones especiales donde el tratamiento puede variar, como en anemia ferropénica refractaria o anemia ferropénica intolerante, en las cuales, en más del 68% se puede emplear un tratamiento con hierro liposomado.

En el embarazo es especialmente importante un buen diagnóstico y tratamiento de la anemia, tanto para la mujer como para el neonato. De ahí que la SEHH haya recomendado en esta población de riesgo, así como en la mujer en edad fértil por las menstruaciones abundantes, y debido a la mala tolerabilidad al sulfato ferroso, que se administre un tratamiento con hierro liposomado (entre otras opciones según la severidad de los casos), y que, además, este tratamiento incluya otros nutrientes, como vitaminas (ver tabla 3).

Es importante hacer hincapié en las consecuencias de la ferropenia en el desarrollo fetal y/o mental en los recién nacidos. Por eso, en este grupo de riesgo es crucial que la absorción de hierro sea adecuada. Y, además, durante el embarazo, no sólo se requiere el hierro para el tratamiento, sino que este tratamiento se optimiza si además existe un aporte de otras vitaminas, así como en otras situaciones de déficit nutricional.

En la tabla 3 se muestra una combinación de ingredientes que, junto con el hierro, en este caso hierro liposomado, contribuyen a una mejor absorción y a una mejor suplementación, convirtiéndolo en un tratamiento muy completo para las situaciones mencionadas.

● **Evidencia de la efectividad del hierro liposomado, Lipofer®**

Existe una amplia evidencia de la mejora de la absorción del hierro cuando este se utiliza en liposomas. Es el caso del hierro liposomado Lipofer®, con el que se han realizado varios estudios, uno en personas sanas y otro en mujeres con déficit de hierro para observar su biodisponibilidad, efectividad y seguridad en el tratamiento de la anemia ferropénica.

Mientras que en el estudio con personas sanas se comprobó la gran seguridad del tratamiento, en el estudio en mujeres con déficit de hierro o estado ferrodeficitario, estudio randomizado y doble ciego, se incluyeron 122 pacientes con media de edad de 22,2 años en el grupo placebo y de 22, 5 en el grupo de hierro liposomado. Los criterios de inclusión, además de no fumadoras, se referían a mujeres que presentaran niveles de almacenamiento de hierro bajo, definido por el nivel de ferritina sérica de <40ng/ml y hemoglobina ≥110 g/l.

| Nombre | Descripción | Molécula |
|---|---|---|
| PREBIÓTICOS Fructooligosacáridos | Prebióticos que favorecen la absorción y mejoran la tolerabilidad gastrointestinal del hierro. | |
| Vit C | Ayuda a reducir el cansancio y la fatiga y mejora la absorción de hierro. | |
| Vit B9 (ácido fólico) | Ayuda a la formación de células sanguíneas. | |
| Vit B12 | Contribuye a la formación normal de glóbulos rojos y a reducir el cansancio y la fatiga. | |
| Esta combinación de ingredientes junto con el hierro liposomado Lipofer® es característica del producto Ironcare® | | |

*Esta combinación de ingredientes es característica del producto Ironcare®

**Tabla 3**. Combinación* de diferentes componentes para mejorar el tratamiento de la anemia ferropénica en situaciones de mayor vulnerabilidad.

Se les trató con 14 mg hierro liposomado (Lipofer®) al día.

Los resultados fueron muy buenos en cuanto al incremento de los biomarcadores hematológicos que implican una mejora en la anemia ferropénica, ya que se vio un incremento de los eritrocitos totales, el hematrocrito, Hb, hierro sérico, ferritina sérica, la saturación transferrina, RDW y el volumen corpuscular medio, a la vez que se disminuía el ZnPP y sTtfR.

Se observó un pico a las 4 horas de administración, demostrando que una opción de tratamiento oral es el hierro liposomado con un sobre al día (14 mg al día), cuya composición tiene sabor naranja, ya que en un corto periodo de tiempo y con una pequeña cantidad de hierro, el estatus de los biomarcadores mejoraba pacientes con deficiencia de hierro. Por tanto, ya por su efectividad como por su modo de presentación (no cápsulas y mejor sabor) hace que deba ser considerado un suplemento en la prevención de esta deficiencia de hierro en grupos de riesgo, como mujeres en edad fértil, mujeres embarazadas, etc.

## CONCLUSIONES

La anemia ferropénica es una pandemia mundial con fácil tratamiento, pero que está infradiagnosticada e infratratada. Existen tratamientos que se emplean de forma convencional pero que por sus mecanismos de acción producen efectos adversos que conllevan una menor adherencia y en definitiva un fracaso terapéutico.

En la actualidad, gracias a las nuevas tecnologías de encapsulación de activos, como los liposomas, disponemos del hierro liposomado, que se absorbe mejor y que, si se combina con otros componentes como prebióticos que ayudan a equilibrar la microbiota intestinal y otras vitaminas que contribuyen a la formación de glóbulos rojos, además de la vitamina C, optimizan el tratamiento oral. Todo ello hace que sea una buena opción terapéutica en mujeres en edad fértil, por las menstruaciones abundantes, y también en la mujer embarazada, por la mala tolerabilidad al sulfato ferroso, además de en anemias refractarias o pacientes intolerantes a los otros tratamientos orales, y en pacientes especialmente vulnerables.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco-Rojo, R., Pérez-Granados, A., Toxqui, L., González-Vizcayno, C., Delgado, M., & Vaquero, M. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. Br J Nutr. 2011;105(11):1652-9.
2. Lelic M, Bogdanovic G, Ramic S, Brkicevic E. Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborns. Med Arch. 2014 Jun;68(3):184-7.
3. Camaschella, C. Iron-Deficiency Anemia. NEJM 2015, 372(19), 1832–1843.
4. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016, 27;387907-16.
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017 16;390(10100):1211-1259.
6. Achebe MM ,Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. Blood 2017 Feb 23;129(8):940-949.
7. Percy L, Mansour D, Fraser I. Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017 ;40:55-67.
8. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) "El 20% de las mujeres en edad fértil, el 40% de las gestantes y el 15% de los adolescentes tienen anemia ferropénica en España" Nota de prensa, 31 Julio 2018.
9. S.Payan. A.Remacha . Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas. Documento SEHH 2018.

# IRONCARE

Complemento alimenticio a base de:

**Hierro liposomado Lipofer®**

## LA TRIPLE MEJORA EN LA SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO[1,2]

- Mejor **Absorción**
- Mejor **Tolerabilidad**
- Mejor **Biodisponibilidad**

**POSOLOGÍA**

Disolver directamente en la boca

**1 sobre diario**

SIN GLUTEN · SIN LACTOSA · SABOR A NARANJA


Bibliografía

1-Moretti D, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. Blood ,2015 126:1981-1989; 2- Navas-Carretero, S, et al. A comparative study of iron bioavailability from cocoa supplemented with ferric pyrophosphate or ferrous fumarate in rats. Ann Nutr Metab, 2007;51(3):204-7.


Procare Health
Naturally woman

## Caso Clínico

# Vulvitis de células plasmáticas (vulvitis de zoon)

## Plasma cell vulvitis (zoon´s vulvitis)

**López-Olmos J, Navarro P**

*(1). Unidad de Ginecología, Centro de Especialidades de Monteolivete, Valencia (España).*
*(2). Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia (España)*

**RESUMEN**

Presentamos en una mujer de 79 años, una lesión vulvar en placa rojo-brillante, afectando labios menores y periuretral. En la biopsia, el diagnóstico patológico fue: vulvitis de células plasmáticas o vulvitis de Zoon. Con tratamiento de clobetasol notó mejoría del prurito vulvar, pero a los 2 meses no había desaparecido la lesión.

**Palabras clave**: Vulvitis de células plasmáticas (Zoon), Clobetasol, Marcador CD 138.

**ABSTRACT**

We present in a woman of 79 years-old a vulvar lesion of bright-red patch, in labia minora and periurethral. In the biopsy , the pathologic diagnostic was plasma cell vulvitis (Zoon ´s Vulvitis). With clobetasol treatment there were improvement in vulvar pruritus, but at 2 months the lesion not disappeared.

**Keywords**: Plasma cell vulvitis (Zoon´s), Clobetasol, CD 138 marker.

CORRESPONDENCIA:

**Jorge López-Olmos**
Avda . Navarro Reverter, 4 – 13ª
46004- VALENCIA
jlopezo@sego.es

## INTRODUCCION

Zoon , en 1952, vio un eritema en el glande y lo describió como una balanopostitis circunscrita plasmocelular (1); tres años después también la vio en la vulva. Pero antes, en 1954, Garnier ya la había descrito en la vulva.

La vulvitis de células plasmáticas (VCP) o vulvitis de Zoon, es una vulvitis circunscrita que se caracteriza por un infiltrado de células plasmáticas (2). Es un proceso, raro, benigno, crónico, de causa desconocida. Se ha pensado en variante del líquen plano. Cursa con remisiones y reapariciones. Se han considerado factores predisponentes: el calor, la fricción, una pobre higiene e infecciones persistentes.

Clínicamente, es un eritema, un parche naranja-rojizo, brillante, que puede afectar a cualquier parte de la vulva, pero más frecuente en labios menores y mayores, en introito y periuretral. Se da en postmenopáusicas, y da dolor, irritación vulvar, prurito, quemazón y dispareunia (3).

En la histología (2), hay atrofia de la epidermis, espongiosis , células disqueratóticas dispersas, no hay atipias ni mitosis. Y hay un infiltrado denso , de células plasmáticas (>50%), en la dermis, con linfocitos, neutrófilos y eosinófilos. Hay proliferación vascular, capilares dilatados, con extravasación de eritrocitos, y depósitos de hemosiderina.

El diagnóstico diferencial (1, 2), debe hacerse con: líquen plano erosivo, penfigoide bulloso, penfigoide

cicatricial, pénfigo vulgar, erupción por drogas, enfermedad de Bowen, Paget extramamario, sífilis, candidiasis eritematosa crónica, eritroplasia de Queyrat (Cáncer in situ escamoso) y cáncer escamoso.

En el tratamiento se han ensayado múltiples opciones: desde corticoides, antibióticos, hasta α-interferón, clobetasol, imiquimod, tacrolimus, misoprostol, corticoides intralesionales, retinoides, laser y cirugía. Con azatioprina , metotrexato y ciclosporina, no se ha obtenido éxito (3).

En este trabajo, presentamos un caso de VCP con la clínica típica , y mostramos las imágenes histopatológicas.

## CASO CLINICO

Mujer de 79 años, G4P4, con menopausia a los 52 años. Antecedentes personales: diabetes, HTA , alergia al ácido pentosanopolisulfúrico. Consultó por úlcera vulvar, en otra provincia. Ante sospecha de cáncer epidermoide de vulva, le hicieron biopsia de vulva, cuyo resultado fue: vulvitis de células plasmáticas (Zoon), sin evidencias de malignidad.

Por problemas familiares, se traslada a nuestra provincia, y acude a revisión a Ginecología, quejándose de prurito vulvar (no llevaba tratamiento). A la exploración, vemos la vulva con el clítoris desaparecido, y una lesión ulcerosa , eritematosa en abánico, afectando tercio superior de labios menores y periuretral (figura 1). Se toma una citología vulvar, informada de anomalías en las células epiteliales escamosas, son atípicas ( ASCUS, atipias de significado incierto). Paraqueratosis con disqueratosis focal. Se trató con clobetasol, y mejoró de sus molestias de prurito.

**Figura 1**. MACROSCOPICA. Lesión eritematosa rojo-brillante afectando labios menores y periuretral.

Dos meses después la citamos para ver evolución, y al estar la lesión igual, practicamos biopsia de vulva con anestesia local. El informe patológico indica: en la muestra de tejido se aprecia un infiltrado inflamatorio denso subepitelial, en banda, compuesto por células plasmáticas (figura 2). Con el marcador CD 138, se ven realzadas las células plasmáticas, y también marca las células epiteliales (figura 3).

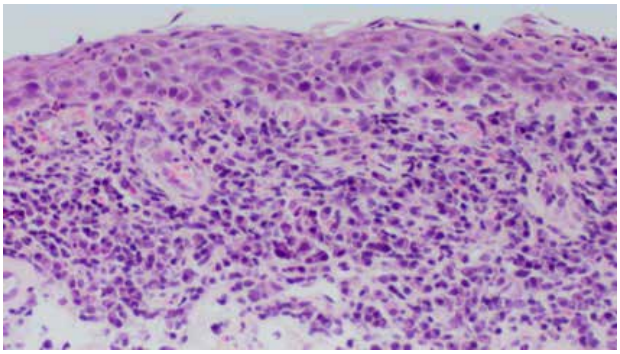


**Figura 2**. MICROSCOPICA (HE, 100 x). Denso infiltrado inflamatorio subepitelial, en banda, compuesto por células plasmáticas.

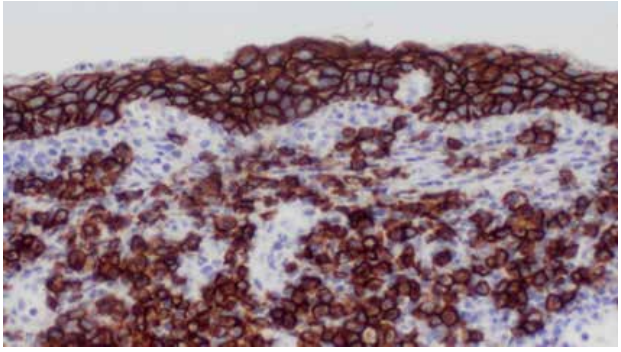


**Figura 3**. MICROSCOPICA (CD 138, 100 x). Con el CD 138, marcador de células plasmáticas, también se marcan las células epiteliales.

Posteriormente, iniciamos tratamiento con imiquimod, estando pendientes del resultado a 6 meses.

## DISCUSION

El diagnóstico de la VCP es clínico e histológico (infiltrado de células plasmáticas >50%), como en nuestro caso. Hay retraso en el diagnóstico una media de 55,4 meses, por diagnóstico equivocado, no diagnóstico por médicos no conocedores o por ausencia de síntomas. Hay retraso en el diagnóstico e inapropiados tratamientos previos (4). Los síntomas, frecuentes y severos, no tienen relación con la edad, la extensión de la lesión o su duración.

La VCP es un dilema en el prurito vulvar, puede ser recurrente y con historia de años de duración (5). Puede ser un caso de prurito vulvar intratable (6), a pesar de distintos tratamientos y sin mejoría. Una lesión eritematosa con prurito vulvar, si tras tratamiento corticoide tópico, no hay respuesta, pensar en la VCP. Aún así, es una condición alarmante (7).

Entre los síntomas, produce dispareunia, incluso apareunia (8), con imposibilidad de practicar el coito.

Se han comparado tratamientos: ácido fusídico 2%+ valerato de betametasona 0,1% (14 casos), clobetasol propionato 0,05% (6 casos) y tacrolimus 0,1% (4 casos), en un estudio retrospectivo de 2000-2013 (9), viendo resutados a 12, 24 y 52 semanas. A las 12 semanas, hay mejoría en 85% de los síntomas y en 45% de los signos. No hubo diferencias entre los tres grupos. Todas mejoraron más de los síntomas que de los signos. Un caso del primer grupo y un caso del tercer grupo, abandonaron el tratamiento por los efectos secundarios locales.

En el caso de David y Massey (10), con clobetasol, a 1 mes estaba sintomática, y a los 3 meses, había menos eritema. En nuestro caso, con clobetasol, a los 2 meses mejoró del prurito, pero la lesión estaba igual. Practicamos biopsia de vulva que confirmó la VCP, e iniciamos nuevo tratamiento con imiquimod, estando pendientes del resultado a los 6 meses.

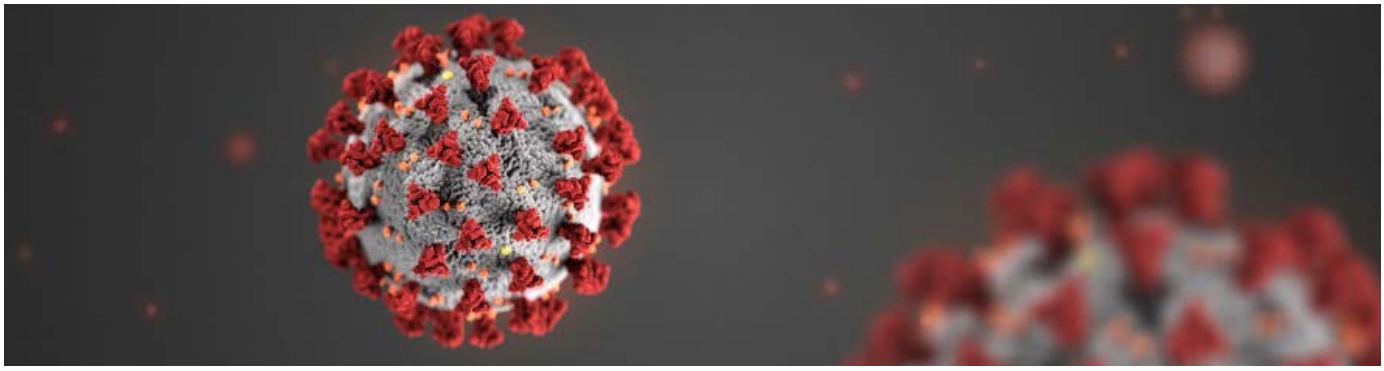
Virgili y cols (11), en 17 años (1986-2003), han tenido 20 casos de VCP, en mujeres de 28-74 año , media 55 años. En 75% eran postmenopáusicas. Al revisar 18 secciones histológicas de biopsias por un patólogo, se confirmó el diagnóstico en 16 casos. El punto clave es el infiltrado de células plasmáticas, debe ser >50 %. Si el infiltrado es de 25-50% , para el diagnóstico hay que ver atrofia del epitelio y depósitos de hemosiderina. Si el infiltrado es <25%, es un infiltrado no específico, y no se considera VCP.

## BIBLIOGRAFÍA


1. ROWAN, D. Plasma cell vulvitis, en Vulvar disease. Breaking the myths, de Bornstein, J (ed). Springer, Switzerland, 2019 ; 26 : 211-212.
2. KAMARASHEV, J.A y VASSILEVA, S.G. Dermatologic disease of the vulva . Clin Dermatol, 1997; 15 : 53-65.
3. SAND, F.L y THOMSEN, S.F. Skin diseases of the vulva: inflammatory, erosive-ulcerating and apocrine gland diseases , zinc and vitamin deficiency, vulvodynia and vestibulidynia. J Obstet Gynecol, 2017, doi 10.1080.
4. VIRGILI, A ; CORAZZA, M; MINGHETTI, S y BORGHI, A. Symptoms in plasma cell vulvitis : first observational cohort study on type , frequency and severity. Dermatology, 2015 ; 230 : 113-118.
5. ÇELIK, A ; HALILOGLU, B; TANNÖVER, Y ; ILTER, E ; GÜNDÜZ , T ; ULU , I ; MIDI , A y OZEKICI, U. Plasma cell vulvitis: a vulvar itching dilemma. Indian J dermatol Venereol Leprol , 2012 ; 78 : 230-231.
6. GOLDSTEIN, A.T ; CHRISTOPHER , K y BURROWS, L.J Plasma cell vulvitis: a rare cause of intractable vulvar pruritus. Arch Dermatol , 2005 ; 14 : 789-790.
7. BHARATIA, P.R; PRADHAN, A.M y ZAWAR , V.P. Plasma cell vulvitis. Indian J Sex Transm Dis ɣ AIDS, 2015; 36 : 185-187.
8. AJIBONA, O.O y BROWN, L. Apareunia in a patient with Zoon ´s vulvitis. J Obstet Gynecol , 2005 ; 25 : 315.
9. VIRGILI , A ; BORGHI , A ; MINGHETTI, S y GRAZZA, M. Comparative study on topical immunomodulatory and anti-inflammatory treatments for plasma cell vulvitis : long-term efficacy and safety. JEADV , 2015 ; 29 : 507-514. doi : 10.1111/jdv. 12604
10. DAVID, L y MASSEY, K. Plasma cell vulvitis and response to topical steroids : a case report. Int J STD ɣ AIDS, 2003 ; 14 : 568-569.
11. VIRGILI, A; LEVRATTI, A; MARZOLA, A y CORAZZA, M. Retrospective histopathologic reevaluation of 18 cases of plasma cell vulvitis. J Reprod Med , 2005 ; 50 : 3-7.

**SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA S.E.G.O.**

# Recomendaciones para la prevención de la infección y el control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en la paciente obstétrica



El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, incluyendo siete casos graves, con una exposición común a un mercado mayorista de la ciudad de Wuhan. El primer caso empezó con fiebre, tos seca, disnea y hallazgos radiológicos de infiltrados pulmonares bilaterales el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020 se identificó como agente causal del brote a un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. La enfermedad causada por este nuevo virus se ha denominado por consenso internacional COVID-19.

Según las evidencias actuales se calcula que el período de incubación es de 5 días (rango de 2-14 días). La enfermedad afecta principalmente a personas de entre 30 y 79 años, siendo muy poco frecuente entre los menores de 20 años. La tasa de letalidad se estima aproximadamente en el 1% (IC 95% 0,5-4%), con cifras superiores en China y menores en Europa y EE.UU. (1-3%).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ofrece una información actualizada acerca del número de casos y muertes a través de su página web: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports. El 80% de los casos identificados presentan un cuadro leve y un 20% puede tener manifestaciones clínicas más graves, en la mayoría de estos casos los pacientes presentaban enfermedades de base como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes o enfermedad respiratoria crónica (6).

En España, los datos son actualizados diariamente por el Ministerio de Sanidad (https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/situacionActual.htm).

## Infección por coronavirus 2019 durante el embarazo

Existen muy pocos datos referentes a la infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo, sin embargo, los datos existentes acerca de la infección por otros coronavirus similares (*Severe Acute Respiratory Syndrome* [SARS-CoV] o el *Middle East Respiratory Syndrome* [MERS-CoV]), hacen extrapolable el posible efecto del SARS-CoV-2 en la mujer embarazada.

## Efecto del SARS-CoV sobre el embarazo

La serie más larga de embarazadas fue descrita durante el brote de 2003 en Hong Kong. Se infectaron 12 mujeres, con una mortalidad del 25% (síndrome de distrés respiratorio agudo [SDRA] en 4, coagulacion intravascular diseminada [CID] en 3, fallo renal en 3, neumonía bacteriana en 2 y sepsis en 2), con un porcentaje de necesidad de ventilación mecánica superior entre las embarazadas que entre las no embarazadas.

Los resultados perinatales fueron diferentes en función del trimestre de embarazo:

- 4 de las 7 infecciones de primer trimestre acabaron en aborto espontáneo y 2 realizaron una interrupción voluntaria del embarazo.
- 4 de las 5 embarazadas de más de 24 semanas tuvieron un parto prematuro (3 cesáreas indicadas por deterioro materno, a las 26, 28 y 32 semanas, con complicaciones posparto como displasia broncopulmonar, perforación yeyunal y enterocolitis necrotizante. Los 2 niños que nacieron después de que sus madres se recuperaran del SARS tuvieron retrasos de crecimiento intrauterino) y solo 1 dio a luz un feto a término sano.

En ningún caso se demostró la transmisión de madre a hijo.

El embarazo parece empeorar el curso de la enfermedad por SARS-CoV: mayor tiempo de hospitalización, mayor tasa de fallo renal, sepsis, CID, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (el 40% de las embarazadas requirieron ventilación mecánica frente a un 13% en adultos ($p = 0,07$) y con mayor letalidad ($p = 0,01$).

## Efecto del MERS-CoV sobre el embarazo

El MERS afecta principalmente a hombres mayores de 50 años, y su tasa de letalidad se estima en un 35-40%.

Se han descrito 13 casos en embarazadas, de los cuales 2 fueron asintomáticos. De los 11 casos con síntomas: 7 ingresaron en la UCI por SDRA, 5 requirieron ventilación mecánica, 3 murieron (23%) entre los 8 y 25 días posparto y 8 se recuperaron.

Los resultados perinatales fueron: los 2 hijos de las mujeres asintomáticas nacieron a término sanos; de los casos sintomáticos: 1 fue óbito intraútero, 1 recién nacido muerto, 1 prematuro de 25 semanas que murió a las 4 horas posparto, 2 prematuros sanos, 5 a término sanos y 1 caso sin datos al respecto.

En ningún caso se demostró la transmisión de madre a hijo.

## Efecto del SARS-CoV-2 sobre el embarazo

Existen muy pocos datos disponibles de embarazadas afectas de COVID-19, pero parece que las embarazadas no son más susceptibles de infectarse por coronavirus, de hecho este nuevo coronavirus parece afectar más a hombres que a mujeres.

Los datos que conocemos del SARS y MERS sugieren que en las embarazadas la infección puede ser desde asintomática a causar serios problemas respiratorios y muerte.

Chen y cols. han publicado (12 de febrero de 2020) una serie de 9 casos de infección por SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas de tercer trimestre (7).

El cuadro clínico que presentaron fue: en 7 casos fiebre, 4 tos, mialgia en 3, dolor de garganta en 2 y malestar general en 2 casos. En 5 casos se detectó linfopenia y en 3 casos transaminitis. Ninguna paciente desarrolló una neumonía severa por este virus y no hubo ninguna muerte.

Nacieron 9 niños vivos, todos ellos por cesárea. Se detectó sospecha de pérdida de bienestar fetal en 2 casos, pero no hubo ningún caso de asfixia fetal. Todos los recién nacidos tuvieron una puntuación en el test de Apgar de entre 8-9 al primer minuto y entre 9-10 a los 10 minutos.

Las muestras recogidas de 6 de los casos (líquido amniótico, sangre de cordón umbilical, frotis orofaríngeo al recién nacido y leche materna) dieron resultados todos negativos para SARS-CoV-2.

En una segunda serie de 9 embarazadas con 10 niños, publicada por Zhu y cols. (10 de febrero de 2020), los síntomas se iniciaron antes del parto en 4 casos, 2 en el mismo día del parto y en 3 casos en el posparto. La clínica fue similar a las no embrazadas, principalmente fiebre y tos. En 6 casos se detectó alteración del bienestar fetal, 7 fueron cesáreas y 6 niños nacieron prematuros (9).

El síntoma principal de los recién nacidos fue distrés respiratorio en 6, 2 tuvieron fiebre, alteración de la función hepática en 2, 1 caso de taquicardia, 1 caso con vómitos y 1 neumotórax. En el momento de la publicación 5 recién nacidos estaban sanos, 1 había fallecido y 4 permanecían hospitalizados pero estables.

Se recogió una muestra orofaríngea de 9 de los 10 niños y en todos los casos los resultados de la proteína C reactiva (PCR) para SARS-CoV-2 fue negativa.

De estas dos publicaciones podemos extrapolar, con la máxima precaución, dado el número limitado de casos, que:

- La neumonía en las pacientes embarazadas no parece ser más grave que en el resto de grupos de población.
- No hay evidencia de la transmisión intrauterina del SARS-CoV-2 en mujeres que adquieren la infección durante el tercer trimestre de embarazo.
- La infección perinatal por SARS-CoV-2 puede tener efectos adversos sobre los recién nacidos, como pérdida del bienestar fetal, parto prematuro, distrés respiratorio, trombocitopenia acompañado de alteración de la función hepática e incluso muerte.

## Mecanismo de transmisión

La información disponible sugiere que la infección es zoonótica, pero se desconoce la fuente exacta de infección. Se ha demostrado la infección persona-persona por gotas respiratorias y contacto directo con secreciones respiratorias de forma similar al virus influenza. Al toser o estornudar se exhalan gotitas que se inhalan por los contactos cercanos (menos de 2 metros). No está claro si también se puede transmitir por fómites o si la transmisión fecal-oral también es posible.

## Cuadro clínico

El COVID-19 se puede manifestar con síntomas semejantes a un resfriado común hasta un cuadro de insuficiencia respiratoria grave e incluso la muerte.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen fiebre, tos, mialgia, cefalea y diarrea.

La complicación más frecuente es la neumonía y los cambios analíticos más frecuentes son linfopenia, leucopenia y trombocitopenia.

En un 17-29% de los pacientes hospitalizados el cuadro puede evolucionar a SDRA.

Según los datos disponibles de 18 embarazadas infectadas por SARS-CoV-2, todas se infectaron en el tercer trimestre del embarazo y todas mostraron cuadros clínicos semejantes a la clínica de los adultos. De estas 18 embarazadas, 16 dieron a luz por cesárea y los recién nacidos no mostraron infección por SARS-CoV-2.

## Definición de caso de infección por el SARS-CoV-2

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Procedimiento_COVID_19.pdf. Actualización 27 de febrero de 2020 (2).

Se considerarán casos en investigación de COVID-19 los que cumplan alguno de los siguientes criterios:

A. Cualquier persona con un cuadro clínico compatible con infección respiratoria aguda (inicio súbito de cualquiera de los siguientes síntomas: tos, fiebre, disnea) de cualquier gravedad.
   Y en los 14 días previos al inicio de los síntomas cumple cualquiera de los siguientes criterios epidemiológicos:
   1. Historia de viaje a áreas con evidencia de transmisión comunitaria. Las áreas consideradas actualmente se pueden consultar en el siguiente enlace: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/areas.htm.
   2. Historia de contacto estrecho con un caso probable o confirmado.
B. Cualquier persona que se encuentre hospitalizada por una infección respiratoria aguda con criterios de gravedad (neumonía, SDRA, fallo multiorgánico, *shock* séptico, ingreso en UCI o fallecimiento) en la que se hayan descartado otras posibles etiologías infecciosas que puedan justificar el cuadro (resultados negativos como mínimo para un panel de virus respiratorios, incluyendo gripe).

Estos criterios deben servir como una guía para la evaluación. Las autoridades de salud pública valorarán conjuntamente con los profesionales asistenciales el cumplimiento de los criterios de forma individualizada.

A efectos de la definición de caso, se clasifica como contacto estrecho:

- Cualquier persona que haya proporcionado cuidados a un caso probable o confirmado mientras el caso presentaba síntomas: trabajadores sanitarios que no han utilizado las medidas de protección adecuadas, miembros familiares o personas que tengan otro tipo de contacto físico similar.
- Cualquier persona que haya estado en el mismo lugar que un caso probable o confirmado mientras el caso presentaba síntomas, a una distancia menor de 2 metros (ejemplo: convivientes, visitas).
- Se considera contacto estrecho en un avión, a los pasajeros situados en un radio de 2 asientos alrededor de un caso probable o confirmado mientras el caso presentaba síntomas y a la tripulación que haya tenido contacto con dichos casos.

### Criterio de laboratorio

- PCR de *screening* positiva y PCR de confirmación en un gen alternativo al de *screening* también positiva.

Los casos se clasificarán del siguiente modo:

- Caso en investigación: cuando cumpla uno de los criterios descritos en el cuadro anterior.
- Caso confirmado por laboratorio: caso que cumple criterio de laboratorio.
- Caso probable: caso en investigación cuyos resultados de laboratorio para SARS-CoV2 no son concluyentes o solo son positivos para una de las PCR del criterio de laboratorio.
- Caso descartado: caso en investigación cuyas PCR del criterio de laboratorio son negativas.

*Muestras recomendadas para el diagnóstico*
Muestras del tracto respiratorio

- Superior: exudado nasofaríngeo y/o orofaríngeo (igual que para el diagnóstico de gripe).
- Inferior: preferentemente lavado broncoalveolar, esputo (si es posible) y/o aspirado endotraqueal, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave.

En los casos confirmados se recogerá:

- Sueros: se recogerán 2 muestras de suero, la primera en la fase aguda y la segunda transcurridos 14-30 días para confirmar la presencia de anticuerpos.
- Heces y orina: se recogerán muestras de heces y orina para confirmar o descartar la excreción de virus por vías alternativas a la vía respiratoria.

*Pruebas diagnósticas adicionales*
- Radiografía de tórax: ante la necesidad de realizar una radiografía de tórax, esta no se demorará por el hecho de estar embarazada.
- Ecografía fetal: se realizarán los controles ecográficos en función de las semanas de embarazo, la gravedad del cuadro clínico materno y el bienestar fetal.
- Registro cardiotocográfico (RCTG): se realizarán los controles de bienestar fetal adecuados a las semanas de embarazo.

## Limpieza y desinfección de superficies

El procedimiento de limpieza y desinfección de las superficies y de los espacios en contacto con la paciente se hará de acuerdo con la política habitual de limpieza y desinfección del centro. Existe evidencia de que los coronavirus se inactivan en contacto con una solución de hipoclorito sódico con una concentración al 0,1%, etanol al 62-71% o peróxido de hidrógeno al 0,5%, en un minuto. Es importante que no quede humedad en la superficie cercana al paciente. Se pueden emplear toallitas con desinfectante.

Se emplearán los detergentes y desinfectantes habituales autorizados para tal fin (con efecto virucida) y para las superficies se utilizará material textil desechable.

## Actuación ante la llegada de una embarazada a urgencias con sospecha de infección por SARS-CoV-2

Dada la situación de incertidumbre sobre las características de la transmisión de este virus, la situación epidemiológica actual en nuestro país y el principio de precaución, las medidas recomendadas en este momento, que se irán revisando según se disponga de más información sobre la enfermedad y su epidemiológica, son las siguientes:

- El personal sanitario debe establecer de forma rápida si un paciente con infección respiratoria aguda (IRA) cumple los criterios de caso en investigación de SARS-CoV-2.
- Las pacientes que se identifiquen como casos en investigación deberán separarse de otros pacientes, se les pondrá una mascarilla quirúrgica y serán conducidas de forma inmediata a una zona de aislamiento. El personal que les acompañe hasta la zona de aislamiento llevará mascarilla quirúrgica y guantes. Si hay riesgo de contacto con fluidos además debe llevar bata y protección ocular.
- Los casos en investigación deben ser aislados a la espera de los resultados de las pruebas diagnósticas. Si el cuadro clínico no lo precisa y se puede garantizar el aislamiento domiciliario, estas personas pueden perma-

necer en aislamiento en su domicilio, no siendo necesario un ingreso hospitalario. Debe tenerse en cuenta las semanas de embarazo y los potenciales riesgos para el feto:
  - Por debajo de las 24 semanas de embarazo se comprobará la viabilidad fetal y se seguirá el mismo procedimiento que para los demás pacientes.
  - Por encima de las 24 semanas se comprobará el bienestar fetal y la paciente permanecerá en observación hasta el resultado de las pruebas diagnósticas. El control del bienestar fetal se realizará mediante ecografía y/o RCTG en función de las semanas de embarazo.
- Los casos probables y confirmados se ingresarán en un hospital en aislamiento de contacto y por gotas. Siempre que sea posible, y en especial en caso de realización de maniobras que puedan generar aerosoles, se recomienda aislamiento en habitación de presión negativa. El control del bienestar fetal se realizará en función de los criterios obstétricos, en función de las semanas de embarazo.

## Equipos de protección para el personal sanitario

https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Procedimiento_COVID_19.pdf (2).

- El personal sanitario que atienda a casos en investigación, probables o confirmados, para infección por SARS-CoV-2 o las personas que entren en la habitación de aislamiento (por ejemplo: familiares, personal de limpieza…) deben llevar un equipo de protección individual (EPI) para la prevención de infección por microorganismos transmitidos por gotas y por contacto que incluya:
  - Bata resistente a líquidos.
  - Mascarilla: aunque por el momento no existe evidencia de transmisión aérea se recomienda como medida de precaución la utilización de mascarilla FFP2.
  - Guantes.
  - Protección ocular antisalpicaduras.
- En los procedimientos que generen aerosoles, que incluyen cualquier procedimiento sobre la vía aérea, como la intubación traqueal, el lavado bronco-alveolar, o la ventilación manual, se deberán reducir al mínimo el número de personas en la habitación y todos deben llevar:
  - Una mascarilla de alta eficacia FFP2 o preferiblemente FFP3.
  - Protección ocular ajustada de montura integral o protector facial completo.
  - Guantes.
  - Batas impermeables de manga larga (si la bata no es impermeable y se prevé que se produzcan salpicaduras de sangre u otros fluidos corporales, añadir un delantal de plástico).

  Si hay disponibilidad, se valorará realizar estos procedimientos en habitaciones de presión negativa.
- Se debe cumplir una estricta higiene de manos antes y después del contacto con el paciente y de la retirada del EPI.

## Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento específico frente al COVID-19. Basándose en la experiencia previa de brotes por otros coronavirus, actualmente se está empleando en algunos casos y de forma experimental el tratamiento con una combinación de inhibidores de la proteasa (lopinavir/ritonavir) con o sin interferón β, o tratamiento con un inhibidor de la ARN polimerasa (remdesivir).

Dado el riesgo potencial del SARS-CoV-2 en las mujeres embarazadas, el tratamiento se basará en la optimización del estado de salud de la madre y el feto con un estrecho seguimiento.

Los principios del tratamiento de la embarazada, al igual que el resto de la población, incluyen:

- Medidas de aislamiento precoz.
- Control de la infección.
- Toma de muestras para el diagnóstico de COVID-19 y otros virus respiratorios.
- Oxigenoterapia si es necesario.
- Evitar la sobrecarga de fluidos.
- Antibioticoterapia empírica si se sospecha coinfección bacteriana.
- Monitorización de la dinámica uterina y el bienestar fetal.
- Ventilación mecánica precoz en caso de deterioro de la función respiratoria.
- Individualizar el momento más adecuado del parto.

El manejo de la mujer embarazada infectada por SARS-CoV-2 debe correr a cargo de un equipo multidisciplinar que establezca el lugar más adecuado para el correcto tratamiento del binomio madre-feto y permita mantener el control y la pronta actuación en caso de deterioro materno o fetal o que se inicie trabajo de parto prematuro.

Los cambios en el bienestar fetal (RCTG) pueden ser un primer síntoma de deterioro materno. Basándonos en la experiencia con el SARS y el MERS las embarazadas pueden tener un fallo respiratorio severo y, en los casos más severos, la ventilación mecánica puede no ser suficiente para conseguir una adecuada oxigenación. En estos casos, y en centros donde se tenga experiencia, la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) podría tener un papel en la embarazada.

## Finalización del embarazo

Se desconoce si finalizar el embarazo puede beneficiar el tratamiento de la madre. En los casos graves, el finalizar el embarazo debe considerarse en función de las semanas de embarazo y de acuerdo con el neonatólogo. La decisión debe ser multidisciplinar.

Se recomienda que la atención al parto se realice en una habitación con presión negativa. Si ello no es posible, el paritorio debería contar con un sistema de ventilación adecuado. El personal que atienda al parto debe llevar el equipo de protección individual adecuado, que incluye: gorro, gafas, batas impermeables, guantes y mascarillas N95.

Para reducir el riesgo de transmisión vertical, se recomienda el clampaje inmediato del cordón umbilical y evitar el contacto piel con piel.

El documento de consenso para la prevención y el control de la infección perinatal por el SARS-CoV-2 publicado recientemente por un grupo de expertos chinos recomienda a las madres con sospecha o diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 que no realicen lactancia materna hasta que se disponga de más datos acerca de su seguridad (11).

### Maduración pulmonar con corticoides

El uso de corticoides para la neumonía asociada al SARS-CoV-2 no parece adecuado, puesto que retrasa el aclaramiento del virus como el MERS. Sin embargo, el uso de corticoides para la maduración pulmonar fetal puede utilizarse, siempre de acuerdo con el equipo multidisciplinar que atienda a la paciente embarazada.

### Recomendaciones sobre viajes a las embarazadas

La recomendación para las embarazadas sería de no viajar a las zonas donde exista transmisión comunitaria del virus.

Los obstetras deben interrogar a las pacientes sobre sus viajes a zonas consideradas como áreas con evidencia de transmisión comunitaria. Las áreas consideradas actualmente se pueden consultar en el siguiente enlace: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/areas.htm.

# Cuidado de los niños nacidos de madres infectadas por el COVID-19

Los niños nacidos de madres infectadas por SARS-CoV-2 deben ser considerados como "casos en investigación" y por tanto deben ser aislados del resto.

## Contacto madre-hijo

Se desconoce si los recién nacidos infectados por SARS-CoV-2 tienen o no más riesgo de complicaciones severas. La posibilidad de transmisión de la madre infectada al recién nacido por las secreciones maternas hace que se recomiende separar temporalmente al recién nacido de su madre mientras la madre se considere potencialmente transmisora.

- Los riesgos y beneficios de separar temporalmente a la madre del recién nacido deben ser valorados por la paciente y su equipo tratante conjuntamente.
- Debe adecuarse una habitación para poder aislar al recién nacido mientras se considere un "caso en investigación". Debe limitarse las visitas a la persona que cuida al recién nacido (progenitor sano…), facilitándole las medidas de protección adecuadas: bata, guantes, mascarilla, protección ocular.
- La decisión de no separar madre y recién nacido debe ser individualizada, en función de la severidad de la infección, signos y síntomas y de los resultados de los test de laboratorio para el diagnóstico de COVID-19.
- Si por algún motivo especial no se pueda separar al recién nacido de su madre, deben considerarse algunas medidas especiales:
    - Disponer de ciertas barreras arquitectónicas (mampara…) y colocar al recién nacido a más de 2 metros de distancia de la madre.
    - Si la madre debe cuidar del recién nacido, no hay ninguna otra persona que pueda hacerlo, la madre debe usar mascarilla quirúrgica a distancias inferiores a 2 metros y, para cualquier manipulación del recién nacido, usar guantes y realizar higiene de manos antes y después de cualquier contacto con el recién nacido.

## Lactancia

EL Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades americano (CDC) recomienda que durante el período de separación de madre y recién nacido se aconseje a la madre que se extraiga la leche, previa limpieza de las manos, con un extractor de leche adecuado, y esta leche pueda administrarse al recién nacido por una persona sana.

El extractor de leche debe limpiarse después de cada extracción con los desinfectantes adecuados.

Si madre y recién nacido permanecen juntos, la madre debe desinfectarse las manos antes de cada toma y colocarse la mascarilla facial.

Sin embargo, el grupo de expertos de China recomienda que hasta que no existan datos suficientes, no se puede descartar la posibilidad de transmisión vertical de COVID-19, por lo que los recién nacidos de madres infectadas no deberían ser alimentados con leche materna hasta que sus madres y la leche den negativo para la infección.

La decisión final sobre el tipo de alimentación del recién nacido deberá consensuarse entre la paciente y el equipo tratante, en base a los conocimientos científicos de cada momento y el estado de salud de la madre y el recién nacido.

## Alta hospitalaria

El alta de la madre debe seguir las indicaciones de alta de cualquier persona infectada por COVID-19.

Para los bebés con pruebas pendientes o con resultados negativos, los cuidadores deben seguir las precauciones generales para evitar la infección del recién nacido por COVID-19.

## Bibliografía consultada

1. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Prevención y control de la infección en el manejo de pacientes con COVID-19. Versión de 20 de febrero de 2020. [Internet]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Documento_Control_Infeccion.pdf.
2. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Actualizado a 27 de febrero de 2020 [Internet]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Procedimiento_COVID_19.pdf.
3. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Manejo en urgencias y primera atención de pacientes con sospecha de COVID-19. Versión de 19 de febrero de 2020 [Internet]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Manejo_urgencias_pacientes_con_COVID-19.pdf.
4. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html.
5. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Interim Considerations for Infection Prevention and Control of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Inpatient Obstetric Healthcare Settings [Consultado el 29 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html.
6. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 40. February 29 2020 [Internet]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf?sfvrsn=7203e653_2.
7. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: A retrospective review of medical records. Lancet 2020 [Internet] Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620303603. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
8. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: What about pregnancies? Lancet 2020 [Internet] Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620303111. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30311-1.
9. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr 2020;9:51-60 [Internet]. Disponible en: http://tp.amegroups.com/article/view/35919/28274.
10. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: What obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.02.017.
11. WangL, Shi Y, Xiao T, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (first edition). Ann Transl Med 2020;8(3):47-55.

**Autora**
Anna Suy Franch
*Vocal de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO*
**Revisores**
José Luis Bartha Rasero
*Presidente del Comité Científico de la SEGO*
Juan Luis Delgado Marín
*Presidente de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO*
Txantón Martínez-Astorquiza Ortiz de Zárate
*Presidente de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*

Junta Directiva

| Presidente | Vicepresidente | Secretaria | Tesorero |
|---|---|---|---|
| Txantón Martínez-Astorquiza Ortiz de Zárate | María Jesús Cancelo Hidalgo | Corazón Hernández Rodríguez | José Eduardo Arjona Berral |

Krea
Vida, Conciencia y Poder

1º CONGRESO INTERNACIONAL

Liderazgo Consciente

ALCALA DE HENARES

Ciudad Patrimonio de la Humanidad

4-5 Abril 2020

Rafael Hoteles Forum Alcala

C/Bulgaria 2, Alcala de Henares

VIDA - CONCIENCIA - PODER

# Lidéra tu Vida Personal /Profesional

- **Transforma tu miedo en valor**
- **Gestiona tus emociones**
- **Lidera tu equipo**
- **Crece profesional y profesionalmente**
- **Alcanza tus objetivos**
- **Vive tu éxito**

**Compra tus entradas 63624270 ó en www.kreaconciencia.com**

# TRIBUNA HUMANÍSTICA

## *NOTRE DAME Y SUS HOSPITALES*

## Notre dame and its hospitals

Cuando el 15 de abril de 2019 un devastador incendio se declaró en la catedral de Notre Dame (figura 1), más allá que la propia Francia, el mundo entero se estremeció y acompañó en el rezo a la atribulada multitud reunida en derredor. Los 130 metros del techo de madera de la nave principal, construida en el siglo XII, apodado El Bosque (figura 2) fueron el inicio de las llamas y se temió el desplome de la joya de la arquitectura gótica. Ardió como una tea la torre aguja, pero Notre Dame resistió. Una vez más el sistema que los arquitectos medievales idearon para evitar su caída por el viento, que trasladaba el empuje de la nave central al exterior a través de los arbotantes (arcos) (figura 3) hasta los contrafuertes (muros exteriores), impidió el derrumbamiento. Milagrosamente se salvaron el altar mayor, gran parte de la estructura pétrea, las famosas gárgolas y quimeras de su fachada y el campanario que hizo famoso Quasimodo supuesto habitante de él, que en realidad sólo lo fue de la mente de Victor Hugo.

**Figura 1.** Fachada principal de Notre Dame en la actualidad

**Figura 2.** El Bosqe quemado en restauración

**Figura 3.** Arbotantes

Las 16 estatuas de cobre (figura 4) situadas en la base de la aguja durante la ampliación de Notre Dame en el siglo XIX, estuvieron también a salvo por designio del azar, al haber sido desmontadas y trasladadas a un taller para su restauración días antes del incendio. Los aprietos para Notre Dame no eran nuevos sino hartos frecuentes y conocidos. Durante la revolución francesa se le despojó de su carácter católico y recibió innumerables ataques con destrucción de muchas de sus estatuas y de su imaginería religiosa, siendo expoliada con robos desordenados de su arsenal pictórico. Debió recuperarse pronto porque Napoleón, que no era un

**Figura 4.** Estatuas cobre ND

**Figura 5.** Dietrich Von Choltitz

**Figura 6.** Hotel Diue. Paris

**Figura 7.** Patio del Hotel Dieu

dechado de humildad, la eligió para su auto coronación como emperador en diciembre de 1804.

Volvió a recibir asaltos cuando los comuneros de París se alzaron en armas en 1871, tratando de imponer un sistema de gobierno basado en las teorías socialistas de la época, como tal antirreligiosas, ayunas de probidad y dadas al libertinaje. Ebrios de barbarie prendieron fuego a doscientos edificios de Paris entre ellos Notre Dame. Las llamas fueron sofocadas curiosamente por los efectivos disponibles del hospital Hotel Dieu su vecino que hoy nos va a ocupar. Se originaron destrozos pero no la destrucción. Los alemanes entraron en Paris en Junio de 1940 y cuando en agosto de 1944 se batían en retirada, Hitler ordenó dinamitar los monumentos emblemáticos de la ciudad, entre ellos Nuestra Dama. Para esa época ya no debían hacer mucho caso a su demencia y el gobernador militar alemán *Dietrich von Choltitz* (figura 5) desobedeció la orden de quemar el edificio más visitado del mundo pese a la insistencia del demoniaco dictador y de sus agentes de la Gestapo y SS.

Si de un paciente se hubiese tratado, Notre Dame habría tenido cerca buena asistencia. Saliendo a la derecha de la plaza de Juan Pablo II y del kilometro cero de Francia, se encuentra el hospital más antiguo del mundo: *El Hotel Dieu* (figura 6). Construido a mediados del siglo VII, no es un hotel como en castellano pudiera pensarse sino un hospital, (figura 7) ya que en Francia se designa con ese nombre a hospitales principales que hay en muchas ciudades. En *el Albergue de Dios*, que es la traducción al español, de Paris trabajaron médicos ilustres. El más famoso, Ambrosio Paré (figura 8) inventor de las suturas quirúrgicas en las amputaciones que substituyeron a la cauterizaciones con hierro al rojo vivo, extremadamente dolorosas y con fracasos sonados en su objetivo de cohibir la hemorragia. Durante la celebración de la boda de Isabel de Valois, con nuestro Felipe II de Austria, el rey Enrique II, padre de la desposada fue herido por una lanza que le atravesó el casco y un ojo entrando en el cerebro. Paré le atendió pero no pudo salvarlo muriendo de una encefalitis purulenta. Vesalio (figura 9) el médico de Felipe II también fue enviado por el Austria para atender a su suegro, pero cuando llegó hasta él ya había fallecido. Sus sucesores Francisco II y Carlos IX lo mantuvieron como Cirujano Jefe de sus ejércitos. La noche de San Bartolomé, en la que tantos hugonotes fueron asesinados, Paré fue acusado de haber tratado como era su obligación a jefes hugonotes y salvó la vida gracias a la mediación del propio rey. Obstétricamente Paré fue pionero en realizar versiones

**Figura 8.** Ambrosio Paré

**Figura 9.** AndreasVesalio

**Figura 10.** Guillaume Dupuytren

internas para solucionar situaciones transversas o presentaciones muy anómalas. Una frase suya para la posteridad "Yo lo cuidaré y Dios lo curará" Otros renombrados médicos que trabajaron en el Hotel Dieu fueron Xavier Bichat que falleció tras una caída por las escaleras del recinto y Guillaume Dupuytren (Figura 10) el cirujano europeo más famoso de su tiempo, que describió en el *Hotel Dieu* el síndrome de retracción de la fascia del palmar que lleva su nombre y que destacó como pionero de numerosas técnicas quirúrgicas, entre ellas una para el cáncer de cuello uterino.

Un poco más moderno y distante de Notre Dame, pero también cargado de historia, se encuentra el hospital Pitie-Salpetriére (Figura 11) cuya construcción fue ordenada por el mismísimo Luis XIV denominándoles *Hôpital Général pour le Renfermement des Pauvres de Paris* y ya su nombre dejaba claro el fin para el que fue construido. Pronto cambiaría de rumbo pasando a ser un hospital general que adquirió fama mundial por sus tratamientos. Dentro del elenco de figuras de la medicina que trabajaron en él, cabe destacar a Jean-Martin Charcot (1825-1893) padre de la neuropsiquiatría moderna. Describió la esclerosis lateral amiotrofica y empezó a diferenciar las epilepsias, causadas por una enfermedad con patología orgánica asociada de las crisis histéricas a las que consideraba funcionales. Charcot mantuvo que la histeria cuyo nombre proviene del griego *hystera=útero* y que por tanto se atribuía a la mujer no era una enfermedad exclusivamente femenina y que su relación con él, era nula siendo los trastornos motores y sensitivos causados por situaciones de stress. El bello lienzo *Una lección clínica en el Salpetriére de André Brouillet* (figura 12) dejó constancia de sus abrumadoras lecciones para las que se creó la primera cátedra de neurología en el mundo en 1887. Tuvo un maestro y dos discípulos aventajados en el Hospital. El maestro como así lo denominaba él, aún sin ningún cargo en Pitie-Salpetriére (Figura 13) dada su modestia pero acudiendo frecuentemente al hospital a investigar fue Guillome Benjamin Duchenne uno de los médicos más reputados del siglo XIX, descriptor del síndrome que lleva su nombre y pionero en la terapéutica muscular con electricidad. Los alumnos brillantes, un joven Sigmund Freud (Figura 14) que acudió a las clases en verano como alumno externo, aprendió su método, tradujo sus obras al alemán, e introdujo sus explicaciones en su posterior teoría psicoanalítica y Joseph Babinsky (Figura 15) que continuó con los trabajos sobre la histeria y describió el reflejo que con justo privilegio y reconocimiento se denomina como él.

**Figura 11.** Hospital Pitie-Salpetriere

**Figura 12.** Jean-Martin Charcot

**Figura 13.** Hospital Pitie-Salpetriere

**Figura 14.** Sigmund-Freud

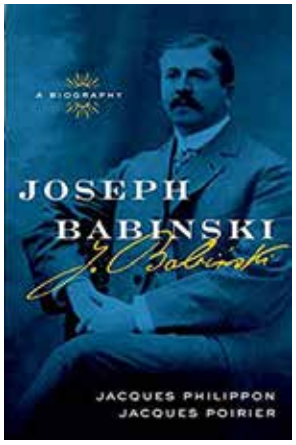



**Figura 15.** Joseph Babinsky

El Hospital de la Pitié, tuvo un origen distinto pero acabó unificándose con Salpetriére en 1964 para formar el Groupe Hospitalier Pitié-Salpetriére, que es ahora el centro hospitalario más prestigioso de Paris. Ya unidos

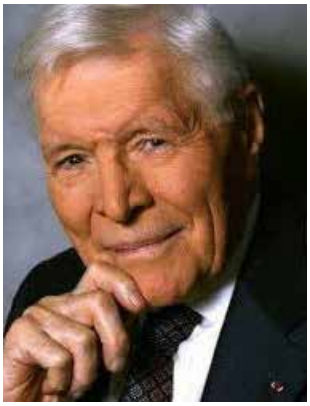


**Figura 16.** Christian Cabrol

y constituido el centro, el jefe de cirugía cardiaca del mismo Christian Cabrol, (Figura 16) llevó a cabo el primer trasplante cardiaco de Europa en 1968, el primer trasplante conjunto cardiopulmonar y en fiebre devoradora de investigación terapéutica colocó el primer corazón artificial en Francia en 1986.

Numerosas celebridades han sido tratadas en el Salpetriére. La historia de Lady Di es curiosa porque están involucrados los dos hospitales de los que hoy hablamos. Cuando se iniciaba el 31 de agosto de 1997, tras salir del Hotel Ritz en la plaza de Vendome, el coche en el que viajaba acompañada de Dodi Al Fayed se estrelló en el túnel situado debajo de la plaza de las Almas. La princesa no murió en el acto a diferencia de su compañero y del conductor del vehículo. Recogida por una ambulancia se buscó un hospital para trasladarla. Aún estando más cerca el Hotel Dieu, consideraron, tras consultar los equipos de urgencia de ambos hospitales, que el Pitie –Salpetriére estaba mejor preparado para la neurocirugía y cirugía cardiaca que con seguridad precisaba. Enfilaron Le Quai de Saint Bernard y hubieron de parar en le Gare de Austerlitz, ya cerca del hospital, para reanimar dos paradas cardiacas. A las dos de la mañana ingresó viva en el hospital donde llegó a ser intervenida y según el parte médico, le repararon el desgarro que sufría en una de las venas pulmonares. De haber sido la arteria habría fallecido en el acto pero la vena admitió un lapsus de tiempo .aunque desgraciadamente la sutura no fue suficiente y tras dos horas de masaje directo al corazón fallecería a las 4 de aquella fatídica madrugada.

Notre Dame sin embargo sí sobrevivió al incendio. Al día siguiente empezaron a llegar donaciones millonarias de todo el mundo para su reconstrucción, y aunque será ardua tarea, confiemos en que volvamos a verla en su antiguo esplendor guardada por sus dos emblemáticos hospitales. *Le jours de gloire reviendront*.

***JM Bajo Arenas***
***Catedrático Obstetricia y Ginecología***
***Universidad Autónoma de Madrid***

# TRIBUNA HUMANÍSTICA

## *CITA CON MIS RECUERDOS AL FINAL DEL CAMINO DE LA VIDA (Continuación)*

**Médicos: maestros y amigos, que dejaron en mí, imborrable huella científica y humana**

Appointment with my memories at the end of the road of life

***Profesor Julio Cruz y Hermida***

### Pérez de Úrbel, Justo (1895-1979)

Ilustre Monje Benedictino y relevante figura intelectual del s.XX.

Nació el 8-VIII-1895 en Pedrosa del Río Úrbel, pequeño pueblo burgalés con un censo inferior al centenar de vecinos, bañado por el Río Úrbel, de donde tomó el apellido, pues su auténtico nombre era el de Justo Pérez Santiago; cambiando el Santiago por el Úrbel , por amor al lugar de nascencia. El apelllido no le hizo célebre; él fue quien hizo célebre al apellido. (En declaraciones suyas, hace especial énfasis a su segundo apellido en la acentuación, pidiendo que el acento debe colocarse sobre la Ú, y no sobre la E).

Pérez de Úrbel fue un empecinado lector (la leyenda asegura que, de los 50.000 libros que llenan la Biblioteca del Monasterio de Silos, Fray Justo se ha leído más de tres cuartas partes de los mismos). Un erudito investigador del medioevo castellano, y un excelente Escritor. En definitiva, una gran Intelectual.

Parece ser que una Monja Benedictina, prima suya, fue la que le impulsó a acercarse a la vida monástica de la Orden de San Benito. Y así, con tan sólo 16 años, ingresa como Novicio en el Monasterio de Santo Domingo de Silos, y en 1918 se ordena Sacerdote en la Iglesia de la Merced, de Burgos.

Su prestigio en la Orden va "in crescendo", hasta el punto de que el Abad de Silos le nombra Prior de la Iglesia madrileña de Montserrat, que en tiempos de Felipe IV ya fue Abadía Benedictina.

En el orden académico debe constatarse que llegó a ser nombrado Profesor de "Historia de la Alta Edad Media" en la Facultad de Filosofía y Letras de Madrid, y Director del Colegio Mayor Universitario Marqués de la Ensenada.

Antes de llegar a su final las últimas obras del gran Monumento del Valle de los Caídos, en la zona de Cuelgamuros de la Sierra de Guadarrama, se planteó estructurar una Abadía en el mismo Valle. El Jefe del Estado, y Don Luis Carrero Blanco, Presidente del Gobierno, pusieron especial empeño en que el Abad fuera Fray Justo Pérez de Úrbel; y tal deseo se hizo cumplimiento, alentando al nuevo Abad para que él mismo eligiera los Monjes benedictinos indispensables para poner en marcha la Comunidad, a tenor con la grandeza de la Basílica y dependencias. Allí permaneció Pérez de Úrbel gobernando la Comunidad durante bastantes años hasta que, órdenes superiores, le invitaron a marchar hacia Roma para allí crear una nueva y necesaria Comunidad benedictina. Fray Justo puso su voto de obediencia a disposición de sus Superiores, instalándose cerca del Vaticano, pero sabiendo que era "ave de paso", y que aquella era una nueva etapa de trabajo que, una vez consolidada, le permitiría volver otra vez a Madrid a su entrañable Valle de Cuelgamuros.

Del libro "España viva" de mi gran amigo Juan Mayor de la Torre, una interesante antología de **Entrevistas** a distinguidos personajes del siglo pasado, he tomado notas de algunas secuencias de la Entrevista que Juan le hizo en 1973 a Fray Justo, que han quedado reflejadas en líneas anteriores; pero me faltaba añadir a las mismas una anécdota muy personal en la que los dos fuimos coprotagonistas, y que me voy a permitir relatar: Mi relación, o toma de contacto, con Don Justo fue inesperada y circunstancial. Una mañana de junio de 1945; transcendental para mí, como para muchos

de los chicos jóvenes que, como yo, íbamos a efectuar la primera prueba del Exámen de Reválida (conocida también como el duro **Exámen del Estado**), en la forma de ejercicio de "Redacción". Nos examinábamos en el Paraninfo de Universidad Central de la vieja calle de San Bernardo. Los profesores Ayudantes de los Catedráticos, nos fueron colocando en los asientos que teníamos asignados. Una vez sentado en el mío, cual no sería mi sorpresa al percatarme de que, a mi diestra, habían aposentado al famoso **Fray Justo Pérez de Úrbel**. Se mostraba tranquilo, y curtido por anteriores batallas de superar exámenes; y lo hacía tocado con su habitual Sotana de Monje Benedictino.

Profesor Julio Cruz y Hermida

No nos dirigimos la palabra; cada uno estaba a lo suyo. Los dos pretendíamos salir de la "prueba final" con el ansiado título de Bachiller Superior. Yo, con mis pujantes 18 primaveras; él con sus bien trabajados 50 años. Empresa meritoria la suya. Nos entregaron a cada uno de los examinados cinco grandes Folios de papel en blanco para escribir en ellos, con el mejor estilo literario, y en tiempo no superior a los 60 minutos, el tema propuesto por el Tribunal. Por fin salieron los dos temas, a elegir: "Cervantes" y "El descubrimiento de América". Yo creí que el segundo era más propicio para lucirme con la pluma, y comencé a abordarlo; Fray Justo, entendió lo contrario, y se puso a escribir sobre el personaje con verdadero entusiasmo e inusitada rapidez.

Le miraba de vez en cuando y me quedaba alucinado. A la media hora, hay había escrito tres folios por ambas caras. Más que un futuro Bachiller parecióme un corredor de los 100 metros que avizora la meta. A la hora exacta nos indicaron que había finalizado el tiempo y que la prueba había terminado. Me atreví a preguntarle cómo había hecho la Redacción, suponiendo que estaría satisfecho, pues había llenado los cinco Folios por las dos caras; pero mi presunción no era cierta tal como me contestó, un tanto enfadado: "no estoy contento porque dan muy poco tiempo para completar el tema". Me mostró el último folio y me dijo: "Por favor, lee lo que he escrito como queja al final". Leí una frase que se me antojó lapidaria y que siempre recordaré: **"poco papel para hablar de tan gran hombre"**. Esta fue la anécdota que creo que hoy merece ser recordada.

Los dos superamos la "prueba"; yo, con tres folios, y él con los cinco recibidos. Me aventajó en todo, menos en admiración, en la que le superé.

No volví a verle más, pero continué sabiendo de él por sus éxitos intelectuales, y enorgulleciéndome de una corta amistad que no superó los 60 minutos.

En la última visita que hice al Valle de los Caídos, me acerqué por el rústico Cementerio que tiene allí la Comunidad y contemplé su sepultura; una tumba muy sencilla y austera, con más aroma de Cartujo que de Benedictino. Recé una oración que, más que súplica a Dios, la consideré como el saludo de un viejo compañero de Bachillerato. No me contestó. Posiblemente, en su eterna morada, no tenía tiempo para ello. Seguramente continuaba escribiendo de Cervantes…

## Pilón y Valero de Bernabé, José María (Padre Pilón)

Relevante miembro de la Compañía de Jesús, y Doctor en Filosofía y Teología. Gozó de cierta celebridad en el último tercio del s.XX y primero del XXI, dentro de los medios culturales en que se abordaban los temas paranormales y esotéricos, con su Conferencias, Publicaciones y organización de Cursos monográficos sobre estas materias.

Para conseguir tal aceptación y popularidad, le valió la seriedad con que afrontaba estos problemas, y el apoyo de un selecto Grupo de expertos en esta temática, que participaban en los Espacios Radiofónicos y en los Cursos que organizaba todos los años en el Salón de Actos de la Sede de los Padres Jesuitas en la madrileña calle de Maldonado. El **Grupo Hepta**, lo capitaneaba él, junto al prestigioso Doctor Jiménez

del Oso, acompañándoles personalidades de la talla de Juan Antonio Cebrián, Paloma Navarrete, Sol Blanco Soler y un jovencísimo Iker Jiménez (hoy maduro y documentado personaje radiofónico y televisivo del mundo de lo paranormal). El público que acudía a los eventos se nutría de personas con curiosidad por los fenómenos para-psicológicos, que abarrotaban el Salón de Conferencias. Y me ratifico en este aserto por experiencia personal vivida en el mismo.

El día que el Padre Pilón me invitó a desarrollar el tema psicopatológico de los "antojos y caprichos de las preñadas y parturientas", desde la entrada de la calle, difícilmente pude acceder al estrado del Conferenciante, por el bloqueo del acceso, propiciado por una ingente cantidad de público.

Mi amigo Juan Mayor, culto Periodista y amigo del P. Pilón, sabedor del interés cultural que suscitaba en mí, todo tipo de controversia del mundo paranormal, tuvo el acierto de presentármelo una tarde otoñal del 2002. Y ahí nació una curiosa y recíproca amistad entre ambos. Yo diría, que una favorable empatía.

José María Pilón era una persona afable, comunicativa, estudiosa, y con profunda fe religiosa, que se acrecentaba con el trato de lo inexplicable. También era un experto en la localización de acuíferos subterráneos, descubriendo, con su instinto "paranormal", ricas vetas de agua en Fincas y otros parajes; y lo hacía por afición y sin el menor ánimo lucrativo. Posiblemente, su voto de pobreza le impidió hacerse rico con este proceder "radiestésico" del manejo del **Péndulo**, que él utilizaba como nadie.

A la invitación a "conferenciar"; ya comentada, yo le correspondí con otra, para que nos diera una Charla en el Ciclo Científico-Cultural que organicé en el mes de abril del 2003 sobre "Historia de la Medicina y Humanismo Médico", en el Centro Cultural de la Villa de Madrid, patrocinado por la Concejalía de Cultura y de su Directora Dª Teresa Moreno del Castillo, competente rectora de dicho centro, por la que siempre he sentido especial afecto.

El nombre del conferenciante y el título de su disertación: "Algunos fenómenos paranormales a la luz de la Ciencia y la Religión", fueron motivo harto suficientes para que el gran aforo de la Sala se completase totalmente.

La Conferencia no defraudó a nadie. Nos habló del efecto terapéutico de la "Imposición de las manos", comentando el "significado humano de la piel y el tacto" y el beneficioso efecto que dicha Imposición tenía sobre el organismo, a nivel bioquímico y enzimático; así como la relación de "imposición de manos" en el bautismo, según la liturgia sacramental. Terminó su charla, como no podía ser de otra forma, hablándonos de la "Radiestesia", desde lo científico y lo religioso.

Su progresiva pérdida de salud le fue alejando de los Foros culturales nacionales. En la última conversación telefónica que sostuvimos, me confesó que se encontraba bastante mal. Con éstas o parecidas palabras que apunté tras finalizar nuestra conversación para no perderlas en el olvido, me dijo: "Me voy a nuestra Residencia de Alcalá de Henares; un magnífico lugar para los vejestorios pero que a mí se me antoja como un "Cementerio de elefantes", o "última etapa de la vida". Allí saben cuidarnos y mimarnos como en ningún sitio, pero yo le pediría al Señor un tiempo más de prolongación, porque necesito presentarme ante Él con los deberes totalmente hechos".

Tiempo después me enteré de su fallecimiento, y bien que lo sentí. Su amistad fue tardía y breve en duración (no más de cuatro años). Se fue un personaje al que se le admiraba y respetaba. Un Hombre que conjuntaba ciencia corporal (Imposición de manos), con desconocidos guiños de la mente paranormales.

¡Una pena! Todavía le quedaba tiempo para convertirse en Zaorí, coger el Péndulo y, siguiendo la recomendación bíblica, "dar de beber al sediento".

## Rial Laguía, Héctor (Pergamino/Buenos Aires: X-1928; Pontevedra: II-1991)

Excepcional futbolista argentino, que llegó a España, desde su tierra bonaerense, en la segunda mitad de la pasada década de los cincuenta, en plena juventud (26 años). Su destino el Real Madrid, Club en el que jugó durante cuatro/cinco años, donde encontró fama y prestigio, y el fervor de los hinchas.

Su juego en el Campo, fino e inteligente, se acercaba a la belleza de un bailarín de Ballet. Formó con Paco Gento, un ala izquierda memorable en el futbol español. Los analistas de aquella época creyeron que, sobre la fantástica velocidad del extremo madridista, quien le llevó a la cumbre del futbol mundial fue el propio Rial, con sus antológicos pases profundos y los consejos técnicos. El "gentorialismo" fue una evidencia.

Héctor era una persona educada, amable y con interés por la cultura y la Historia. No se perdía ninguna conferencia mía que versara sobre Humanismo Médico. Cuando venía a mi Despacho junto con Sonia, su simpática esposa (de origen

alemán pero cerrado acento porteño), solía llevarse de mi Biblioteca, algún Libro de Arte o de Historia que, una vez leído, me lo devolvía puntualmente. Alguna vez sentenció sobre el tema con un dicho escuchado en su tierra argentina: "Libro prestado, libro olvidado", al tiempo que devolvía el libro a la estantería donde lo había tomado.

Compartí con Sonia y con él, los recuerdos del parto de su hija. También me sentí unido a Héctor en una secuencia trágica de su vida, cuando su mujer se debatía entre la vida y la muerte en la UVI de un Hospital, por un gravísimo coma barbitúrico. La habíamos ingresado en el Sanatorio de San Francisco de Asís, muy próximo a su domicilio, donde los Facultativos la trataron con gran pericia, devolviéndonosla días después, totalmente recuperada. Fueron momentos angustiosos vividos que dieron la talla de Héctor Rial como persona de gran valor humano.

Un año antes de este suceso, Héctor, apiadándose de mí, por el frío y la lluvia que me empapaba en mis desplazamientos profesionales con mi rústica pero eficaz moto, intercedió ante el Subsecretario de Comercio, personal amigo suyo, para que me concediese el Permiso de Importación de un estupendo coche Volkswagen (el popular "escarabajo"). Gracias al amigo Rial pasé, de la dureza de un vehículo de dos ruedas, al confort de uno de cuatro (cinco con la de repuesto), con el que gané la batalla al frío, la lluvia, la nieve y el polvo de las calles y caminos por los que tenía la necesidad de transitar.

Le consideré como un amigo de "transición", por el poco tiempo que duró nuestra estrecha relación (no más de cinco años), pero en ese lapso de tiempo comprobé la grandeza de una verdadera amistad, ajena a la fama.

Al finalizar el contrato con el Club, Héctor emigró a otras instancias futbolísticas españolas, al principio como experto veterano, válido todavía para el ejercicio profesional y, posteriormente, como Entrenador que impartía la sapiencia acumulada de tantos años de figura internacional a sus nuevos discípulos.

La última estación de su vida profesional fue la del Club de fútbol del Pontevedra, que le acogió con admiración y cariño, valorando su seria labor.

Pese a su enorme prestigio profesional, siempre fue un hombre modesto, Un serio analista Deportivo dijo de él: "Quizá no fuera el mejor en nada, pero fue el segundo mejor en todo".

Desde la ciudad gallega, recibí la última prueba de su amistad: un Christma Navideño, que rezumaba afecto y nostalgia de tiempos pasados. La evocación de nuestra corta, pero sentida amistad, vuela en estos momentos hasta su sepultura galaica. En el Cementerio Municipal pontevedrés están enterrados sus restos. Lo que nunca se podrá enterrar es el emocionado recuerdo hacia el que fue, durante inolvidables años, amigo querido y admirado.

## Romero Gómez, Emilio (Arévalo: 1917-Madrid: 2003)

Un maestro del Periodismo Español, con pluma culta, incisiva, mordaz, original y demoledora. Con agilidad mental en las confrontaciones; un peligroso adversario dialéctico, con el que era mejor la amistad que el enfrentamiento; y un autor literario al que era obligado leer y, en ocasiones hasta admirar. Tenía alabadores, pero también detractores, para polemizar con ellos.

Romero estudió Magisterio, e inició la Carrera de Derecho, para interrumpirla por la irrupción de la Guerra Civil. Se inclinó después por el Periodismo, una auténtica vocación, un oficio congénito. Llevaba sangre de periodista en sus venas, en sus arterias, arteriolas y hasta vasos linfáticos.

En la primavera de 1946 ingresó en la Redacción del Diario PUEBLO como primer editorialista político, hasta 1952 en que pasó a dirigirlo, haciendo de él uno de los primeros periódicos españoles. En el mismo y junto a él se forjaron alevines de periodistas que, con el tiempo, llegaron a tener prestigio y relevancia (**Jesús Hermida**, **Cebrián**, **Tico Medina**, **Raúl del Pozo**, "**Cándido**", o **José María García**.

Emilio Romero fue un brillante columnista, leído en otra Prensa: ABC, YA, INFORMACIONES, INTERVIÚ, y el "**Periódico de Cataluña**". En su faceta de Escritor tocó casi todos los géneros: la Novela, el Ensayo, el Teatro, el Artículo y la Conferencias; todos ellos le proporcionaron importantes éxitos y Premios: El Planeta (1975, por la "La Paz empieza nunca"; el **Nacional de Literatura** (1963, por "Cartas a un Príncipe"); el **Ateneo de Sevilla** (1987, por la novela "Tres chicas y un forastero"; y el **Premio Espejo de España** (1990, por el ensayo "Tragicomedia de España").

Mi nulo contacto y acercamiento a su persona, me impide juzgarle como tal en toda su extensión. La lectura de sus escritos en Prensa y de alguno de sus Libros, me ratifican en la idea de que fue uno de los más importantes y significativos escritores y periodistas de su época.

El hecho de fijar su atención –sin conocerme personalmente- en un artículo mío de Prensa, y comentarlo públicamente en el prestigioso Diario YA, es motivo harto suficiente para que, desde entonces pudiera considerarle como amigo merecedor de este recuerdo. En el citado artículo ("Patología de la Ilusión", en ABC: 3-V-86) hablaba yo de cómo en aquella Sociedad de los 80 se iban perdiendo "valores de Ilusión", dando paso a que nacieran elementos capaces de conducir a la pérdida de la misma. Meses después (YA 28-XI-86), me encuentro con la sorpresa y el honor de que el autor dedicara íntegramente su espacio "Diario de un Espectador" a comentar mi artículo de la Ilusión, de meses pasados, alternando las loas con las críticas.

Transcribo uno de los párrafos: "Hace algunos meses guardé un artículo del Profesor Cruz Hermida entre mis papeles, con la intención de comentar algunas cosas del mismo, cuando llegase la ocasión. Se titulaba "Patología de la Ilusión" y ha llegado el momento de hablar sobre el mismo…"

El que un maestro del Periodismo exhumara mi artículo, y al mismo aplicara halagos o censuras en sus diferentes párrafos, desde su propio artículo, me obligó a llamarle telefónicamente para agradecer su atención como un simple aficionado de la pluma. Estuvo cortés y amable en la charla, y "me animó a seguir escribiendo" (como en su día también me lo aconsejó Don Jacinto Benavente). Le respondí que yo, salvo pocas excepciones, solo escribía sobre Medicina o temas afines de divulgación, a lo que me respondió, con rápido reflejo: "el que coge una pluma debe hacerlo para escribir de todo, si no, es mejor que la tire". No volví a hablar con él, ni tuve la ocasión de verle personalmente. Tampoco él, mostró deseo de hacerlo conmigo. Creo que fue una relación fracasada, pero interesante, que conservo en mi memoria.

Un hombre poderoso, tan ágil y vivo en el mundo intelectual y social que le tocó protagonizar, murió en Madrid, a los 85 años de edad, apagado en una triste y evolutiva demencia senil, y arrastrando una ceguera invalidante.

Su final, no merece ser recordado, pero sí respetado. Si la semblanza a Don Santiago Ramón y Cajal, la finalizaba con un admirativo "¡Yo he visto a Don Santiago Ramón y Cajal!", en ésta podría terminarla con otro recuerdo en la distancia: "No lo conocí personalmente, pero… yo he hablado (telefónicamente) con Emilio Romero".

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.**3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. •Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0.266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimiento de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. *Población pediátrica*. Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. Forma de administración. Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.**-Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.-Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalciuria (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina).-Litiasis cálcica.-Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-calciferol y de calcio. -Insuficiencia hepática o biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. -Insuficiencia renal: Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. -Insuficiencia cardíaca: Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. -Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxilasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. -Cálculos renales: Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn.-Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. -El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. -Interferencias con pruebas analíticas: Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. *Pacientes de edad avanzada:* Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. *Advertencias sobre excipientes*. Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. - Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático.- **Glucósidos cardiacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardiacas.-Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas.- **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis.- **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D.-Algunos antibióticos, como **la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio.- **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato.- **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio.- **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. Interacción con alimentos y bebidas. Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. Lactancia. El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: Trastornos endocrinos: Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. Trastornos del sistema nervioso: Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. Trastornos oculares: En raras ocasiones (≥1/10.000 a < 1/1.000), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. Trastornos cardiacos: En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardiacas. Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia. Trastornos hepatobiliares: Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. Trastornos renales y urinarios: Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la líbido. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonía (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardiacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. Tratamiento: El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardiaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (Consultar la ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia) **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**. 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**. Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu/. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP): 6,56 EUROS (PVP IVA).

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

# INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

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

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO**: Intrarosa 6,5 mg óvulos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**: Cada óvulo contiene 6,5 mg de prasterona. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA**: Óvulo. Óvulos de color blanco a blanquecino, con forma de bala, de aproximadamente 28 mm de longitud y 9 mm de diámetro en su extremo más ancho. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas**: Intrarosa está indicado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas de moderados a graves. **Posología y forma de administración**: Posología: La dosis recomendada es de 6,5 mg de prasterona (un óvulo) administrada una vez al día, al acostarse. Solo debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos. Si se olvida una dosis, debe aplicarse tan pronto como la paciente lo recuerde. Ahora bien, si faltan menos de 8 horas para la dosis siguiente, la paciente no debe administrarse el óvulo olvidado. No deben utilizarse dos óvulos para compensar una dosis olvidada. *Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada:* No se considera necesario ajustar la dosis en mujeres de edad avanzada. *Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:* Dado que Intrarosa actúa localmente en la vagina, no es necesario ajustar la dosis en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia renal o hepática o cualquier otra anomalía o enfermedad sistémica. *Población pediátrica:* El uso de Intrarosa en niñas de cualquier grupo de edad para la indicación de atrofia vulvovaginal debida a la menopausia no es relevante. Forma de administración: Vía vaginal. Intrarosa puede insertarse en la vagina con el dedo o con un aplicador suministrado dentro del envase identificado. El óvulo debe introducirse en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza. Si se inserta con un aplicador, deben seguirse los pasos siguientes: 1. Antes de su empleo, debe activarse el aplicador (tirando del émbolo hacia atrás). 2. El extremo plano del óvulo debe introducirse en el extremo abierto del aplicador activado. 3. El aplicador se debe insertar en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza. 4. El émbolo del aplicador se debe presionar para liberar el óvulo. 5. A continuación, debe retirarse el aplicador y desmontarlo para lavar las dos partes del mismo durante 30 segundos con agua corriente, que seguidamente se secan con una toalla de papel y se vuelven a montar. El aplicador debe mantenerse en un lugar limpio hasta su siguiente utilización. 6. Cada aplicador debe desecharse después de una semana de uso (se proporcionan dos aplicadores adicionales). **Contraindicaciones**: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes; Hemorragia vaginal no diagnosticada; Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama; Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio); Hiperplasia endometrial no tratada; Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas; Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar); Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio); Porfiria. **Advertencias y precauciones especiales de empleo**: Solo debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos después de la discusión entre paciente y médico. Antes de iniciar el tratamiento con Intrarosa, se deben obtener antecedentes clínicos personales y familiares completos. La exploración física (incluida la pelvis y la mama) debe guiarse por estos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo de acuerdo con la decisión del médico. Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre cambios en las mamas que se deben comunicar a su médico o enfermera (ver más adelante «Cáncer de mama»). Se deben realizar exploraciones complementarias, como citologías vaginales y mediciones de la presión arterial, de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. *Situaciones que requieren supervisión.* Si se produce o se ha producido previamente cualquiera de las situaciones siguientes, y/o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente debe ser vigilada estrechamente. Debe tenerse en cuenta que tales condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Intrarosa, en particular: Liomioma (fibroma uterino) o endometriosis, Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación), Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado, Hipertensión, Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático), Diabetes mellitus con o sin afectación vascular, Colelitiasis, Migraña o cefalea (intensa), Lupus eritematoso sistémico, Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación), Epilepsia, Asma, Otosclerosis. Motivos para la retirada inmediata del tratamiento: El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las situaciones siguientes: Ictericia o deterioro de la función hepática, Aumento significativo de la presión arterial, Aparición de cefalea migrañosa, Embarazo. Hiperplasia y carcinoma endometriales: La prasterona se metaboliza en compuestos estrogénicos. En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos exógenos durante periodos de tiempo prolongados. No se han notificado casos de hiperplasia endometrial en mujeres tratadas durante 52 semanas en estudios clínicos. No se ha estudiado Intrarosa en mujeres con hiperplasia endometrial. Cuando la administración vaginal de medicamentos estrógenos logre una exposición sistémica a estrógenos dentro del intervalo posmenopáusico normal, no se recomienda añadir un progestágeno. No se ha estudiado durante más de un año la seguridad endometrial de la prasterona administrada por vía vaginal a largo plazo. Por consiguiente, si se repite, el tratamiento debe revisarse al menos una vez al año. Si se produce hemorragia o manchado vaginal en cualquier momento del tratamiento, deben investigarse los motivos, incluso mediante biopsia endometrial para descartar una posible neoplasia maligna. La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis. Por consiguiente, se recomienda precaución al utilizar este producto en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía por endometriosis, sobre todo si se sabe que presentan endometriosis residual, ya que la prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con endometriosis. La prasterona se metaboliza en compuestos estrógenos. Los siguientes riesgos se han asociado a la Terapia hormonal sustitutiva (THS) sistémica y se aplican en menor medida a los estrógenos administrados por vía vaginal, con los que se logra una exposición sistémica que se mantiene dentro del intervalo posmenopáusico normal. No obstante, se los debe considerar en caso de uso prolongado o repetido de este producto. Cáncer de mama: En conjunto, los datos indican un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS sistémica combinada con estrógenos-progestágenos y posiblemente también con solo estrógenos, que depende de la duración de la THS. El aumento del riesgo se hace patente tras unos años de uso, pero retorna al valor basal algunos años (5 como máximo) después de la interrupción del tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de mama activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de mama en la semana 52 en 1.196 mujeres expuestas a la dosis de 6,5 mg, que es inferior a la tasa de incidencia observada en la población normal de la misma edad. Cáncer de ovario: El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. Las pruebas epidemiológicas de un gran metaanálisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en las mujeres que reciben THS sistémica con solo estrógenos, que se hace evidente a los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de ovario activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de ovario en 1.196 mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg, lo que supone una tasa de incidencia superior a la observada en la población normal de la misma edad. Hay que señalar que este caso estaba presente antes del inicio del tratamiento y que tenía una mutación de BRCA1. Citología vaginal anómala: Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con citologías vaginales anómalas (atipias en células escamosas de significado incierto (ASCUS)) o peores. Se han notificado casos de citologías vaginales anómalas que correspondían a ASCUS o a lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) en mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg (casos frecuentes). Tromboembolismo venoso: Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. La THS se asocia a un riesgo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS que después (ver reacciones adversas). Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un mayor riesgo de TEV y la THS puede contribuir a ese riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver contraindicaciones). Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m$^2$), período de embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV. Como con todos los pacientes postoperados, se considerarán medidas profilácticas para la prevención de TEV después de una intervención quirúrgica. Si se prevé una inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS entre 4 y 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa. A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se les puede ofrecer la opción de un cribado, tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es «grave» (p. ej., deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada. Las mujeres que ya sigan un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS. El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Debe indicarse a las mujeres que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea). Se ha notificado un caso de embolia pulmonar en el grupo tratado con 6,5 mg y otro en el grupo de placebo durante los ensayos clínicos. Arteriopatía coronaria (AC)/Hipertensión: Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con hipertensión no controlada (presión arterial superior a 140/90 mmHg) y enfermedad cardiovascular. Se han notificado casos poco frecuentes de hipertensión en los ensayos clínicos, con unas tasas de incidencia similares en los dos grupos (6,5 mg de prasterona y placebo). No se han notificado casos de arteriopatía coronaria durante los ensayos clínicos. Accidente cerebrovascular isquémico: El tratamiento sistémico solo con estrógenos se asocia a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que reciben THS aumentará con la edad (ver reacciones adversas). Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial. No se han notificado casos de enfermedad tromboembólica arterial durante los ensayos clínicos. **Otros trastornos observados con la THS**. Se debe vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca, ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos. Durante el tratamiento con estrógenos o la terapia hormonal sustitutiva, se debe vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos raros de elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis. Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo unido con proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que elevará los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar también (como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina). El uso de THS no mejora la función cognitiva. Hay algunos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años de edad. Ninguno de estos trastornos se ha observado con Intrarosa durante los ensayos clínicos. Las mujeres con infección vaginal deben recibir tratamiento antibiótico adecuado antes de empezar a tomar Intrarosa. Debido a la fusión de la base de grasa,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

---


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