



REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA



Noviembre-Diciembre 2021

Año MMXXI

781

FELICITACIÓN DE NAVIDAD

Bajo Arenas JM

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación del patrón de sangrado, la calidad de vida sexual, tolerabilidad y seguridad en mujeres que utilizan un anillo vaginal anticonceptivo que contiene etonogestrel/ethinylestradiol 11.0/3.474 mg

Palacios S, López-Menéndez M, Losa F, Gómez-Sánchez MJ, De Diego MV

Cáncer de mama en mujeres mayores de 70 años. ¿Debemos cambiar el cribado poblacional?

Garmendía Aguilar MD, Albi Martín B, Plaza Arranz, J

Resultados obstetricos adversos en pacientes con cribado combinado de primer trimestre para aneuploidias patológico y cariotipo normal

Mihaela Migdan C

REVISIÓN DE MEDICAMENTOS

Plantando cara al VPH: nuevos resultados clínicos del gel vaginal de Coriolus Versicolor

Dexeus D

REVISIÓN

Aplicaciones de la toxina botulínica en ginecología

Prada V, Sánchez Borrego R, Escribano JJ, García V, Fernández del Bas B, Benlloch P, Costa S

Nuevas técnicas de secuenciación del material genético aplicadas al diagnóstico prenatal

Rodríguez-Navas Moñino M, Plaza Arranz F

CASO CLÍNICO

Cáncer de mama y gestación. A propósito de un caso

Santidrián Manzanedo P, Macías Alonso MJ, Viteri Estévez JM, Solé Mayoral A, Méndez Guevara DC

Fascitis necrotizante en paciente con antecedente de cirugía antiincontinencia

Sanchez Diez D

TRIBUNA HUMANÍSTICA

El mal de los ardientes

De Miguel Sesmero JR





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.

editorial
SELENE

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

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

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:
Calle Jérez, 21
28231 Las Rozas
Madrid

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

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

Correo electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

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

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

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

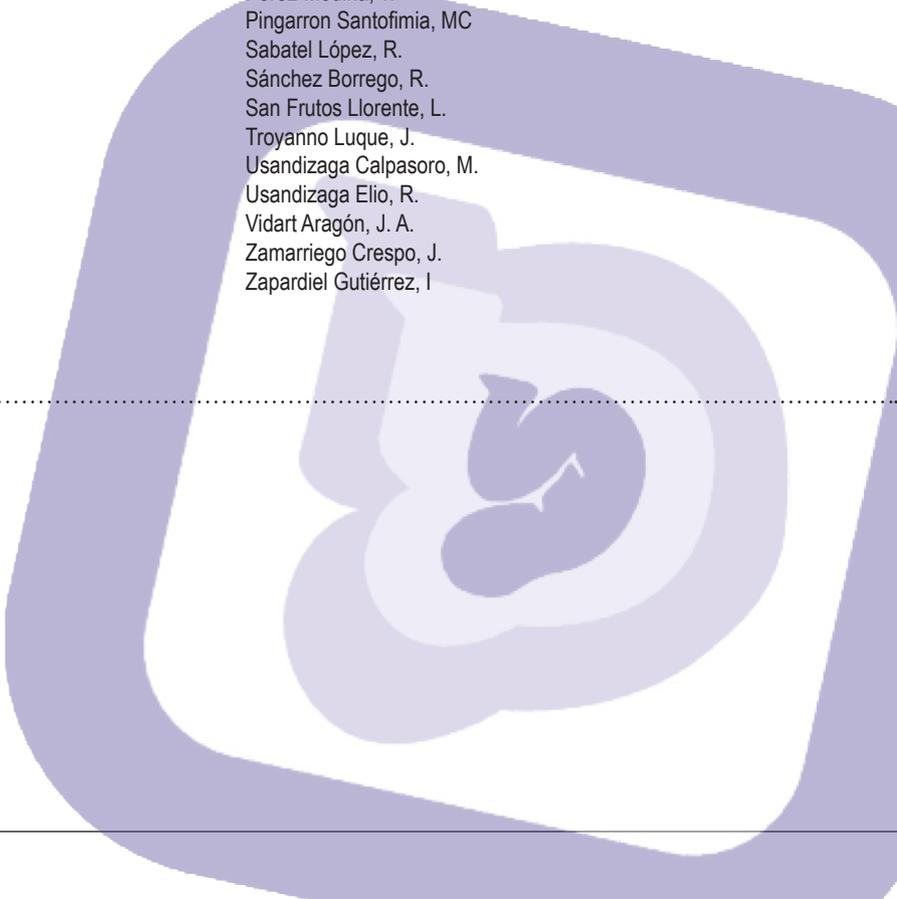
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano Tórtola, J.J
Marcos Fernández, M

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Balagueró Lladó, L.
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Calleja Abu-Amshah, J.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Comino Delgado, R.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Díaz Recasens, J.
Ezcurdia Gurpegui, M.
España Pons, M.
Ferrer Barriendos, 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
Laila Vicens, J. M.
Lazon Lacruz, R.
López García, G.
Manzanera Bueno, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Montoya Videsa, L.
Novo Domínguez, A.
Pérez-López, FR
Pérez-Medina, T.
Pingarron Santofimia, MC
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zamarriego Crespo, J.
Zapardiel Gutiérrez, I





SUMARIO

AÑO MMXXI ♦ NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2021 ♦ NÚMERO 781

FELICITACIÓN DE NAVIDAD

Bajo Arenas JM 350

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación del patrón de sangrado, la calidad de vida sexual, tolerabilidad y seguridad en mujeres que utilizan un anillo vaginal anticonceptivo que contiene etonogestrel/ethinylestradiol 11.0/3.474 mg

Palacios S, López-Menéndez M, Losa F, Gómez-Sánchez MJ, De Diego MV 351

Cáncer de mama en mujeres mayores de 70 años. ¿Debemos cambiar el cribado poblacional?

Garmendia Aguilar MD, Albi Martín B, Plaza Arranz, J 359

Resultados obstetricos adversos en pacientes con cribado combinado de primer trimestre para aneuploidias patológico y cariotipo normal

Mihaela Migdan C 369

REVISIÓN DE MEDICAMENTOS

Plantando cara al VPH: nuevos resultados clínicos del gel vaginal de *Coriolus Versicolor*.

Dexeus D 381

REVISIÓN

Aplicaciones de la toxina botulínica en ginecología

Prada V, Sánchez Borrego R, Escribano JJ, García V, Fernández del Bas B, Benlloch P, Costa S 388

Nuevas técnicas de secuenciación del material genético aplicadas al diagnóstico prenatal

Rodríguez-Navas Moñino M, Plaza Arranz F 399

CASOS CLÍNICOS

Cáncer de mama y gestación. A propósito de un caso

Santidrián Manzanedo P, Macías Alonso MJ, Viteri Estévez JM, Solé Mayoral A, Méndez Guevara DC 413

Fascitis necrotizante en paciente con antecedente de cirugía antiincontinencia

Sanchez Díez D 418

TRIBUNA HUMANÍSTICA

El mal de los ardientes

De Miguel Sesmero JR 427



CONTENTS

MMXXI YEARS ♦ NOVEMBER-DECEMBER 2021 ♦ NUMBER 781

CHRISTMAS CARD

Bajo Arenas JM 350

ORIGINAL ARTICLES

Evaluation of bleeding pattern, quality of sexual life, tolerability and safety in women using a contraceptive vaginal ring containing etonogestrel/ethinylestradiol 11.0/3.474 mg
Palacios S, López-Menéndez M, Losa F, Gómez-Sánchez MJ, De Diego MV 351

Breast cancer in elderly women. Should the screening program be extended?
Garmendia Aguilar MD, Albi Martín B, Plaza Arranz, J 359

Adverse obstetric outcomes in patients with first quarter combined screening for pathological aneuploidies and normal karyotype
Mihaela Migdan C 369

MEDICATION REVIEW

Facing HPV: New Clinical Results from Coriolus Versicolor Vaginal Gel
Dexeus D 381

REVISION

Applications of botulinum toxin in gynecology
Prada V, Sánchez Borrego R, Escribano JJ, García V, Fernández del Bas B, Benlloch P, Costa S 388

New techniques for sequencing genetic material applied to prenatal diagnosis
Rodríguez-Navas Moñino M, Plaza Arranz F 399

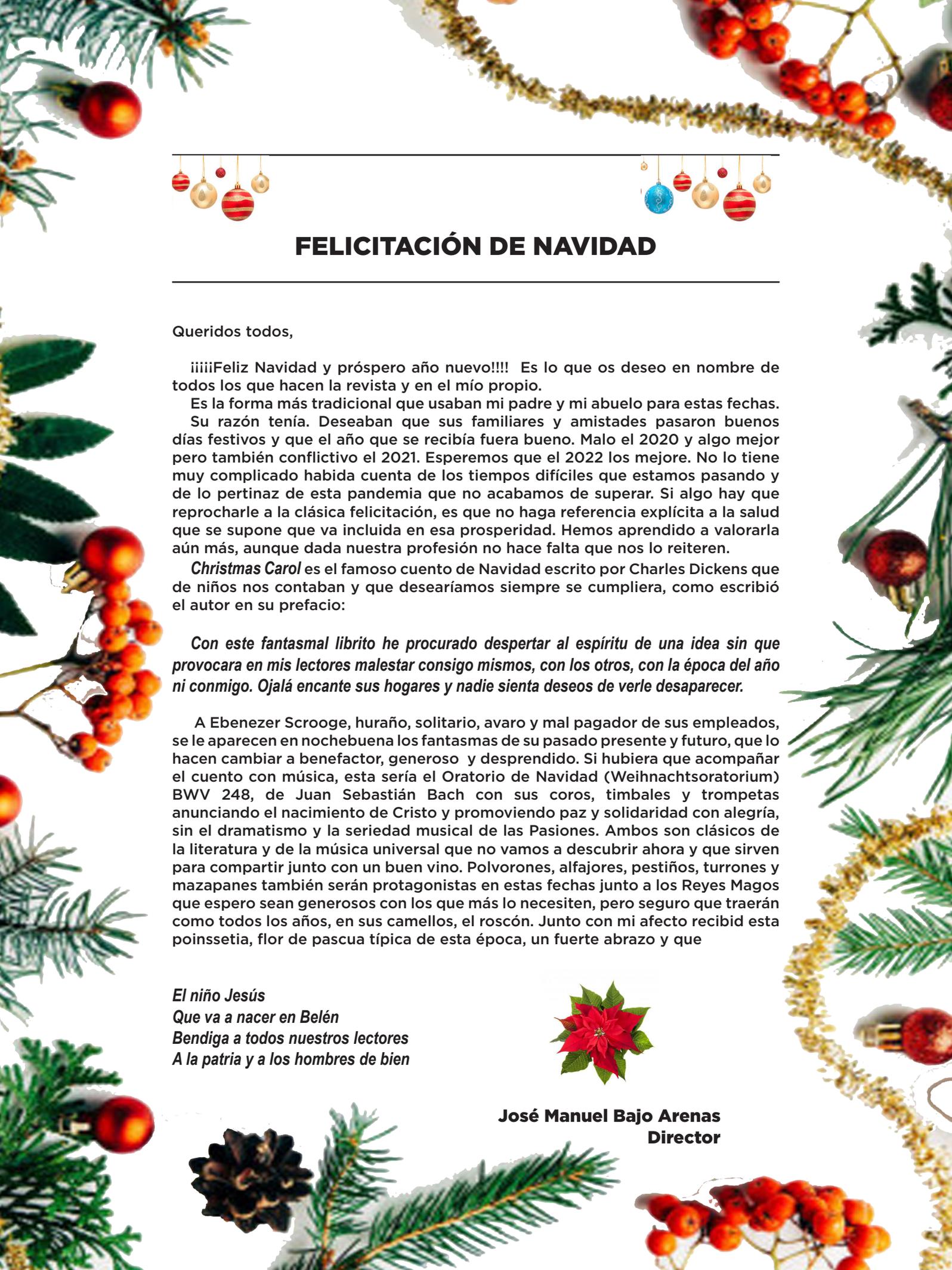
CASES REPORT

Breast cancer and pregnancy. About a case
Santidrián Manzanedo P, Macías Alonso MJ, Viteri Estévez JM, Solé Mayoral A, Méndez Guevara DC 413

Necrotizing fasciitis in a patient with a history of anti-incontinence surgery
Sanchez Diez D 418

TRIBUNA HUMANÍSTICA

The evil of the fiery
De Miguel Sesmero JR 427



FELICITACIÓN DE NAVIDAD

Queridos todos,

iiiiFeliz Navidad y próspero año nuevo!!!! Es lo que os deseo en nombre de todos los que hacen la revista y en el mío propio.

Es la forma más tradicional que usaban mi padre y mi abuelo para estas fechas.

Su razón tenía. Deseaban que sus familiares y amistades pasaran buenos días festivos y que el año que se recibía fuera bueno. Malo el 2020 y algo mejor pero también conflictivo el 2021. Esperemos que el 2022 los mejore. No lo tiene muy complicado habida cuenta de los tiempos difíciles que estamos pasando y de lo pertinaz de esta pandemia que no acabamos de superar. Si algo hay que reprocharle a la clásica felicitación, es que no haga referencia explícita a la salud que se supone que va incluida en esa prosperidad. Hemos aprendido a valorarla aún más, aunque dada nuestra profesión no hace falta que nos lo reiteren.

Christmas Carol es el famoso cuento de Navidad escrito por Charles Dickens que de niños nos contaban y que deseábamos siempre se cumpliera, como escribió el autor en su prefacio:

Con este fantasmal librito he procurado despertar al espíritu de una idea sin que provocara en mis lectores malestar consigo mismos, con los otros, con la época del año ni conmigo. Ojalá encante sus hogares y nadie sienta deseos de verle desaparecer.

A Ebenezer Scrooge, huraño, solitario, avaro y mal pagador de sus empleados, se le aparecen en nochebuena los fantasmas de su pasado presente y futuro, que lo hacen cambiar a benefactor, generoso y desprendido. Si hubiera que acompañar el cuento con música, esta sería el Oratorio de Navidad (Weihnachtsoratorium) BWV 248, de Juan Sebastián Bach con sus coros, timbales y trompetas anunciando el nacimiento de Cristo y promoviendo paz y solidaridad con alegría, sin el dramatismo y la seriedad musical de las Pasiones. Ambos son clásicos de la literatura y de la música universal que no vamos a descubrir ahora y que sirven para compartir junto con un buen vino. Polvorones, alfajores, pestiños, turrones y mazapanes también serán protagonistas en estas fechas junto a los Reyes Magos que espero sean generosos con los que más lo necesiten, pero seguro que traerán como todos los años, en sus camellos, el roscón. Junto con mi afecto recibid esta poinsettia, flor de pascua típica de esta época, un fuerte abrazo y que

El niño Jesús

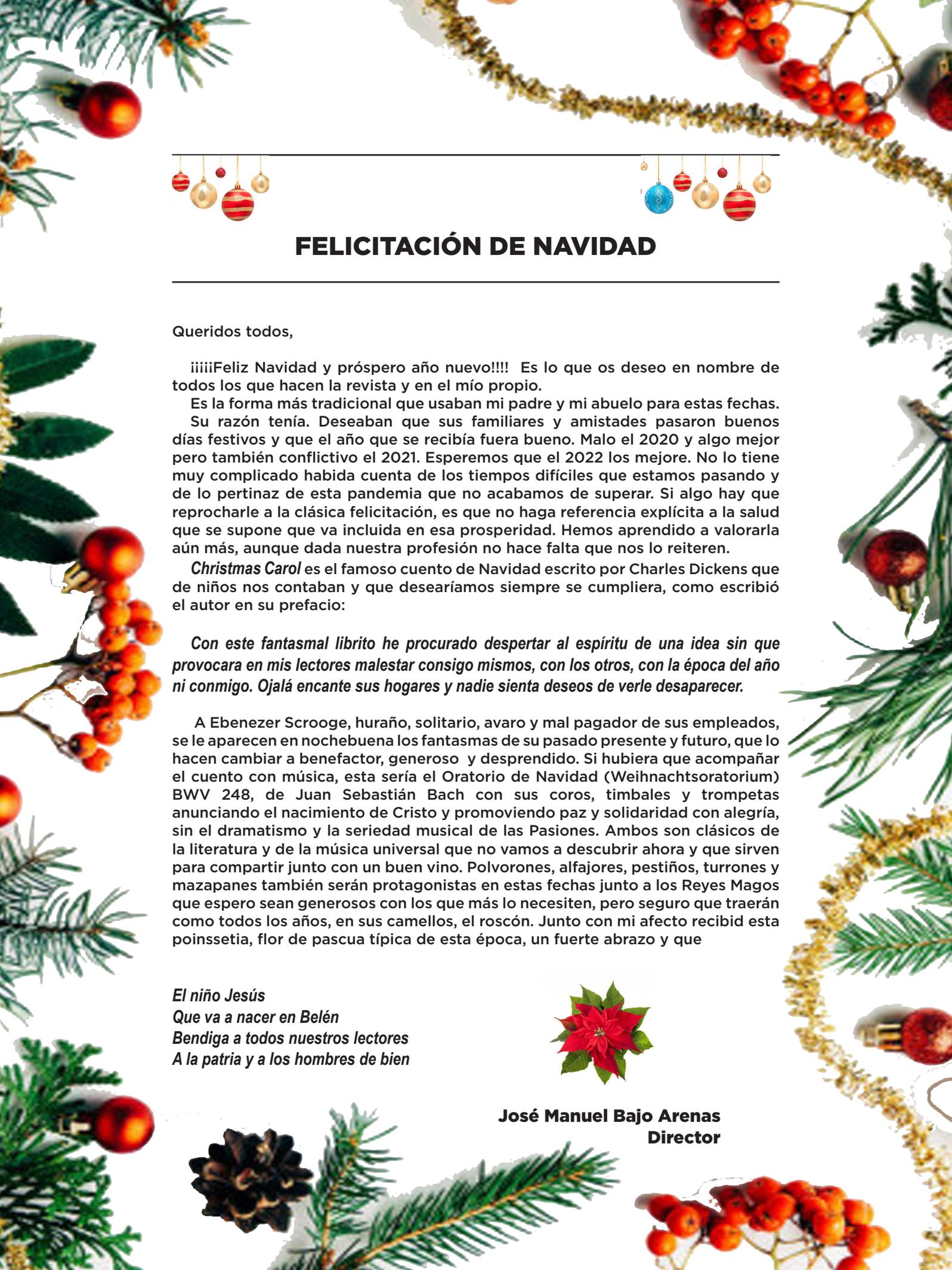
Que va a nacer en Belén

Bendiga a todos nuestros lectores

A la patria y a los hombres de bien



José Manuel Bajo Arenas
Director



Artículo Original

Evaluación del patrón de sangrado, la calidad de vida sexual, tolerabilidad y seguridad en mujeres que utilizan un anillo vaginal anticonceptivo que contiene etonogestrel/ethinylestradiol 11.0/3.474 mg

Evaluation of bleeding pattern, quality of sexual life, tolerability and safety in women using a contraceptive vaginal ring containing etonogestrel/ethinylestradiol 11.0/3.474 mg

Palacios S (1), López-Menéndez M (2), Losa F (3), Gómez-Sánchez MJ (4), De Diego MV (4)

1. Instituto Palacios, Salud y Medicina de la Mujer, Madrid
2. Clínica la Marquesina, Valladolid
3. Clínica Sagrada Familia, Barcelona
4. Departamento médico Exeltis HealthCare

RESUMEN

Objetivo: evaluar el patrón de sangrado, la calidad de vida sexual, tolerabilidad y seguridad, en vida real, del anillo vaginal Ornibel® (etonogestrel/ethinylestradiol 11.0/3.474 mg).

Material y métodos: estudio multicéntrico, retrospectivo, de práctica clínica habitual, en mujeres adultas sanas que habían utilizado el anillo vaginal durante al menos seis meses.

Resultados: Fueron analizadas ciento cinco mujeres (edad media de $30,1 \pm 7,1$ años). El flujo menstrual se redujo durante el tratamiento (de 6,8 a 4,3 puntos; $p < 0,001$). La mayoría de las mujeres estuvieron “totalmente de acuerdo” o “de acuerdo” en que el anillo

era fácil de insertar (96,2%). Un 98,1% calificaron el anillo como “muy cómodo” o “cómodo”. En un 95,2% las actividades diarias nunca se vieron afectadas. El 88,5% refirió no notar el anillo o notarlo ocasionalmente durante las relaciones sexuales. El 2,9% tuvieron una infección vaginal clasificadas como leve o moderada. Se registraron expulsiones del anillo en un 4,7 de un total 630 ciclos analizados. Un 86,7% continuarán usando el anillo y un 97% lo recomendarían. Solo se registraron 6 reacciones adversas, ninguna grave.

Conclusiones: el uso del anillo anticonceptivo Ornibel® mejora el patrón de sangrado, la comodidad y la facilidad de uso, aspectos importantes para la adherencia.

Palabras clave: Anillo vaginal anticonceptivo. Control de ciclo. Flujo menstrual. Calidad de vida sexual. Satisfacción

ABSTRACT

Objective: to evaluate the bleeding pattern, quality of sexual life, tolerability and safety, in real life, of the Ornibel® vaginal ring (etonogestrel/ethinylestradiol 11.0/3.474 mg).

CORRESPONDENCIA:

María José Gómez Sánchez

Exeltis HealthCare
Avenida de la Transición Española, 24.
28108 Alcobendas, Madrid
MariaJose.Gomez@exeltis.com
www.exeltis.es/

Methods: Multicenter, retrospective, routine clinical practice study in healthy adult women who had used the vaginal ring for at least six months.

Results: One hundred and five women (mean age 30.1 ± 7.1 years) were analyzed. Menstrual flow was reduced during treatment (from 6.8 to 4.3 points; $p < 0.001$). Most women "strongly agreed" or "agreed" that the ring was easy to insert (96.2%). 98.1% rated the ring as "very comfortable" or "comfortable". 95.2% reported that their daily activities were never affected. 88.5% reported not noticing the ring or noticing it occasionally during sexual intercourse. 2.9% had a vaginal infection classified as mild or moderate. Ring expulsions were recorded in 4.7% of 630 cycles analyzed. A total of 86.7% will continue to use the ring and 97% would recommend it. Only 6 adverse reactions were recorded, none serious.

Conclusions: the use of the Ornibel® contraceptive ring improves the bleeding pattern, comfort and ease of use, important aspects for adherence.

Keywords: Contraceptive vaginal ring. Cycle control. Menstrual flow. Quality of sexual life. Satisfaction

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha popularizado el uso del anillo vaginal anticonceptivo, que ofrece la ventaja de la administración por vía vaginal (evitando el efecto de primer paso hepático y las alteraciones de absorción gastrointestinal) unida a una menor y más constante biodisponibilidad sistémica obviando así las fluctuaciones diarias de los anticonceptivos orales y manteniendo la eficacia anticonceptiva. Entre otros beneficios adicionales se encuentran el ser discreto, bien tolerado y de aplicación mensual, contribuyendo a un mayor cumplimiento por parte de la usuaria (1).

Ornibel® (Exeltis Healthcare S.L.U.) es un nuevo anillo vaginal anticonceptivo combinado (etonogestrel/etinilestradiol 11.0/3.474 mg) desarrollado en España (Laboratorios LeonFarma, León) y comercializado en España en 2018. La composición de los polímeros que forman el anillo, así como la dosis nominal, difieren entre Ornibel® y otros anillos vaginales anticonceptivos comercializados en España (2,3).

Se conoce el efecto en la vida real de algunos anillos vaginales anticonceptivos sobre el patrón de sangrado, sus potenciales efectos adversos y la posible afectación sobre la calidad sexual de la usuaria y su pareja. La evidencia científica publicada hasta la fecha muestra que, aunque

raramente, pueden aparecer sangrados irregulares, hasta en el 12% de las mujeres al inicio del tratamiento (4). También otros investigadores han observado sangrados irregulares en el 5,5% de los ciclos (5). Otro estudio muestra que el 71% de las parejas no sentían el anillo durante el acto sexual y el 94% de ellos nunca pensaban en que la usuaria estaba utilizando el anillo (6). También existen datos que indican que el riesgo de tener infecciones vaginales no aumenta con el uso del anillo (7).

Por otro lado, se ha descrito un efecto que se observa durante el primer día de uso del anillo vaginal y es que se produce una liberación brusca del contenido hormonal del anillo (efecto "burst") que en el caso de etinilestradiol llega a niveles superiores a la concentración máxima (C_{max}) (8). En este sentido, debido a la diferente composición de polímeros entre Ornibel® y otros anillos vaginales anticonceptivos comercializados, la saturación a la que se encuentran etonogestrel y etinilestradiol es diferente y presenta efecto sobre el perfil farmacocinético, no observándose el efecto "burst" con Ornibel® (1). El efecto "burst" al inicio del tratamiento se ha asociado con náuseas y vómitos, sangrados y otras reacciones adversas en los primeros días de uso (9,10). Además, otra diferencia de Ornibel®, con otros anillos, es que no requiere una temperatura de almacenamiento específica (2).

El objetivo de este estudio retrospectivo no intervencionista fue obtener datos clínicos sobre este anillo vaginal anticonceptivo. Se realizaron análisis para evaluar el patrón de sangrado menstrual, la calidad de vida sexual, la tolerabilidad y la seguridad en vida real del anillo vaginal Ornibel®.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Se trata de un estudio multicéntrico, retrospectivo, no intervencionista, realizado entre octubre de 2019 y diciembre de 2019 (periodo de recogida de la información) en 20 centros de España (el listado de centros e investigadores participantes se puede consultar en el Anexo 1). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y de conformidad con los requisitos legales y reglamentarios locales.

Tratamiento a estudio. Se trata de un estudio retrospectivo con un medicamento autorizado y en las condiciones de uso autorizadas (las pacientes se reclutaron siguiendo la práctica clínica habitual) en mujeres que hubieran utilizado el anillo vaginal durante los 6 meses previos a la visita del estudio. Ornibel®, sistema de liberación vaginal EFG (Equivalente Farmacéutico Genérico), es un anillo flexible, transparente, que contiene 11,0 mg de etonogestrel y 3,474 mg de etinilestradiol. El anillo

libera etonogestrel y etinilestradiol con un promedio de 0,120 mg de etonogestrel y 0,015 mg de etinilestradiol respectivamente, cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas. Al tratarse de un estudio retrospectivo no se realizó una evaluación del cumplimiento terapéutico.

Población a estudio. Fueron incluidas en el estudio todas las mujeres que tenían entre ≥ 18 y ≤ 45 años, habían estado usando el anillo vaginal como método anticonceptivo durante al menos seis meses anteriores a la visita y firmaron el consentimiento informado. Fueron excluidas las mujeres con un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m², hipersensibilidad o intolerancia a los componentes de Ornibel®, historia previa de sangrado vaginal no diagnosticado, pacientes con enfermedad grave, aguda o crónica (por ejemplo, pancreatitis, hepatopatías, tumores genitales, etc.), migraña, consumo de productos como plantas medicinales que puedan inducir los enzimas microsomales, especialmente el citocromo P450, historia de eventos cardiovasculares, hipertensión o diabetes y riesgo conocido de tromboembolismo venoso o arterial fueron excluidas del estudio.

Procedimiento de estudio. Se pidió a las mujeres que participaran en el estudio después de, por lo menos 6 meses de uso de Ornibel®. Si la usuaria había estado utilizando el anillo durante más de seis meses, se evaluaron sólo los primeros seis meses de uso. La selección de las mujeres participantes en el estudio se llevó a cabo cuando acudieron a revisión a la consulta. Las mujeres fueron informadas sobre el estudio y se recogió su consentimiento firmado. Posteriormente completaron un cuestionario (única visita del estudio) donde se documentaron los parámetros relacionados con el perfil del ciclo menstrual, la calidad de vidasesexual, la tolerabilidad y reacciones adversas. No existió otra visita posterior de seguimiento. El cuestionario de la usuaria y el cuestionario de recogida de datos se puede consultar en el Anexo 2.

Criterios de valoración. Las variables primarias de eficacia fueron el perfil de sangrado menstrual y la tolerabilidad después del uso de Ornibel® durante un periodo de observación de 6 meses. Entre las variables secundarias de eficacia se evaluó la calidad de vida después de al menos seis meses de uso del anillo y la tasa de infecciones vaginales.

Consideraciones éticas. Para cada uno de los centros de investigación, se obtuvo la aprobación ética. La aprobación general de las autoridades y comité de ética fue otorgada entre Julio-Septiembre de 2019.

Consideraciones estadísticas. Los resultados cuantitativos se presentan resumidos como media, desviación estándar, mínimo, máximo y cuartiles. Los resultados cuantitativos se presentan resumidos como frecuencias absoluta y relativa. La evaluación del flujo menstrual se realizó utilizando la escala visual analógica (EVA). Se realizaron comparaciones de los tiempos de tratamiento utilizando la prueba de pares igualados de Wilcoxon no paramétrica. Se compararon las variables en tablas de contingencia y se evaluó la asociación mediante la prueba de chi-cuadrado o, en el caso de variables de escala ordinal, utilizando la prueba de tendencia lineal de chi-cuadrado. Si las frecuencias esperadas resultaron ser demasiado pequeñas, se utilizaron pruebas exactas (de acuerdo con Fisher o una prueba de tendencia lineal precisa). Todas las pruebas fueron de dos caras con un nivel de significancia del 5%. Se calculó el intervalo de confianza al 95% de las medias para evaluar la precisión de la estimación. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando SPSS Statistics 25 (SPSS Inc., una empresa de IBM, Chicago, IL).

RESULTADOS

De las 108 mujeres que fueron evaluadas para el estudio, 105 mujeres fueron seleccionadas para el análisis. Se excluyeron 3 mujeres por fallos de selección: edad, historia previa de sangrado vaginal no diagnosticado y migraña (Figura 1). Las mujeres tenían una edad media de 30,1 años y un IMC medio de 22,5 kg/m² (Tabla 1). Únicamente el 6,7% de las mujeres presentaba historia clínica general o ginecológica de interés (hipotiroidismo, endometriosis, quiste ovárico, cesárea, micosis y ovario poliquístico) y solo dos pacientes tomaban medicación

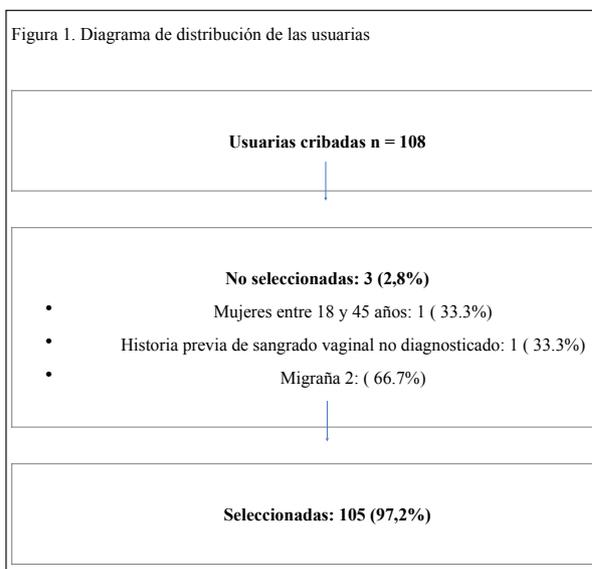
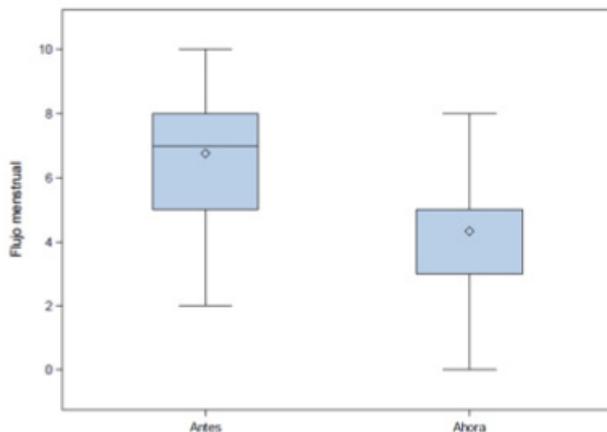


Tabla 1. Características demográficas y basales de las mujeres incluidas en el estudio

	Todas las usuarias n=105
Raza blanca (n,%)	105, 100,0%
Edad (n; media; DE; mediana)	105; 30,1; 7,1; 29,0
Altura (n; media; DE; mediana)	104; 164,8; 5,7; 165,0
Peso (n; media; DE; mediana)	104; 61,1; 7,7; 60,0
IMC (n; media; DE; mediana)	104; 22,5; 2,5; 22,2
DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal	

Figura 2. Valores de la puntuación media de la escala visual analógica (EVA) para el flujo menstrual antes (izquierda) y después (derecha) del tratamiento de 6 meses con Ornibel®. 6,8 puntos EVA a 4,3 puntos EVA; p < 0,001



	Antes (n=105)	Ahora (n=105)	Valor p
Flujo Menstrual			<,001 W
N	105	105	
Media	6,8	4,3	
DE	2,0	1,6	
Error estándar	0,2	0,2	
IC 95%	6,4, 7,2	4,0, 4,6	
Media	7,0	5,0	
25,75	5,0, 8,0	3,0, 5,0	
10,90	4,0, 9,0	2,0, 6,0	
Mínimo, máximo	2,0, 10,0	0,0, 8,0	
DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza W: Wilcoxon Signed Ranks Test			

previa y/o concomitante durante el tratamiento con Ornibel®. El 63,8% de las usuarias era la primera vez que usaban un anillo vaginal como anticonceptivo, utilizando hasta el momento sobre todo anticonceptivos orales combinados (37,1%).

Patrón de sangrado menstrual

Durante los primeros seis meses de uso de Ornibel®, las mujeres experimentaron una media de 6,2 periodos menstruales, cada 21-27 o 28-35 días (48,6% ambos) con una duración media de sangrado de 6,5 días. El flujo menstrual se redujo de forma significativa (p < 0,001) después de los seis meses de uso del anillo (puntuación media EVA antes de usar el anillo de 6,8, a 4,3) (Figura 2). La mayoría de las usuarias (84,7%) observaron cambios en su flujo después de una media de 2,4 meses. No hubo diferencias significativas del flujo menstrual medio antes y después del tratamiento en aquellas mujeres que habían recibido otro tratamiento hormonal previo.

Calidad de vida sexual y tolerabilidad

Una alta tasa de mujeres estuvo “muy de acuerdo” o “de acuerdo” en que Ornibel® era fácil de insertar (96,2%) y calificaron el anillo como “muy cómodo” o “cómodo” (98,1%). Las actividades diarias “nunca” se vieron afectadas por el anillo en el 95,2% de las mujeres. Solo el 4,8% de las mujeres mencionó que sus actividades diarias se veían “ocasionalmente afectadas” y ninguna de las mujeres calificó la interferencia de las actividades diarias como “frecuente” o “siempre”.

El 53,3% de las parejas no notó el anillo durante las relaciones sexuales, el 35,2% ocasionalmente y solo el 7,6% de las parejas sintió el anillo “frecuentemente” o “siempre”. Solo el 2,9% de las mujeres tuvieron una infección vaginal clasificada como leve o moderada. El 22% de las mujeres experimentaron la expulsión del anillo en algún ciclo (16 mujeres una vez y 7 mujeres dos veces). La mayoría de las mujeres conocieron el anillo a través de su profesional sanitario (87,6%), El 86,7%de las usuarias continuarán usando el anillo y un 97% lo recomendarían a otras mujeres.

Se encontró relación (diferencias estadísticamente significativas):

- Entre la facilidad de colocación del anillo vaginal y la voluntad de recomendar el tratamiento (p = 0,006)
- Entre la comodidad del anillo vaginal y la voluntad de continuar usando el tratamiento (p = 0,001), ,
- Entre la interferencia del anillo vaginal en las actividades diarias y la voluntad de continuar usando el anillo (p = 0,002),

Tabla 2. Reacciones adversas	
	Todas las usuarias n = 105
Paciente con reacción adversa	
N	105
Sí	6 (5,7%)
No	99 (94,3%)
Número de reacciones adversas por paciente	
N	6
Media (DE)	1,0 (0,0)
Mínimo, Máximo	1,0, 1,0
Tipo de Reacción Adversa	
N	6
Expulsión	1 (16,7%)
Otros	5 (83,3%)
¿Reacciones adversas Grave?	
N	6
Sí	0 (0,0%)
No	6 (100,0%)
Acción tomada con Ornibel®	
N	6
Discontinuado	2 (33,3%)
Sin cambios	4 (66,7%)
DE: desviación estándar	

- Entre la interferencia del anillo vaginal en las actividades diarias y la voluntad recomendar el tratamiento ($p < 0,001$), y
- Entre cómo conoció el anillo vaginal y la voluntad de continuar usando el tratamiento ($p = 0,034$).
- No hubo diferencias significativas, es decir, no se encontró una relación entre:
- La facilidad de colocación del anillo vaginal y la voluntad de continuar usando el tratamiento.
- La interferencia del anillo vaginal en las relaciones sexuales y la voluntad de continuar usando el tratamiento o recomendarlo.
- Entre el diagnóstico de infección vaginal y la voluntad de continuar o recomendar el tratamiento.
- Entre el número de veces que la paciente expulsó el anillo vaginal y la voluntad de continuar o recomendar el tratamiento.

Tampoco se encontró relación, entre el número de veces que la paciente expulsó el anillo vaginal y la voluntad de continuar o recomendar el tratamiento.

Seguridad

Tan solo se registraron 6 reacciones adversas en 6 usuarias, ninguna grave (expulsión, infección vaginal (en 3 pacientes), descenso del anillo y cloasma). De estas 6 usuarias el 66,7% continuaron utilizando el anillo vaginal (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El método anticonceptivo más utilizado en todo el mundo es la esterilización femenina (23,7%, 219 millones de mujeres) (11). No obstante, la anticoncepción hormonal combinada es el método anticonceptivo más popular, y los anticonceptivos orales (AO) se encuentran entre los métodos anticonceptivos hormonales más antiguos. Si bien los anticonceptivos orales son muy eficaces cuando se utilizan a la perfección, la adherencia diaria es un problema para muchas mujeres (12). Esta adherencia involucra factores como la facilidad de acceso al método dado, su perfil de seguridad, modo de uso y facilidad de uso (13,14).

El anillo vaginal, es un método anticonceptivo hormonal combinado relativamente nuevo. El etinilestradiol y el etonogestrel se absorben rápidamente a través del epitelio vaginal y producen una concentración sérica constante. Se ha demostrado que la eficacia y seguridad del anillo son equivalentes a los de los AO (12).

Diferentes publicaciones han demostrado que las pacientes se muestran muy satisfechas con el anillo vaginal y reportan menos efectos secundarios sistémicos que las usuarias de AO (5,11). Estos datos están en línea con el presente estudio ya que una alta tasa de mujeres estuvo “muy de acuerdo” o “de acuerdo” en que Ornibel® era fácil de insertar, la mayoría calificaron el anillo como “muy cómodo” o “cómodo” y en la casi totalidad de las mujeres las actividades diarias nunca se vieron afectadas. Además, el anillo vaginal mostró una tasa de continuación similar o incluso mejor, después de seis meses de uso, a las tasas obtenidas para los productos anticonceptivos orales publicadas en numerosos artículos (5,6,15-17).

En relación con el control de ciclo, los datos del estudio muestran que el flujo menstrual se redujo de forma significativa después de seis meses de uso del anillo corroborando los datos recientemente publicados (2).

La evidencia científica también ha demostrado que las usuarias de anillo no tienen un mayor riesgo de infecciones vaginales debido al uso de dicho dispositivo (18,19). En este estudio, las usuarias de Ornibel® presentaban una tasa de infección mínima. Estos datos

apoyan, por tanto, los datos in vitro sobre la adherencia microbiológica al nuevo anillo. La baja adhesión in vitro de cándida se reflejó en este estudio in vivo (20).

Por último, al analizar las tasas de discontinuación publicadas, se puede encontrar una clara diferencia hacia Ornibel®. En este estudio un pequeño porcentaje de las mujeres que lo usaban lo interrumpieron, en comparación con hasta el 14% con otros anillos (2,5,16,172). Esto podría deberse al polímero utilizado en la fabricación de Ornibel®.

CONCLUSIONES

El uso de Ornibel® (etonogestrel/ethinylestradiol 11.0/3.474 mg), en la práctica clínica habitual, ha demostrado que mejora el patrón de sangrado menstrual, destacando además la comodidad del método junto con la facilidad de inserción, aspectos importantes para la adherencia al tratamiento, no interfiriendo en sus actividades diarias. Los eventos adversos registrados en un pequeño número de mujeres, en la mayoría de los casos no fueron motivo para suspender el uso de este método anticonceptivo. El 97% de las mujeres que han participado en este estudio recomendarían este método anticonceptivo a otras mujeres.

Agradecimientos

A todos los investigadores que han participado en este estudio y han contribuido a su realización.

BIBLIOGRAFÍA

- Algorta J, Diaz M, de Benito R, Lefebvre M, Sicard E, Furtado M, et al. Pharmacokinetic bioequivalence, safety and acceptability of Ornibel®, a new polymer composition contraceptive vaginal ring (etonogestrel/ethinylestradiol 11.00/3.474 mg) compared with Nuvaring® (etonogestrel/ethinylestradiol 11.7/2.7 mg). *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017 Dec;22(6):429-438. doi: 10.1080/13625187.2017.1413179.
- Regidor PA, Sailer M, Calvo E, Colli E, Palacios S, Roemer T. Improvement of dysmenorrhea, menstrual bleeding and continuation rate in women using the new vaginal ring Ornibel®. *European Gynecology and Obstetrics*. 2020; 2(2):127-131.
- Müller A, Sailer M, Colli E, Regidor PA. Safety, efficacy and quality of life of the novel vaginal contraceptive ring containing etonogestrel/ethinylestradiol 11.0/3.474 mg after 3 years of "real life" experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Nov;24(22):11810-11819. doi: 10.26355/eurrev_202011_23838.
- Merki-Feld GS, Hund M. Clinical experience with NuvaRing in daily practice in Switzerland: cycle control and acceptability among women of all reproductive ages. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Sep;12(3):240-7. doi: 10.1080/13625180701440180.
- Dieben TO, Roumen FJ, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol*. 2002 Sep;100(3):585-93. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02124-5.
- Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod*. 2001 Mar;16(3):469-75. doi: 10.1093/humrep/16.3.469.
- Roumen FJ, Boon ME, van Velzen D, Dieben TO, Coelingh Bennink HJ. The cervico-vaginal epithelium during 20 cycles' use of a combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod*. 1996 Nov;11(11):2443-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019134.
- Timmer CJ, Mulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Sep;39(3):233-42. doi: 10.2165/00003088-200039030-00005.
- Weisberg E, Fraser IS, Mishell DR Jr, Lacarra M, Darney P, Jackanicz TM. A comparative study of two contraceptive vaginal rings releasing norethindrone acetate and differing doses of ethinyl estradiol. *Contraception*. 1999 May;59(5):305-10. doi: 10.1016/s0010-7824(99)00036-0.
- Weisberg E, Fraser IS, Lacarra M, Mishell DR Jr, Alvarez F, Brache V, et al. Efficacy, bleeding patterns, and side effects of a 1-year contraceptive vaginal ring. *Contraception*. 1999 May;59(5):311-8. doi: 10.1016/s0010-7824(99)00035-9.
- United Nations. *Contraceptive Use by Method*. 2019. Disponible en: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org/development/desa/pd/files/files/documents/2020/Jan/un_2019_contraceptiveusebymethod_databooklet.pdf. Acceso: noviembre 2021.
- Kerns J, Darney P. Vaginal ring contraception. *Contraception*. 2011 Feb;83(2):107-15. doi: 10.1016/j.contraception.2010.07.008.
- Wieder DR, Pattimakiel L. Examining the efficacy, safety, and patient acceptability of the combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing). *Int J Womens Health*. 2010 Nov 12;2:401-9. doi: 10.2147/IJWH.S6162.

14. Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER, Petrie K, Thomas T, Dragoman M, et al. Pharmacokinetics and ovarian suppression during use of a contraceptive vaginal ring in normal-weight and obese women. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jul;207(1):39.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2012.04.022.
15. Brache V, Faundes A. Contraceptive vaginal rings: a review. *Contraception*. 2010 Nov;82(5):418-27. doi: 10.1016/j.contraception.2010.04.012.
16. Ahrendt HJ, Nisand I, Bastianelli C, Gómez MA, Gemzell-Danielsson K, Urdl W, et al. Efficacy, acceptability and tolerability of the combined contraceptive ring, NuvaRing, compared with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 3 mg of drospirenone. *Contraception*. 2006 Dec;74(6):451-7. doi: 10.1016/j.contraception.2006.07.004.
17. Oddsson K, Leifels-Fischer B, de Melo NR, Wiel-Masson D, Benedetto C, Verhoeven CH, et al. Efficacy and safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomized trial. *Contraception*. 2005 Mar;71(3):176-82. doi: 10.1016/j.contraception.2004.09.001.
18. Davies GC, Feng LX, Newton JR, Dieben TO, Coelingh-Bennink HJ. The effects of a combined contraceptive vaginal ring releasing ethinylestradiol and 3-ketodesogestrel on vaginal flora. *Contraception*. 1992 May;45(5):511-8. doi: 10.1016/0010-7824(92)90163-n.
19. Roumen FJ, Mishell DR Jr. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing®, a decade after its introduction. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012 Dec;17(6):415-27. doi: 10.3109/13625187.2012.713535.
20. Sailer M, Colli E, Regidor PA. In vitro evaluation of microbial adhesion to a contraceptive vaginal ring with a new polymer composition. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019 Jun;24(3):188-191. doi: 10.1080/13625187.2019.1595575.

Una nueva era en anticoncepción con ventajas en comparación con la anticoncepción vía oral^{1,2} en **AMBAS PRESENTACIONES**



CN Ornibel
1 anillo: 716435.7

CN Ornibel
3 anillos: 716436.4



- Mejora del control del ciclo^{1,2}
- Satisfacción y comodidad para las usuarias¹
- Seguridad y mejora de la tolerabilidad tras 6 meses de uso²
- Más estable y con liberación de hormonas más gradual desde el primer día en comparación con otros anillos⁴
- No requiere ninguna temperatura especial de conservación^{1,4,5}

REFERENCIAS:

- Regidor PA, Sailer M, Calvo E, Colli E, Palacios S, Roemer T. Improvement of dysmenorrhea, menstrual bleeding and continuation rate in women using the new vaginal ring Ornibel®. European Gynecology and Obstetrics. 2020; 2(2):127-131.
- Palacios Gil-Antuñano S, López-Menéndez M, Agüera Ortiz FJ, Gómez Sánchez MJ, Algorta J. Control de ciclo, calidad de vida, tolerabilidad y seguridad tras 6 meses de uso del anillo vaginal anticonceptivo Ornibel: resultados preliminares. Póster presentado en el XV congreso de la Sociedad Española de Contracepción (SEC). 16-18 de junio de 2021. Burgos.
- Información sobre los productos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS (dispensables a través de oficinas de farmacia). Nomenclátor de Facturación de JUNIO, 2020. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/nomenclator.do?metodo=buscarProductos>. Acceso: Noviembre 2021.
- Algorta J et al. Pharmacokinetic bioequivalence, safety and acceptability of Ornibel®, a new polymer composition contraceptive vaginal ring (etonogestrel / ethinylestradiol 11.00/3.474 mg) compared with Nuvaring® (etonogestrel / ethinylestradiol 11.7 / 2.7 mg) Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22:429-438)
- Ficha técnica Ornibel. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html> Acceso: Noviembre 2021.

Artículo Original

Cáncer de mama en mujeres mayores de 70 años. ¿Debemos cambiar el cribado poblacional?

Breast cancer in elderly women. Should the screening program be extended?

Garmendia Aguilar MD, Albi Martín B, Plaza Arranz, J

Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar el cáncer de mama en mujeres mayores de 70 años. Comparación con el resto de los casos.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo basado en los datos de un servicio de Ginecología entre 2017-2020. Se analizaron las variables: tamaño, localización, histología, inmunohistoquímica, cirugía y adyuvancia.

Resultados: 350 casos. El 49,7% se encontraba fuera del rango de edad del cribado de cáncer de mama. El 24,6% fueron mayores de 70 años. El patrón histológico más frecuente en todos los grupos fue el carcinoma ductal infiltrante. El porcentaje de carcinoma lobulillar infiltrante fue significativamente mayor en el subgrupo de mayores de 70 años ($p=0,005$). El tamaño medio del tumor al diagnóstico fue significativamente mayor en las mujeres mayores ($p=0,046$). En el subgrupo de mayores de 70 años el subtipo histológico más frecuente fue el Luminal A (43,5%), seguido del Luminal B (32,9%), HER2 (8,2%)

y Triple negativo (8,2%), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas con respecto a otros de grupos de edad.

Conclusiones: El patrón inmunohistoquímico de los tumores en las mujeres mayores de 70 años es superponible al resto de edades. No existen evidencias suficientes que recomienden la ampliación del rango de edad en el programa de cribado.

Palabras clave: Cáncer de mama. Grupos de edad. Cribado. Mujeres mayores. Medicina personalizada.

ABSTRACT

Objectives: Studying breast tumors in elderly women (>70 years old) in order to compare them with all cases without age restriction.

Material and methods: In this cross-sectional and retrospective study we aimed to study and analyze size, location, histological pattern, immunohistochemical phenotype and (neo)adjuvant treatment in all breast cancer cases treated in a gynecology department between 2017-2020.

Results: A total of 350 patients participated in our study. 49,7% of patients were not included in a breast-cancer screening program. 25.1% of all corresponds to women under 50 and 24.6% to those over 70 years old. Invasive ductal carcinoma was the most prevalent type in all groups. Invasive lobular carcinoma was significantly more frequent in >70 group ($p=0,005$). Mean tumor size at diagnosis was significantly larger in elderly

CORRESPONDENCIA:

Javier Plaza Arranz

Avenida de los Reyes Católicos, 2.
28040. Madrid.
jplaza@fjd.es

women ($p=0,046$). In the >70 years old group the most prevalent phenotype was Luminal A (43,5%), followed by Luminal B (32,9%), HER2 (8,2%) and basal-like (8,2%). Statistically significant differences were not found comparing these different age-groups.

Conclusions: The histological and molecular phenotype in elderly women group was similar to the rest of women, without age restriction. There is not still strong evidence enough that recommends extend the screening age in breast cancer.

Keywords: Breast cancer. Age groups. Screening. Elderly women. Personalized medicine.

INTRODUCCIÓN

Programa de detección precoz del cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres y se calcula que “1 de cada 8 mujeres españolas tendrá un cáncer de mama en algún momento de su vida”(1). Esto nos da una idea del gran impacto que tiene en varios aspectos: en la salud de la mujer, tanto física como psicológica-mental y en su entorno social y familiar. La incidencia se ha mantenido estable en los últimos 10-15 años (en torno a 120/100000 casos) y las tasas de supervivencia continúan aumentando.

La mayoría de los casos de cáncer de mama diagnosticados son esporádicos, existiendo variaciones en cuanto al origen genético de los mismos. En torno a un 10-30% de los cánceres de mama se podrían atribuir a alguna causa genética, encontrándose en el 5-10% un claro responsable, frecuentemente mutaciones de carácter autosómico dominante (2). Por este motivo, la estrategia de prevención se debe centrar en la detección precoz mediante programas de cribado.

En el caso del cáncer de mama se ha decidido incluir mujeres desde los 50 hasta los 69 años. Se realizan mamografías, en principio bianuales, cuyos hallazgos radiológicos se clasifican siguiendo el sistema BIRADS (3). Esta clasificación ordena los casos según su riesgo de malignidad, clasificándolos en niveles desde 0 hasta 6, siendo éste último el que confirma malignidad por histología.

La mamografía es la técnica de elección empleada en el cribado del cáncer de mama. Gracias a su alta sensibilidad y especificidad (74-95% y 80-90% respectivamente, (4)), posibilita un diagnóstico temprano y un abordaje más sencillo y menos agresivo de la enfermedad. Estos parámetros aumentan con la edad, especialmente a

partir de los 50 años y por el contrario disminuyen en pacientes más jóvenes o con mamas de mayor densidad. Se realizan dos proyecciones de rutina; cráneo-caudal y oblicua-medio-lateral, pudiendo ampliarse con otras proyecciones según el criterio del radiólogo y la sospecha diagnóstica. Se recomienda la valoración e interpretación de las pruebas por dos radiólogos expertos diferentes, ya que ha demostrado aumentar la sensibilidad del test en un 5-15% (5).

Las cifras de reducción de la mortalidad varían según publicaciones. Algunos autores hablan de una reducción de la mortalidad hasta un 40% (6) mientras que otros lo mantienen en torno a un 15-20% (7).

Sin embargo: ¿Qué ocurre a partir de los 70 años? Actualmente no disponemos de estudios con grado de evidencia A que recomienden el cribado en mujeres mayores de 70 años (8).

Con el aumento de la esperanza de vida se dispara el riesgo de padecer enfermedades en edades avanzadas, especialmente aquellas en las que la edad es factor de riesgo, como es el caso del cáncer de mama. Este aumento del horizonte vital es especialmente llamativo en las mujeres, con un retraso en la edad de jubilación y una mejora notable en la calidad de vida con la que llegan a edades más avanzadas.

Estas condiciones nos llevan a reflexionar sobre la conveniencia o no de mantener los programas de cribado de cáncer de mama más allá de las edades actualmente aceptadas (50-69 años).

Fenotipo inmunohistoquímico

La distribución según el estudio inmunohistoquímico del tumor es un factor de gran importancia ya que además de clasificar los tumores, son indicativos de complementar la terapia con tratamientos coadyuvantes (hormonoterapia, inmunoterapia o quimioterapia) y condicionan el pronóstico vital de la enfermedad.

La distribución “tipo” de los tumores en función de sus características inmunohistoquímicas es la siguiente:

	LUMINAL A	LUMINAL B	HER2	TRIPLE NEG
RE y RP	++/++	+/+ +/-	+/+ -/-	-/-
Ki67 (%)	<15-20%	>15-20%	>20%	>20%
HER2	-	-	+	-

La expresión de Receptores de Estrógenos y/o Receptores de Progesterona (RE y RP) confiere

buen pronóstico y es indicación de tratamiento con hormonoterapia durante 5-10 años en función del riesgo de la paciente. En los casos en los que éstos sean positivos se hace una distinción entre mujeres pre y posmenopáusicas en la elección del fármaco.

El subtipo Luminal A constituye el subgrupo de mejor pronóstico, al ser tumores que responden al tratamiento con hormonoterapia y presentar un bajo índice de proliferación celular. El subtipo Luminal B se caracteriza por presentar una mayor tasa de proliferación celular medido por Ki67, que aunque no se considera un factor de mal pronóstico independiente, sí se ha asociado con un tamaño mayor de 15 mm, mayor grado histológico y una asociación inversa con la expresión de RRHH y RE particularmente (9).

En cuanto a la expresión de HER2, a pesar de la posibilidad de administrar tratamiento combinado con fármacos antiHER2 (Trastuzumab+Pertuzumab), se considera un indicador de mal pronóstico. Las pacientes inician el tratamiento neoadyuvante con Trastuzumab además de recibir 8 ciclos de Pertuzumab antes de la cirugía. Posteriormente, completan el tratamiento con Trastuzumab durante un año siendo esta pauta la recomendación estándar de la SEOM (10). Hay que aclarar que esta caracterización inmunohistoquímica no influye en la decisión a la hora de elegir la técnica quirúrgica.

Los tumores triple negativos son considerados a priori los de peor pronóstico debido a la falta de tratamientos específicos. Se recurre entonces a la quimioterapia para complementar el tratamiento quirúrgico de manera neoadyuvante o adyuvante. El esquema recomendado estaría basado en Antraciclina y Taxanos, pudiendo sustituir las primeras por Ciclofosfamida en pacientes cardiopatas o con riesgo cardiológico importante. En tumores con tamaño menor o igual a 0,5cm (correspondiente con estadio T1a) actualmente no está indicado el tratamiento adyuvante. Para los tumores con tamaños entre 6 y 10 mm no existe aún evidencia suficiente que lo recomiende o lo rechace.

Cirugía y técnica quirúrgica

En los últimos años las técnicas de cirugía conservadora y oncológica (complementada siempre con sesiones de radioterapia (RT) se han convertido en una alternativa a la mastectomía y cuentan cada vez con más indicaciones, además de las ventajas estéticas y funcionales que supone.

Clásicamente la edad suponía una indicación directa para realizar mastectomía como técnica de elección. Sin embargo, con el paso de los años y los avances conseguidos, hoy en día la edad avanzada no supone ninguna contraindicación a la hora de elegir técnica,

siempre y cuando las características de la paciente y del tumor lo permitan.

La BSGC en sí no afecta al pronóstico, sino que ayuda a completar el diagnóstico, determinando la N y por ende, la necesidad de realizar linfadenectomía y administrar o no quimioterapia (QT) o RT adyuvante. En los casos en los que la paciente rechace la QT o se considere un dudoso balance beneficio/riesgo de la misma, se podrá tomar la decisión (conjuntamente con la paciente) de realizar sólo tumorectomía/mastectomía y recibir las sesiones correspondientes de RT. Además, algunos autores afirman que en mujeres mayores y con ausencia de datos clínicos de afectación ganglionar que reciben hormonoterapia, evitar la cirugía sobre la axila resulta seguro en términos oncológicos y reporta mejores resultados en términos de calidad de vida (11).

Seguimiento

Las mujeres con cáncer de mama de BAJO RIESGO (diagnóstico de CDis, CDI Luminal A (T1, N0, M0) sin tratamiento quimioterápico) realizarán revisiones semestrales durante 5 años. Una vez transcurridos 5 años, deberán continuar realizando mamografías anualmente. El protocolo de seguimiento es el basado en las recomendaciones de la SEGO, SEOM y SESPM (12).

Las mujeres de ALTO RIESGO (Luminal B, presencia de enfermedad residual tras tratamiento sistémico primario y tumores mayores de 2 cm o con afectación ganglionar) extenderán su seguimiento y tratamiento con hormonoterapia hasta 10 años. Una vez finalice este período, como en el caso de las mujeres con tumores de bajo riesgo, se realizarán mamografías anuales de por vida.

Es importante destacar que, a pesar del gran abanico de opciones y herramientas diagnósticas de las que disponemos, no se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en términos de recurrencia y supervivencia global entre llevar un seguimiento intensivo o un seguimiento “de mínimos” (12).

Medicina personalizada

El desarrollo de las plataformas genómicas en los últimos años ha supuesto un gran avance en el abordaje terapéutico de los pacientes y un paso decisivo hacia la medicina personalizada. Están especialmente indicadas en algunos pacientes de riesgo “intermedio” que presenten estadios T1c al diagnóstico, micrometástasis, afectación ganglionar, etc., en los que se plantea la duda sobre la necesidad o no de completar el tratamiento con quimioterapia adyuvante. En nuestro centro se dispone de las plataformas ONCOTYPE® y PROSIGNA®. Oncotype® está especialmente indicado en pacientes

posmenopáusicas. Mediante una puntuación basada en el análisis de determinados genes, se clasifican los tumores en bajo o alto riesgo siendo los últimos potenciales beneficiarios de recibir tratamiento adyuvante. En el caso de riesgo intermedio los beneficios del tratamiento adyuvante no son claros, salvo en el grupo de mujeres menores de 50 años donde algunos estudios han demostrado eficacia y mayores beneficios (13).

La plataforma Prosigna® se basa en la integración de la información genómica e histológica del tumor y otorga un riesgo de recurrencia a distancia del tumor en 10 años (ROR). Recientemente se realizó un estudio comparando varias plataformas (Oncotype, Prosigna y Endopredict) cuyos resultados fueron favorables para Prosigna®, (14).

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal basado en la revisión de los casos de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama e intervenidas quirúrgicamente, entre los años 2017 y 2020 en la unidad de patología mamaria del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD). Se obtuvo un total de 350 mujeres que cumplían estos criterios.

Los datos se obtuvieron a partir de la información disponible en la historia clínica web de las pacientes. Dicha información fue obtenida de forma anonimizada, proporcionada por los directores del TFG y en los casos obtenidos por el propio estudiante, a través del acceso anonimizado al que tiene autorización utilizando una clave facilitada por el hospital.

Tras la elaboración del protocolo del estudio fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de FJD, que dio su aprobación en sesión celebrada el 12 de enero de 2021.

Se recogieron las siguientes variables para cada paciente: edad, diagnóstico, tamaño del tumor, tipo histológico, localización, receptores hormonales (estrógenos/progesterona), HER2, Ki67, subtipo molecular, estadiaje TNM, fecha, tipo y técnica de cirugía, uso o no de neoadyuvancia, adyuvancia, radioterapia, panel y hormonoterapia.

Para el análisis estadístico de las variables se usaron diferentes test de comparación. Para las variables cuantitativas se utilizó el test paramétrico “t de student”. En los casos de comparación de una variable cualitativa se utilizó el test de “chi-cuadrado”. Para la significación estadística se consideró un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se registraron 350 intervenciones de patología mamaria maligna en mujeres entre el 24 de noviembre

del año 2017 y el 30 de Diciembre de 2020. La media de edad fue de 59,92 años (mediana 59 años). El rango de edad oscila entre 27 y 100 años.



Figura 1: Distribución de los casos según franjas de edad

85 de estas mujeres (un 24,6% del total) tenían más de 70 años en el momento del diagnóstico. La edad media en este subgrupo (mayores de 70) se situó en los 78,97 años (mediana 77 años, rango 70-100). La distribución de la incidencia por franjas de edad en las mayores de 70 años se muestra en la figura 3.

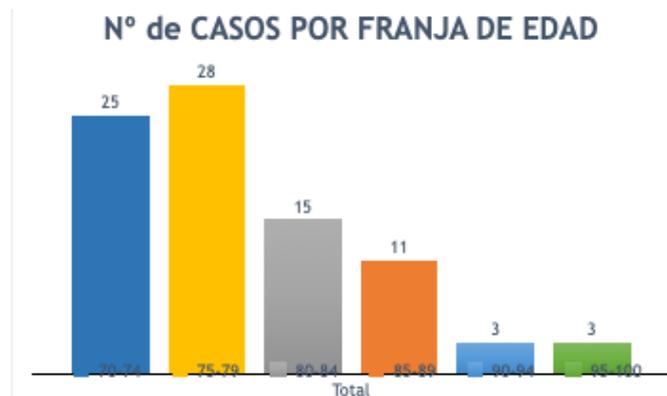


Figura 1: Distribución de los casos por franjas de edad en mujeres mayores de 70 años.

El tamaño del tumor en las pacientes menores de 70 años sometidos a la cirugía fue de 23,11 mm. (rango 4-80 mm) mientras que en las edades de más de 70 años el tamaño medio fue de 26,7 mm. (rango 5-93 mm). Al comparar ambas medias se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ($p=0,046$). En el subgrupo

de mujeres menores de 70 años el 45,28% superaba los 20mm en el momento del diagnóstico mientras que en las mayores de 70 años este porcentaje fue un 59,6%.

En cuanto a la localización del tumor primario: en el subgrupo de las mujeres mayores de 70 años, la localización más frecuente fue el cuadrante superior externo (CSE) (41,2%). Le siguieron la localización retroareolar (16,5%), el cuadrante superior interno(CSI) (15,29%), la unión de cuadrantes superiores(UCS) y cuadrante inferior interno; ambos con un 5,9%. En el subgrupo de menores de 70 años, la distribución es similar, siendo el CSE la más frecuente con un 42,3% de los casos, seguido por la localización retroareolar (11,3%) y otras menos frecuentes como CSI y UCI con un 9,1% de los casos respectivamente.

El *subtipo histológico* más prevalente en las mujeres mayores de 70 años fue el Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI), con un 72,9% del total de la serie. El siguiente subtipo histológico en frecuencia fue el Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI), con un 16,5%. El 9,4% fueron carcinomas ductales in situ (CDIs); y un caso de carcinoma micropapilar (1,2%). La comparación de los datos con las mujeres menores de 70 años se muestra en la tabla 2. La distribución de los subtipos fue diferente en ambos grupos de edad ($p=0,044$). Analizando individualmente el comportamiento de cada subtipo histológico en ambos grupos de edad se obtuvieron los resultados descritos en la tabla 2.

Tabla 2. Distribución de casos según subtipo histológico según grupos de edad

TIPO HISTOLÓGICO	<70 años	>70 años	%<70 años	%>70 años	p
Carcinoma Ductal Infiltrante	205	62	77,4%	72,9%	NS
Carcinoma Ductal in situ	34	8	12,8%	9,4%	NS
Carcinoma Lobulillar Infiltrante	17	14	6,4%	16,5%	p=0.005
Carcinoma micropapilar	1	1	0,4%	1,2%	NS
Carcinoma Coloide	3	0	1,1%	0,0%	NS
Carcinoma Lobulillar in situ	5	0	1,9%	0,0%	NS

Tabla 3. Distribución de los casos según inmunohistoquímica por grupos de edad.

SUBTIPO	<70 años	≥70 años	% <70 años	% ≥70 años	p
CDIs	34	6	13,1%	7,1%	NS
CLIS*	5	0	1,9%	0,0%	NS
HER 2+	36	7	13,8%	8,2%	NS
LUMINAL A	94	37	36,1%	43,5%	NS
LUMINAL B	79	28	30,4%	32,9%	NS
TN	17	7	6,5%	8,2%	NS

La distribución del fenotipo inmunohistoquímico en ambos grupos de edad se muestra en la Tabla 3. No se demostraron diferencias estadísticamente significativas en su distribución entre ambos grupos de edad.

En relación con el *grado de proliferación tumoral* un 48,2% de los casos mostraron una expresión de Ki67 superior al 20%.

En el grupo de mayores de 70 años, se realizaron 29 mastectomías simples en las 85 pacientes intervenidas. De ellas, 13 se completaron con BSGC y 9 con linfadenectomía (LA). 2 fueron mastectomías higiénicas y 5 mastectomías simples. De las 56 tumorectomías realizadas, 34 fueron completadas con BSGC, 5 con LA y 1 muestreo axilar. Las técnicas oncoplásticas utilizadas fueron la técnica de Single Port (un 16,5% del total), la técnica de RoundBlock (5,9%) y Colgajo de Grisotti, indicada para los tumores de localización retroareolar (1,2%).

Por último y respecto al análisis del perfil oncogénico de los tumores, en las pacientes mayores de 70 años se realizaron 8 estudios con la plataforma ONCOTYPE®, de los cuales el 100% reportaron casos de bajo riesgo de recurrencia. Así mismo se realizaron 4 estudios con la plataforma PROSIGNA® de los cuales en un caso se estableció un ROR de 0,50 y en otros dos casos un riesgo intermedio.

DISCUSIÓN

Nuestra serie de casos presenta una distribución por edad donde solamente la mitad de todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama se encontraban en el rango de edad incluido en el programa de detección precoz del cáncer de mama aprobado en España. La mitad restante se encontraban fuera de los rangos de edad incluidos en las indicaciones de la mamografía de despistaje. No es de extrañar por tanto que en la mayoría de los casos el hallazgo del tumor fue incidental, casual o motivado por el autoexamen de las propias pacientes.

Respecto al tamaño del tumor en el momento del diagnóstico, hay que reseñar que se establece un límite de 20 mm. para ser considerados de alto riesgo. Se corresponden con un pT2 (dimensión máxima

20-50 mm) según la 8ª edición de la clasificación TNM para la estadificación del cáncer de mama de la AJCC. Analizando nuestros resultados llama la atención el elevado porcentaje de pacientes que superaban este umbral, especialmente en el grupo de mujeres mayores de 70 años. El tamaño medio fue significativamente mayor en el grupo de mayores de 70 años. Desde el punto de vista de detección del tumor y tamaño de la pieza quirúrgica, nos planteamos la duda razonable sobre la conveniencia de ampliar los rangos de edad para la sistematización de la mamografía de cribado del cáncer de mama.

Actualmente no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados que aporten evidencia suficiente acerca del balance beneficio riesgo de esta actuación y por ello existe disparidad de opiniones. Según la SEOM: “En las mujeres mayores de 70 años tampoco hay evidencias suficientes como para recomendar el cribado” (SEOM, n.d.). Por otro lado, un grupo de trabajo de servicios de medicina preventiva de Estados Unidos (USPSTF, por sus siglas en inglés) concluye en uno de sus trabajos la recomendación de realizar mamografías bianuales en mujeres de 50 a 74 años con nivel de evidencia B frente a una recomendación menos fuerte (nivel C) en mujeres de 40-49 años (Siu, 2016).

Lo mismo ocurre con la franja de edad a partir de los 75 años. Ante la falta de evidencia suficiente disponible no se puede recomendar esta actuación en mujeres mayores de 75 años. Si se ampliara el cribado hasta los 75 años en nuestra revisión de casos se habrían detectado un 7,15% casos más como mínimo. En el caso de ampliar hasta los 79 años, la cifra de diagnosticados habría ascendido hasta el 15%. Probablemente, aún un porcentaje mayor y en una fase más precoz de la enfermedad.

En contraposición, al extender el rango de edad incluido en el cribado, surge la duda sobre el balance beneficio/riesgo del tratamiento que recibirán las pacientes mayores que sean diagnosticadas y que, de no ser por el cribado, no lo hubieran sido. Según la revisión Cochrane de 2013 en este tema: “el sobrediagnóstico y el sobretratamiento se encuentra en el 30%. Significa que por cada 2000 mujeres invitadas al cribado a lo largo de diez años, en una se evitará la muerte por cáncer de mama y diez mujeres sanas, que no habrían sido diagnosticadas si no se les hubiera sometido a cribado, recibirían tratamiento innecesariamente. Además, más de 200 mujeres experimentarán importantes trastornos psicológicos durante años, como ansiedad e incertidumbre, debido a los resultados falsos positivo” (7). Además, el número de pacientes candidatas a entrar en el programa de cribado

sería considerablemente mayor, con las consecuencias no sólo sanitarias, sino económicas que supone.

A la hora de incluir pacientes en los programas de detección precoz es importante realizar estudios de coste-utilidad, los cuales evalúan el beneficio obtenido en AVAC (años ganados ajustados por calidad de vida).

Un interesante estudio evaluó en 2009 (15) este aspecto concluyó que el ratio coste efectividad incremental (CEI) para las edades no incluidas en el cribado actualmente (<50 y >70) superaba ampliamente los límites establecidos y asumibles.

Por tanto, actualmente el rango de edad incluido en el programa de cribado está dentro de los límites establecidos en términos de coste-utilidad, no así las edades comprendidas fuera de dicho rango. Consideramos que sería importante realizar más estudios con el objeto de definir la eficiencia de ampliar las edades de realización del cribado de cáncer de mama, dado que, con los disponibles en la actualidad, no se puede llegar a conclusiones que avalen la ampliación de edad del cribado.

En cuanto a la localización de los tumores, el CSE es la localización más frecuente de los tumores en ambos grupos de edad y en ambos grupos la distribución es muy similar. Un dato descrito y constatado en la literatura y que se puede explicar por tratarse del cuadrante con mayor cantidad de tejido mamario y, por tanto, con más probabilidades de aparición de nuevas lesiones. Además, se asocia con mejores resultados estéticos en los casos en los que se pueden llevar a cabo técnicas de cirugía oncológica (16).

Respecto al subtipo histológico, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los patrones en ambos grupos de edad. El CDI es el más frecuente en ambos grupos de edad, siendo ligeramente más frecuente en las pacientes más jóvenes. El CDis es el segundo tipo más frecuente en el grupo de <70, por delante del CLI. En el grupo >70, la distribución es diferente, siendo el CLI el segundo en frecuencia, seguido de CDis.

Según un estudio publicado en 2015, participar en el programa de cribado podría incrementar el riesgo relativo de ser diagnosticada de CDis frente a aquellas mujeres que no se someten a las mamografías de cribado. En nuestra serie de casos, también se observa esta circunstancia, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Esto se corresponde con uno de los

objetivos del programa de cribado, el diagnóstico de la enfermedad precozmente y en estadios menos agresivos. Por el contrario, no parece que aumente la incidencia de cáncer infiltrante o enfermedad avanzada (17).

También se analizó individualmente cada subtipo histológico en los dos grupos de edad. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el caso del CLI. Llamó la atención el mayor porcentaje de casos en las mayores de 70 años, siendo el segundo subtipo en frecuencia. Estos datos se ajustan a lo publicado en la literatura, donde el CLI se asocia a mayor edad, así como mayor expresión de RRHH (18). Respecto al resto de subtipos, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas y los patrones de distribución se ajustan con lo descrito en la literatura (19).

Atendiendo a la distribución del fenotipo inmunohistoquímico: el subgrupo Luminal A constituye el grupo más frecuente en ambos subgrupos de edad, seguido del Luminal B, HER2 y triple negativo. Estos fenotipos de mejor pronóstico (Luminal A y B) muestran mayor distribución en el grupo de las mujeres mayores de 70 años respecto a las de menor edad en concordancia con los estudios publicados en la literatura (20).

Como detalle de la personalización e individualización del tratamiento recibido por las pacientes, cabe reseñar que en las mujeres mayores de 70 años, los fármacos administrados fueron inhibidores de la aromatasa en el caso de carcinomas infiltrantes, Tamoxifeno en los CDIs y Trastuzumab/Pertuzumab en los casos HER2+, según las indicaciones aprobadas en los distintos protocolos disponibles.

Respecto al tratamiento quirúrgico en las pacientes mayores de 70 años, cabe destacar la mayor tasa de mastectomías realizadas con respecto al grupo de <70. La mastectomía está principalmente indicada en el caso de tumores grandes, multicéntricos, con afectación de la piel, pacientes que rechazan RT o por preferencias de las propias pacientes; tal y como ocurrió en nuestra serie de casos.

En las restantes y como tendencia creciente, se opta por la realización de cirugía conservadora (Tumorectomía) completada con sesiones de RT. La RT ha demostrado disminuir la tasa de recidiva local con un balance beneficio/riesgo muy favorable (21). Sin embargo, un estudio reciente concluye que en tumores con RRHH en estadios precoces (T1N0) y de bajo grado extirpados con cirugía conservadora la omisión de RT no aumentó la tasa de mortalidad asociada a cáncer a los 10 años en mujeres mayores de 50 años (22). Un resultado que debe tomarse con cautela y siendo necesario continuar realizando más estudios.

A la hora de planificar el abordaje quirúrgico, el objetivo principal es obtener un resultado favorable en términos oncológicos, anteponiendo éstos a la estética o la funcionalidad. Las técnicas de oncoplastia han conseguido reunir todos ellos: ser “seguras” en cuanto a resultados oncológicos (escisión completa del tumor con bordes libres) y excelentes en relación con estética y funcionalidad (con el impacto positivo que supone para las pacientes). Dichas técnicas, diseñadas y ajustadas a la localización y características del tumor, permiten realizar mayores escisiones de tejido mamario, con su posterior reconstrucción y remodelación. Además de todo ello, al reducir el tamaño mamario, se facilita la posterior planificación de la RT al disminuir las dosis requeridas (16).

Es importante destacar el papel que adoptan las pacientes y sus familias a la hora de seleccionar las armas que usaremos dentro del arsenal terapéutico del que disponemos. Hay casos en los que lo mejor para el tumor no es lo mejor para el paciente. Algunas de estas situaciones podrían darse en pacientes con importantes comorbilidades, esperanza de vida limitada, en estadios muy iniciales o con tumores pequeños y de bajo riesgo. En todos los casos, pero especialmente en estos, el objetivo de la medicina personalizada cobra más importancia que nunca y una herramienta que nos puede ayudar a conseguirlo son las plataformas genómicas.

La plataforma PROSIGNA® valora el riesgo de recurrencia y con ello la posibilidad de completar el tratamiento con quimioterapia. En el caso del grupo estudiado de mujeres mayores de 70 años, en dos casos se obtuvo un riesgo intermedio el cual, sería indicación de prolongar el tratamiento con hormonoterapia durante más de 5 años pudiendo llegar hasta 10 siendo valorado durante el seguimiento con los oncólogos, sin que, a día de hoy, haya una pauta clara para establecer dicho límite.

CONCLUSIÓN

La incidencia de cáncer de mama en mujeres mayores de 70 años supone un 24,6% del total de los casos estudiados. En este subgrupo, el tamaño del tumor fue significativamente mayor en el momento del diagnóstico respecto a las más jóvenes. El CLI fue el subtipo histológico más frecuente. Se diagnosticaron menos CDIs comparando con las mujeres menores de 70 y que sí se sometían a las mamografías de cribado. La posibilidad de diagnosticar lesiones en fases más precoces así como de un tamaño menor, constituye uno de los principales objetivos del programa de cribado. Con estas premisas y dado el elevado porcentaje (49,7%) de casos diagnosticados que se encuentran en edades fuera de las indicaciones de la mamografía de cribado,

sugerimos la opción de realizar estudios que valoren la conveniencia y eficiencia de tal medida.

ABREVIATURAS Y SIGLAS

REDECAN: Red Española de registros de cáncer
 SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
 BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System
 RE: Receptor de estrógenos
 RP: Receptor de progesterona
 RRHH: Receptores hormonales
 RT: Radioterapia
 BSGC: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela
 QT: Quimioterapia
 CDi: Carcinoma Ductal in situ
 CDI: Carcinoma Ductal Infiltrante
 SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
 SESPM: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria
 ROR: Riesgo de recurrencia (por sus siglas en inglés: risk of recurrence)
 FJD: Fundación Jiménez Díaz
 TFG: Trabajo de Fin de Grado
 CSE: Cuadrante Superior externo
 CIE: Cuadrante Inferior externo
 CSI: Cuadrante Superior interno
 UCS: Unión de cuadrantes superiores
 UCE: Unión de cuadrantes externos
 UCI: Unión de cuadrantes internos
 CII: Cuadrante Inferior interno
 CLI: Carcinoma Lobulillar Infiltrante
 CLi: Carcinoma Lobulillar in situ
 TN: Triple Negativo
 LA: Linfadenectomía axilar
 AJCC: American Joint Committee on Cancer.
 USPSTF: The United States Preventive Services Task Force
 EEUU: Estados Unidos de América
 CEI: Coste Efectividad Incremental
 AVAC: Años de vida ganados ajustados por Calidad de Vida
 QTNA: Quimioterapia Neoadyuvante

BIBLIOGRAFÍA

1. Santaballa Bertrán A. Cáncer de mama. Cáncer de mama. 2020.
2. Gómez-Flores-Ramos L, Álvarez-Gómez RM, Villarreal-Garza C, Wegman-Ostrosky T, Mohar A. Breast cancer genetics in young women: What do we know? Vol. 774, Mutation Research - Reviews in Mutation Research. 2017.
3. Balleyguier C, Ayadi S, Van Nguyen K, Vanel D, Dromain C, Sigal R. BIRADSTM classification in mammography. *Eur J Radiol.* 2007;61(2).
4. Arenas F, Azpilcueta S, Ángeles M, Parra N, Segovia Vergel J, Gastón P, et al. Técnicas de diagnóstico por la imagen en cáncer de mama. *Actual (Cir Andal [Internet].* 2012;23:18–24. Available from: <https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2012/2012-vol23-n1-2-act4.pdf>
5. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition - Summary document. Vol. 19, *Annals of Oncology.* 2008.
6. Sardanelli F, Aase HS, Álvarez M, Azavedo E, Baarslag HJ, Balleyguier C, et al. Position paper on screening for breast cancer by the European Society of Breast Imaging (EUSOBI) and 30 national breast radiology bodies from Austria, Belgium, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Croatia, Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Israel, Lithuania, Moldova, The Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Serbia, Slovakia, Spain, Sweden, Switzerland and Turkey. *Eur Radiol.* 2017;27(7).
7. Gøtzsche PC JK. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013,. 2013.
8. Siu AL. Screening for breast cancer: U.S. Preventive services task force recommendation statement. Vol. 164, *Annals of Internal Medicine.* 2016.
9. Panal Cusati M, Herrera de la Muela M, Hardisson Hernaez D, Choqueneira Dionisio M, Román Guindo A, de Santiago García FJ. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Rev Senol y Patol Mamar.* 2014;27(4).
10. Ayala de la Peña F, Andrés R, García-Sáenz JA, Manso L, Margelí M, Dalmau E, et al. SEOM clinical guidelines in early stage breast cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1).
11. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group trial 10-93. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):337–44.
12. Algara López M, Vicente García F, Adrover Cebrian E, Prats de Puig M, González Bejar M, Sabadell Mercadal MD. Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de mama de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol y Patol Mamar.* 2015;28(1).

13. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2).
14. Sestak I, Buus R, Cuzick J, Dubsy P, Kronenwett R, Denkert C, et al. Comparison of the performance of 6 prognostic signatures for estrogen receptor-positive breast cancer a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(4).
15. López J, Bellas B GL. Análisis coste-efectividad del cribado del cáncer de mama mediante mamografía en diferentes grupos de edad (40-49, 50-69 y 70-75). Plan Nac para el SNS del MSC Serv Evaluación del Serv Canar la Salud. 2009;
16. Bertozzi N, Pesce M, Santi PL, Raposio E. Oncoplastic breast surgery: comprehensive review. Vol. 21, *European review for medical and pharmacological sciences.* 2017.
17. Natal C, Caicoya M, Prieto M, Tardón A. Incidencia de cáncer de mama en relación con la participación en un programa de cribado poblacional. *Med Clin (Barc).* 2015;144(4).
18. Christgen M, Steinemann D, Kühnle E, Länger F, Gluz O, Harbeck N, et al. Lobular breast cancer: Clinical, molecular and morphological characteristics. Vol. 212, *Pathology Research and Practice.* 2016.
19. Sánchez C, Bakal F, Camus M, Besa P. Cáncer de mama en mujeres adultas mayores, características clínicas e histopatológicas y resultados del tratamiento con intención curativa. *Rev Med Chil.* 2013;141(12).
20. M.D. D las P-C, J. MP, P.M. SO, E. AE, M. HM, C. OA, et al. Geriatric oncology for decision-making in women over 75 years with breast cancer. *Radiother Oncol.* 2019;133.
21. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;390(10099).
22. Kim YJ, Shin KH, Kim K. Omitting adjuvant radiotherapy for hormone receptor-positive early-stage breast cancer in old age: A propensity score matched SEER analysis. *Cancer Res Treat.* 2019;51(1).

Seguros de llegar al objetivo

COLPOFIX[®]

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



CPhI
Pharma
Awards

Highly Commended 2020

Excellence in Pharma:
Finished Formulation
Uriach - Colpofix

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

Artículo Original

Resultados obstetricos adversos en pacientes con cribado combinado de primer trimestre para aneuploidias patológico y cariotipo normal

Adverse obstetric outcomes in patients with first quarter combined screening for pathological aneuploidies and normal karyotype

Mihaela Migdan C

Hospital Universitario Miguel Servet Obstetricia y Ginecología

RESUMEN

Objetivo. Relacionar Cribado Combinado de Primer Trimestre (CCPT) positivo con cariotipo normal, por tramos de riesgo: 0-50, 51-100, 101-150, 151-200, 201-250 con CCPT negativo para resultados obstétricos adversos. Método. Estudio retrospectivo de casos y controles en gestaciones únicas, con análisis de predicción mediante regresión logística multivariante. Resultados. En el año 2012, en nuestro centro, se han realizado 3791 cribados combinados de primer trimestre (CCPT), con una ratio CCPT/nº partos de 89,9%. La sensibilidad y especificidad del CCPT es del 96,8% y 93,5% con una TFP del 6%. En el grupo de casos, la prevalencia de resultados adversos es de 64 % y hay más probabilidad de aborto y/o muerte fetal anteparto (AOR = 5,794) y de diabetes gestacional (AOR = 3,679). Por tramos de riesgo hay más probabilidad de aborto y/o muerte fetal anteparto (AOR = 3,489) en el tramo 50-100 y el tramo 100-150 y de diabetes gestacional (AOR = 5,429) y enfermedad hipertensiva del embarazo (AOR

= 3,258) en el tramo 50-100. Conclusión. El cribado combinado de primer trimestre podría ser utilizado como método predictivo para resultados obstétricos adversos durante la gestación.

Palabras clave: Cribado combinado de primer trimestre. Aneuploidías. Resultados obstétricos adversos.

ABSTRACT

Objective. Relate positive First Trimester Combined Screening (CCPT) with normal karyotype, by risk groups: 0-50, 51-100, 101-150, 151-200, 201-250 with negative CCPT for adverse perinatal results. Method. Retrospective study of cases and controls in single pregnancies, with predictive analysis using multivariate logistic regression. Results. In 2012, in our center, 3791 combined first-trimester screenings (CCPT) were performed, with a CCPT / number of deliveries ratio of 89.9%. The sensitivity and specificity of CCPT is 96.8% and 93.5% with a TFP of 6%. In the group of cases, the prevalence of adverse outcomes is 64% and there is a higher probability of antepartum abortion and / or fetal death (AOR = 5,794) and gestational diabetes (AOR = 3,679). By risk groups, there is a higher probability of antepartum abortion and / or fetal death (AOR = 3,489) in the 50-100 and 100-150 risk segment and of gestational diabetes (AOR = 5,429) and hypertensive disease of pregnancy (AOR = 3,258) in the segment 50-100. Conclusion. Combined first trimester screening could be used as a predictive method for adverse obstetric outcomes during pregnancy.

CORRESPONDENCIA:

Carmen Mihaela Migdan

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Dirección: Calle La Coruña 34, 4C

50007, Zaragoza.

mig_mihaela@yahoo.es.

Keywords: First trimester combined screening, Aneuploidies Adverse obstetric outcomes.

INTRODUCCIÓN

El concepto “*Inversión de la pirámide de control prenatal*”, es un modelo de atención prenatal que incorpora datos epidemiológicos, clínicos, biofísicos, ecográficos y analíticos entre las 11+0 – 14+0 semanas de gestación y que nos permite individualizar el riesgo de cada gestante, para situaciones patológicas (muerte fetal y aborto espontáneo, parto prematuro, preeclampsia, diabetes gestacional), y con ello establecer medidas preventivas, e incluso en algunos casos, medidas terapéuticas^{1,2,3}.

PAPP-A, proteína plasmática asociada al embarazo, es una proteasa de la IGFBP-4 (Insulin growth factor binding protein), cuya función es la proteólisis de la IGFBP-4 en la zona de intercambio fetal, liberando así los factores de crecimiento de insulina (IGF)⁴. Se han asociado niveles bajos de PAPP-A con un elevado riesgo de síndrome Down. La disminución es más acusada en el 1º trimestre que en el segundo, donde presenta niveles más cercanos a un embarazo no afecto⁵. Se ha descrito disminución de la PAPP-A en las trisomías 21, 13 y 18, Síndrome de Cornelia de Lange, recién nacido de bajo peso, embarazo ectópico, parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino e hipertensión gestacional⁶.

La hCG, gonadotropina coriónica humana, es una hormona involucrada en importantes funciones clínicas que van desde el diagnóstico y la monitorización del embarazo a la detección prenatal de aneuploidías, a la detección de cánceres ginecológicos y al tratamiento de la infertilidad. En condiciones patológicas sus niveles se han visto incrementados en situaciones, como: embarazo ectópico⁷, mola hidatiforme^{8,9,10}, enfermedad trofoblástica gestacional^{11,12}, coriocarcinoma¹³, tumores malignos germinales y también en tumores de distintos orígenes, no trofoblásticos (cáncer de mama, vesical, cervical, sarcoma Kaposi, etc.)^{14,15,16,17,18,19,20}.

En embarazos de fetos con trisomía 21 (Síndrome de Down), las concentraciones de hCG heterodimérica o de hCG beta libre duplican en promedio los valores hallados en embarazo normal de igual edad gestacional. Los niveles bajos de hCG se relacionan con síndrome Edwards (trisomía 18) y Patau (trisomía 13)²¹.

Una correcta ecografía el 1er trimestre de gestación tiene la ventaja de poder detectar precozmente patología fetal, malformaciones y/o aneuploidías y programar finalización en los embarazos, con menor riesgo de complicaciones. Las limitaciones de la ecografía es que precisa personal experto y entrenado^{22,23}.

La translucencia nuchal es la presencia ecográfica de acumulación de líquido entre el cuello y piel fetal y su

medición en el 1er trimestre de embarazo por encima de P 95-99 se asocia a aneuploidías^{24,25,26}. La edad óptima, para la medida de la TN, es entre 11+0 – 13+6 semanas de gestación con una longitud craneocaudal (CRL) entre 45-84 mm. Los percentiles de la TN > 95 se asocian no solo a aneuploidías, sino también a malformaciones fetales, cardíacas y /o riesgo de muerte fetal^{27,28}.

Existen diferentes estrategias para realizar el cribado de aneuploidías en 1er trimestre: cribado ecográfico, bioquímico (doble test), cribado bioquímico (triple test), cribado bioquímico (cuádruple test), cribado integrado^{29,30,31}. Para una tasa de 5 % de falsos positivos, varios estudios prospectivos han encontrado una tasa de detección de aneuploidías del 90 % con el cribado combinado de primer trimestre^{32,33}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo de casos y controles, de las embarazadas que acudieron a cribado combinado de primer trimestre, en el Hospital Miguel Servet (HUMS), en el periodo enero a diciembre de 2012, ambos meses incluidos.

Criterios de inclusión: gestaciones únicas, CCPT, curso gestacional, atención al parto y puerperio, seguimiento nacido vivos en HUMS. Criterios de exclusión: gestaciones gemelares, aneuploidías y /o malformaciones fetales, ausencia de datos relacionados con la madre y/o recién nacido. Para la medición de β -HCG libre y PAPP-A se ha usado el analizador automático IMMULITE® 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics). La extracción de la muestra sanguínea se realiza entre las 9+0-10+0 semanas de gestación. Una vez extraídas las muestras, se centrifugan y pueden ser procesadas en ese momento o almacenadas a 4°C. La PAPP-A se expresa en mUI/L y la β -HCG en ng/ml (con la equivalencia ng/ml= UI/L).

Estos valores se convierten en MoM para lo cual el laboratorio usa sus propias medianas calculadas a partir de una muestra de más de 100 fetos euploides, para cada semana de gestación, en la población de referencia, Zaragoza y que se actualizan periódicamente.

Los MoM de cada marcador se calculan dividiendo el valor individual del marcador por el valor de la mediana poblacional para la edad gestacional expresada en días (Anexo I). El laboratorio está acreditado para el procesamiento de muestras y la realización de β -HCG y PAPP-A, para el CCPT.

Para la medida del CRL se valora la distancia craneocaudal en un plano sagital medio que incluya el feto en posición neutral. Se estima la edad gestacional según las tablas de Robinson & Fleming (Anexo II)³⁴. Para la medición de la Translucencia Nuchal (TN) se usa el mismo plano que para el CRL, con feto en posición neutral, según

estándar de la Fetal Medicine Foundation (FMF) <https://fetalmedicine.org/education/the-11-13-weeks-scan>. La edad gestacional óptima para la medida de la TN fetal es entre las 11+0 - 13+6 semanas y con una longitud cráneo-caudal (CRL) entre 45 y 84 mm.

Para el cálculo del riesgo se usa el software del Prisca versión 639 – 0106 2012. Este programa aplica factores de corrección para distintas variables maternas: edad materna, fecha de la última regla y edad gestacional, peso materno, grupo racial o étnico, consumo de tabaco, diabetes insulino-dependiente, gestación única o gemelar, gestación por FIV, si gestación por donación de ovocitos se pone la edad de la donante.

Una vez introducidos estos datos maternos más los MoM de la PAPP-A, β HCG y TN el software nos calcula el riesgo combinado de las Trisomía 21 y 18, que se informa en el momento de la ecografía.

En nuestro centro el punto de corte utilizado es 1/250, este punto se calcula en función de la edad de la gestante en el momento de la extracción sanguínea.

El protocolo de diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas y defectos congénitos finaliza con la ecografía de la semana 20.

Los datos del software Prisca, con resultados de riesgos del cribado combinado del primer trimestre han sido facilitados por la sección de Diagnóstico prenatal, del HUMS.

Los datos de historia clínica materna, antecedentes personales y reproductivos, curso gestacional, la atención al parto y puerperio, y resultados perinatales, mediante la revisión de historias clínicas del Servicio de Obstetricia y Ginecología del HUMS.

Las variables principales del estudio: cribado combinado normal (Grupo control) $< 1/14000$ y cribado combinado positivo $> 1/250$ y cariotipo normal (Grupo Estudio) por tramos de riesgo de: 1-50, 51-100, 101-150, 151-200, 201-250.

Como variables resultado se han recogido características y antecedentes personales maternos, curso de la gestación y resultados en el parto y puerperio.

Se considera como aborto todas las pérdidas fetales antes de las 22 semanas de gestación o menos de 500 g de peso. Muerte fetal anteparto se define como la muerte fetal intraparto de fetos de más de 22 semanas de gestación o más de 500 g de peso³⁵. Hemos considerado para el análisis de resultados en la gestación, la presencia de las dos situaciones como variable única categórica.

Criterios de diabetes mellitus gestacional (DMG): HbA1C $\geq 6,5\%$ (47,5 mmol/mol) y / o glucemia basal ≥ 126 mg/dl (7 mmol/L) y / o sintomatología clínica de diabetes y glucemia al azar ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) y / o dos o más valores alterados tras administrar 100 g

de glucosa: basal: 105 mg/dL (5,8 mmol/L); una hora: 190 mg/dL (10,6 mmol/L); dos horas: 165 mg/dL (9,2 mmol/L) y tres horas: 145 mg/dL (8,1 mmol/L)³⁶.

La enfermedad hipertensiva del embarazo es la presencia de presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg, en dos tomas separadas en 4 horas en el mismo brazo, después de las 20 semanas de gestación³⁷.

Para el análisis estadístico de datos se ha usado el programa SPSS. 22. La descripción de las variables cuantitativas se ha realizado mediante media y desviación estándar. Para el estudio de las variables cualitativas se ha utilizado el test del chi cuadrado o el test exacto de Fisher. Se ha usado el análisis de regresión logística multivariante para valorar la predicción en el grupo de casos y por tramos de riesgo y también en el grupo control de las variables resultado. Se ha considerado significativo $p < 0,05$.

En el estudio han participado solo las gestantes que han dado su consentimiento para la realización del cribado combinado de primer trimestre, según las normas de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la comisión de calidad del HUMS.

No ha existido financiación de los participantes del estudio.

RESULTADOS

En el año 2012, en el Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España), se han realizado 4217 partos y 3791 cribados combinados de primer trimestre (CCPT), con una ratio CCPT/nº partos de 89,9%. Del total de CCPT realizados 3515 CCPT han sido negativos (92,7%) y 276 CCPT han sido positivos (7,3%). La sensibilidad y especificidad del CCPT en nuestra muestra, es 96,8% y 93,5%, respectivamente, con la tasa de FN (1- S) del 3 %, y la de FP (1 – E) del 6 %.

De los 3791 CCPT realizados en el año 2012, cumplen criterios de inclusión 3487 (91,9%) CCPT, siendo excluidas 293 (7,7%) gestaciones múltiples y 11 (0,3%) gestantes por anomalías cromosómicas. De los 276 CCPT positivos se excluyen 46 (16,6%) gestantes; de ellas fueron 30 (65,2%) gestantes por anomalías cromosómicas y 16 (34,8%) gestantes por realizar el parto en otro centro. Se han seleccionado 549 (15,7%) gestantes, con la siguiente distribución: 219 (39,9%) gestantes en el grupo de casos (CCPT $> 1/250$) y 330 (60,1%) gestantes en el grupo control (CCPT $< 1/250$) (Grafica 1).

En cuanto a características maternas durante la realización del CCPT, hay diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, peso materno, paridad,

Gráfica 1. Diagrama de distribución de las gestantes según criterios de inclusión

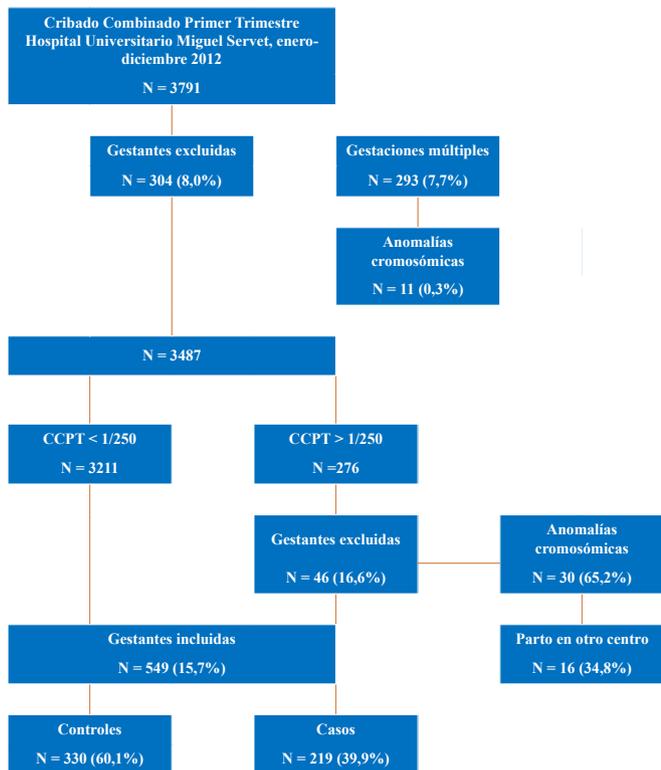


Tabla 1. Características maternas

Características maternas		Casos N = 219	Controles N = 330	Total N = 549	p
Edad materna	Media/mediana (rango) (DS) (años)	36,04/ (18-47) (4,4)	25,02/ (15-44) (3,7)	-	0,001
Peso materno	Media/mediana (rango) (DS) (años)	64,14/62 (36,3-104) (12,08)	65,06/62,2 (36,8-124,6) (14,02)	-	0,001
Habitudo tabáquico	N	29	74	103	0,007
	%	0,13	0,22	0,18	
Diabetes mellitus	N	4	6	10	1
	%	0,02	0,02	0,02	
Grupo étnico	RBL	210	294	504	0,004
	%	0,96	0,89	0,92	
	RNE	8	24	32	0,094
	%	0,04	0,07	0,06	
	RAS	1	12	13	
%	0,01	0,04	0,02	0,019	
Embarazo TRA	N	16	6	32	0,003
	%	0,07	0,02	0,04	
AC/BC	N	181	1	182	0,001
	%	0,83	0,003	0,33	
Paridad materna	Nuliparas	97	240	337	0,001
	%	0,44	0,73	0,61	
	Paridad ≥ 1	122	90	212	0,001
%	0,56	0,27	0,39		

Fuente: Sección diagnóstico prenatal, HUMS, 2012. RBL: raza blanca, RNE: raza negra, RAS: raza asiática. TRA: técnicas de reproducción asistida; AC/ BC: amniocentesis/biopsia corial; DS: desviación estándar; p: significación estadística.

técnicas de reproducción asistida entre casos y controles (Tabla 1). Es más prevalente el antecedente de trombofilia y de cirugía uterina en el grupo de casos (Tabla 2).

Durante la gestación se han producido resultados adversos en 350 gestaciones (63,8 %), estimándose en el grupo de casos 149 resultados adversos (68 %) y en el grupo control 201 resultados adversos (60,9 %) (p = 0,1) (Tabla 3).

Se observa asociación del aborto y/o muerte fetal anteparto con el antecedente de amniocentesis (AC) y / o biopsia corial (BC), 11 gestaciones (57,9 %) (p = 0,026), nuliparidad, 6 gestaciones (31,6 %) (p = 0,008), parto normal, 11 gestaciones (57,9 %) (p = 0,007), paridad ≥ 1, 13 gestaciones (68,4 %) (p = 0,008), cirugía uterina previa, 4 gestaciones (21,1 %) (p = 0,004), rotura prematura de membranas (RPM), 1 gestación (5,3 %) (p = 0,019).

Las gestaciones con fetos CIR/PEG se asocian a diabetes materna y/o HTA, 4 gestaciones (21,1 %) (p = 0,001), trombofilia, 3 gestaciones (15,8 %) (p = 0,028), oligohidramnios, 4 gestaciones (21,1 %) (p = 0,008).

Las gestaciones con diabetes gestacional se asocian a raza negra, 5 gestaciones (14,3 %) (p = 0,045), amniocentesis (AC) y / o biopsia corial (BC), 18 gestaciones (51,4 %) (p

= 0,025).

En el análisis de regresión logística se identifican en el grupo de casos más probabilidad de asociación con aborto y/o muerte fetal intrauterino (OR = 4,439, IC 95 % 1,575 – 12,508, p = 0,005) / (AOR = 5,794, IC 95 % 1,716 – 19,563, p = 0,005) y con diabetes gestacional (OR = 3,110, IC 95 % 1,513 – 6,391, p = 0,002) / (AOR = 3,679, IC 95 % 1,528 – 8,858, p = 0,004) (Tabla 4).

No se encuentra asociación estadística en el análisis de regresión logística en el grupo control con los resultados adversos en la gestación.

En el análisis de regresión logística en el tramo de riesgo de 50 a 100, hay más probabilidad de asociación con diabetes gestacional (OR = 4,495, IC 95 % 2,023 – 9,988, p < 0,001) / (AOR = 5,429, IC 95 % 2,374 – 12,414, p < 0,001), con aborto y/o muerte fetal anteparto (AOR = 3,489, IC 95 % 1,091 – 11,153, p = 0,035), y enfermedad hipertensiva del embarazo (AOR = 3,258, IC 95 % 1,022 – 10,393, p = 0,046) (Tabla 4).

En el análisis de regresión logística en el tramo de riesgo de 100 a 150, hay más probabilidad de asociación con aborto y/o muerte fetal anteparto (AOR = 4,359, IC 95 % 1,115 – 17,043, p = 0,034).

Tabla 2. Antecedentes personales maternos casos y control

Antecedentes personales maternos		Casos	Controles	Total	p
		N = 219	N = 330	N = 549	
Parto pretérmino/ Muerte fetal ante parto	N	4	4	8	0,7
	%	0,01	0,01	0,01	
Trastornos hematológicos	N	9	17	26	0,7
	%	0,04	0,05	0,05	
Trombofilia	N	14	6	20	0,009
	%	0,06	0,02	0,04	
Trastornos infecciosos	N	4	6	10	1
	%	0,02	0,02	0,02	
Trastornos metabólicos	N	11	17	28	0,2
	%	0,05	0,05	0,05	
Trastornos neurológicos	N	4	7	11	1
	%	0,02	0,02	0,02	
Enfermedades tiroideas	N	13	9	22	0,07
	%	0,06	0,03	0,04	
Asma bronquial	N	2	11	13	0,08
	%	0,01	0,03	0,02	
Enfermedades reumatológicas	N	5	4	9	0,5
	%	0,02	0,01	0,02	
Cirugía uterina	N	13	3	16	0,001
	%	0,06	0,01	0,03	

Fuente: Sección diagnóstico prenatal, HUMS, 2012.

Tabla 3. Resultados adversos en la gestación en casos y controles

Resultados adversos en la gestación	Casos (N = 219)		Controles (N = 330)		Total (N = 549)		p
	N	%	N	%	N	%	
Aborto/ Muerte fetal ante parto	14	0,06	5	0,02	19	0,04	0,003
CIR/PEG	11	0,05	8	0,02	19	0,04	0,15
APP	7	0,03	15	0,05	22	0,04	0,5
Oligohidramnios	12	0,06	13	0,04	25	0,05	0,4
Diabetes gestacional	23	0,11	12	0,04	35	0,06	0,002
EHE	9	0,04	11	0,03	20	0,04	0,6
Aumento excesivo de peso	9	0,04	23	0,07	32	0,09	0,19
Colestasis intrahepática	3	0,01	3	0,01	6	0,01	0,7
RPM	56	0,26	103	0,31	157	0,45	0,17
Presentación podálica	12	0,06	8	0,02	20	0,06	0,07
APP	7	0,03	16	0,05	22	0,06	0,3
Metrorragia 3º trimestre	3	0,01	-	-	3	0,01	0,06

Fuente: Sección diagnóstico prenatal, HUMS, 2012. RPM: rotura prematura de membranas. CIR/PEG: crecimiento intrauterino restringido/pequeño para la edad gestacional. APP: amenaza de parto pretérmino. EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo.

Tabla 4. Análisis regresión logística de resultados ginecológicos y obstétricos, en el grupo de casos y por tramo de riesgo

Resultado adversos en la gestación	Casos			Tramo 50-100			Tramo 100-150	
	OR	AOR	p	OR	AOR	p	AOR	p
	IC 95%	IC 95%		IC 95%	IC 95%		IC 95%	
Aborto y/o muerte fetal intrauterino	4,4 1,57 - 12,5	5,7 1,7 - 19,5	0,005	-	3,48 1,09 - 11,15	0,035	4,35 1,11-17,04	0,034
Diabetes gestacional	3,1 1,51 - 6,39	3,6 1,52 - 8,85	0,004	4,49 2,02 - 9,98	5,42 2,37 - 12,41	0,001	-	-
EHE	-	-	-	-	3,25 1,02 - 10,3	0,046	-	-

Fuente: Sección diagnóstico prenatal, HUMS, 2012. OR: odds ratio; AOR: odds ratio ajustada; IC: intervalo de confianza; EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo; p: nivel significación estadística.

DISCUSIÓN

El objetivo de nuestro estudio es encontrar si hay diferencias significativas en resultados adversos obstétricos en aquellas gestantes con cribado combinado positivo y cariotipo normal en el grupo de casos, por tramos de riesgo, comparándolo con el grupo control.

El cribado combinado de primer trimestre (CCPT) en nuestra población, es efectivo, con una tasa de detección de aneuploidías, en el año 2012, de 96,8 % y una tasa de falsos positivos del 6 %.

Tasas de detección del CCPT cercanas al 90 % con una tasa de 5% de falsos positivos han sido ya descritas en varias series prospectivas^{38,26,22}.

La media de la edad materna es de 35 años en el grupo de casos versus 25 años en el grupo control (p < 0,001).

Esto es concordante a la tendencia actual que existe en España y en otros países occidentales de retrasar la edad del primer parto por estilo de vida o infertilidad, aunque también sugiere que hay mujeres con más de un parto y que están en edad fértil³⁹.

En nuestro estudio la edad materna > 35 años no se asocia a nuliparidad, ni abortos previos, pero si a parto normal previo, parto instrumentado previo, cirugía uterina previa y paridad ≥ 1 previa y también a técnicas de reproducción asistida.

La prevalencia de pruebas invasivas en el grupo de casos es 87,6 %, sin diferencias significativas por tramos de riesgo y con una ratio biopsia corial / amniocentesis del 1,02.

En el año 2012, en la unidad prenatal del HUMS la tasa de pruebas invasivas es del 10,8 %, siendo la principal indicación el CCPT positivo (60,9 %), con una ratio amniocentesis/biopsia corial de 2,05.

Hay otros estudios en la que se observa la misma tasa de pruebas invasivas, y con predominio de la amniocentesis

sobre la biopsia corial, esto último podría ser debido a la mejora de la técnica del ultrasonido y aumento de diagnóstico ecográfico de malformaciones fetales^{40,41}.

La prevalencia de mosaicismos en las biopsias coriales realizadas en la unidad de diagnóstico prenatal en 2012, es de 2,6 %. La Sociedad española de obstetricia y ginecología, considera la prevalencia de mosaicismo en la biopsia corial entre 0,1% y 1-2%, según tipo de cultivo, siendo la mayoría, mosaicismos confinados a la placenta y que precisan confirmación con amniocentesis⁴².

En nuestro estudio es más frecuente realizar pruebas invasivas en gestantes con la edad materna > 35 años, en gestantes nulíparas o que han tenido un parto normal previo.

En las gestaciones en las que se han realizado pruebas invasivas la prevalencia de aborto y/o muerte fetal anteparto es del 6 % ($p = 0,026$), aunque no podemos conocer el riesgo real del aborto por la prueba invasiva, al no ser un estudio randomizado.

Akolekar et al, realiza una revisión sistemática encontrando una tasa de abortos espontáneos de 0,1% para amniocentesis y 0,2 % para biopsia corial⁴³. El riesgo de abortos puede variar de un 0,4 % al 2, 2 %, según experiencia del explorador⁴⁴. El Real Colegio de Obstetricia y Ginecología (RCOG) consideran las amniocentesis segura y consideran una tasa de abortos del 1% para amniocentesis y del 1-2 % para la biopsia corial⁴⁵. Si se homogeniza la población por riesgo de cromosomopatías, las pruebas invasivas no predisponen a abortos⁴⁶.

Hay estudios previos en las que se ha encontrado que los marcadores bioquímicos y ecográficos del cribado combinado de primer trimestre, PAPP-A, β HCG y TN anormales, son predictivos de los resultados perinatales adversos^{47,48,49,50}.

La PAPP-A baja se asocia con defectos de placentación y se ha descrito la asociación con abortos, muerte fetal anteparto, crecimiento intrauterino restringido, enfermedad hipertensiva del embarazo.

De la misma manera debido a asociación con placentación anómala, la elevación de la β HCG elevada, se asocia a preeclampsia, crecimiento intrauterino restringido, muerte fetal anteparto o prematuridad^{51,52,53,54}.

Ong et al encuentra en una población de 5 300 embarazos únicos que la PAPP-A < P10 MoM, se asocian a abortos, enfermedad hipertensiva del embarazo, crecimiento intrauterino restringido y diabetes gestacional⁴⁹.

Honarjo et al en una cohorte de 4600 embarazos únicos y múltiples, PAPP-A < 0,4 MoM y BHCG > 3 MoM son predictivos de preeclampsia⁵⁰.

Dugoff et al encuentra mayor asociación de resultados adversos en la gestación con PAPP-A < P50 MoM, tal

como muerte fetal anteparto, prematuridad, bajo peso al nacimiento y con menor frecuencia la asociación de BHCG < P 50 MoM con crecimiento intrauterino restringido y de la TN elevada con muerte fetal anteparto⁴⁸.

En nuestro estudio se observa más probabilidad de aborto y/o muerte fetal anteparto en el grupo de casos y en tramos de riesgo de 50 a 100 y 100 a 150.

En una población de 7900 gestante, Smith et al, encuentra mayor probabilidad de PAPP-A < P5 MoM y muerte fetal anteparto, por bajo peso o desprendimiento placentario⁵⁵.

En un estudio prospectivo Mastrodima et al en una población de 76 897 embarazos únicos, realiza con la PAPP-A, el estudio Doppler y los antecedentes maternos, un modelo predictivo de muerte fetal anteparto, con una tasa de detección de 40% y 10% de falsos positivos⁵⁶.

En una revisión sistemática realizada por Conde Agudelo et al, se concluye que la PAPP-A junto con Doppler en la arteria uterina son mejores predictores de muerte fetal anteparto por disfunción placentaria (crecimiento intrauterino restringido, desprendimiento placentario, preeclampsia)⁵⁷.

Spencer et al, refiere que PAPP-A y β HCG inferiores a 0,4 MoM se asocian con incremento de pérdida fetal a cualquier edad gestacional, este riesgo siendo algo mayor antes de las 24 semanas de gestación⁵⁸.

En nuestro estudio encontramos una prevalencia de diabetes gestacional de 6,4%, y es más frecuente asociado a raza negra, (14,3%) y pruebas invasivas (51,4%).

La presencia de diabetes gestacional y valores bajos de la PAPP-A han sido descritos también en otros estudios y su explicación es el aumento de la proteólisis de IGFB con liberación de IGF 1 y consecuentemente hiperinsulinismo y resistencia insulínica^{59,60}.

Visconti et al concluye que el cribado combinado de primer trimestre podría ser también un método de cribado de diabetes gestacional⁶¹.

En este mismo sentido, Ramezani et al encuentra que niveles bajos de la PAPP-A, pueden predecir diabetes gestacional entre las 110-140 semanas de gestación⁶².

En una población de 27 660 embarazos únicos, Spencer et al, concluye que la PAPP-A y β HCG, podrían ser utilizados en modelos predictivos de cribado de diabetes gestacional⁶³.

En cambio, Husslein et al, Savvidou et al, no encuentran asociación de la PAPP-A con la diabetes gestacional^{64,65}.

La prevalencia de gestaciones con enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) es del 4% y es más probable en el tramo de riesgo 50 a 100.

La Sociedad Americana de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recoge en la guía clínica la asociación de preeclampsia y el antecedente de preeclampsia previa,

hipertensión arterial crónica, enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus, peso y además recomendando la administración de aspirina en estas situaciones⁶⁶.

Ghasemi-Therani et al encuentra relación entre niveles disminuidos de la PAPP-A y crecimiento intrauterino restringido, parto pretérmino y enfermedad hipertensiva de embarazo⁶⁷.

En una cohorte de 94 966 embarazadas, Wright et al, considera que la PAPP-A incrementa la detección de preeclampsia mediante características maternas (peso, edad gestacional, edad materna, hábito tabáquico, diabetes mellitus, antecedentes preeclampsia previa⁶⁸.

En cambio, Goetzinger et al realiza un modelo predictivo de preeclampsia, usando la PAPP-A y otros parámetros ecográficos y bioquímicos (Doppler de arterias uterinas y la ADAMM) y concluye que este modelo, no mejora la predicción de preeclampsia, realizada con las características maternas⁶⁹.

Tan et al, concluye que la guía NICE usada para detectar las gestantes con riesgo de preeclampsia es insuficiente y la combinación de factores maternos con marcadores bioquímicos mejora la predicción⁷⁰.

Una revisión sistemática en 132 076 gestantes encuentra asociación de preeclampsia con PAPP-A < P 5 con una probabilidad OR 1,94 (IC 1,63-2,30), siendo la tasa de predicción de 16 %, para un 8 % de falsos positivos⁷¹.

Hay varios estudios que han realizado seguimiento de resultados obstétricos adversos y la relación con parámetros bioquímicos y ecográficos de 1er trimestre, pero en general se han usado cada uno, de forma aislada y por ello con una menor sensibilidad y valor predictivo.

Nuestro estudio tiene la gran ventaja de haber usado el cribado combinado 1er trimestre como método predictivo de resultados obstétricos adversos durante la gestación, lo que aumenta la probabilidad de detectar aquellas gestantes con mayor riesgo de desarrollar patologías, lo que nos pueden permitir actuar desde el principio de la gestación, modificando el riesgo (ejemplo la administración de aspirina en disfunciones plaquetarias) o realizar un seguimiento estrecho con actuación predecible.

Una limitación de nuestro estudio es que al ser un estudio de casos y controles la relevancia de los valores predictivos es limitada, aun así, hemos podido reflejar claramente la importancia del cribado combinado de primer trimestre como modelo de predicción de resultados obstétricos adversos, tal como aborto y / o muerte fetal anteparto, diabetes gestacional y enfermedad hipertensiva del embarazo.

CONCLUSIÓN

El cribado combinado de primer trimestre es un método predictivo de aquellas gestantes con mayor riesgo de resultados obstétricos adversos.

Agradecimientos

Agradezco el gran apoyo en la realización de esta revisión por parte del Dr. José Luis Bartha Rasero, jefe del Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario La Paz y también a la Unidad de Diagnóstico prenatal del Hospital Universitario Miguel Servet por brindarme la información adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

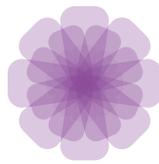
1. Nicolaides KH. Turning the Pyramid of Prenatal Care. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29(3):183-196. doi:10.1159/000324320
2. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):3-6. doi:10.1002/pd.2685
3. Sonek JD, Kagan KO, Nicolaides KH. Inverted Pyramid of Care. *Clin Lab Med.* 2016;36(2):305-317. doi:10.1016/j.cll.2016.01.009
4. Oxvig C. The role of PAPP-A in the IGF system: location, location, location. *J Cell Commun Signal.* 2015;9(2):177-187. doi:10.1007/s12079-015-0259-9
5. Fialova L, Malbohan IM. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy.* 2002;103(6):194-205. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12448565>
6. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Oxvig C. Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(9):1118-1125. doi:10.3109/00016349.2010.505639
7. van Mello NM, Mol F, Opmeer BC, et al. Diagnostic value of serum hCG on the outcome of pregnancy of unknown location: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):603-617. doi:10.1093/humupd/dms035
8. ACOG Practice Bulletin #53: Diagnosis and Treatment of Gestational Trophoblastic Disease. *Obstet Gynecol.* 2004;103(6):1365-1377. doi:10.1097/00006250-200406000-00051
9. Shaaban AM, Rezvani M, Haroun RR, et al. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *RadioGraphics.* 2017;37(2):681-700. doi:10.1148/rg.2017160140

10. Candelier J-J. The hydatidiform mole. *Cell Adh Migr.* 2016;10(1-2):226-235. doi:10.1080/19336918.2015.1093275
11. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol.* 2017;144(1):200-207. doi:10.1016/j.ygyno.2016.08.330
12. Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143:79-85. doi:10.1002/ijgo.12615
13. Savage J, Adams E, Veras E, Murphy KM, Ronnett BM. Choriocarcinoma in Women. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(12):1593-1606. doi:10.1097/PAS.0000000000000937
14. Sisinni L, Landriscina M. The Role of Human Chorionic Gonadotropin as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. In: ; 2015:159-176. doi:10.1007/978-94-017-7215-0_11
15. Sengodan SK, Nadhan R, Nair RS, et al. BRCA1 regulation on β -hCG: a mechanism for tumorigenicity in BRCA1 defective breast cancer. *Oncogenesis.* 2017;6(9):e376-e376. doi:10.1038/oncis.2017.75
16. Zhao R, Zhang T, Xi W, et al. Human chorionic gonadotropin promotes cell proliferation through the activation of c-Met in gastric cancer cells. *Oncol Lett.* Published online July 25, 2018. doi:10.3892/ol.2018.9215
17. Rao C V. Protective Effects of Human Chorionic Gonadotropin Against Breast Cancer: How Can We Use This Information to Prevent/Treat the Disease? *Reprod Sci.* 2017;24(8):1102-1110. doi:10.1177/1933719116676396
18. Cazorla A, Sibony M, Pedron P, Munz-Beaugrand C. Un cas de carcinome urothélial avec différenciation trophoblastique et revue de la littérature. *Ann Pathol.* 2016;36(5):347-350. doi:10.1016/j.annpat.2016.06.016
19. Bisacchi D, Noonan DM, Carlone S, Albin A, Pfeffer U. Kaposi Sarcoma and Human Chorionic Gonadotropin: Mechanisms, Moieties and Mysteries. *Biol Chem.* 2002;383(9):1315-1320. doi:10.1515/BC.2002.149
20. Butler SA, Iles RK. Ectopic human chorionic gonadotropin beta secretion by epithelial tumors and human chorionic gonadotropin beta-induced apoptosis in Kaposi's sarcoma: is there a connection? *Clin Cancer Res.* 2003;9(13):4666-4673. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581335>
21. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free β -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(1):3-12. doi:10.1007/s12291-012-0269-9
22. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, Karagioti N, Nicolaides KH. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):714-720. doi:10.1002/uog.17283
23. Petousis S, Sotiriadis A, Margioulas-Siarkou C, et al. Detection of structural abnormalities in fetuses with normal karyotype at 11-13 weeks using the anatomic examination protocol of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(15):2581-2587. doi:10.1080/14767058.2018.1555807
24. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet (London, England).* 1998;352(9125):343-346. doi:10.1016/s0140-6736(97)11280-6
25. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen.* 2003;10(2):56-104. doi:10.1258/096914103321824133
26. Malone FD, Canick JA, Ball RH, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-2011. doi:10.1056/NEJMoa043693
27. Souka AP, Von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1005-1021. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.093
28. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaides KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(2):154-157. doi:10.1002/uog.1936
29. Caughey AB, Kuppermann M, Norton ME, Washington AE. Nuchal translucency and first trimester biochemical markers for down syndrome screening: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(5):1239-1245.

- doi:10.1067/mob.2002.127144
30. Wald NJ, Rudnicka AR, Bestwick JP. Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2006;26(9):769-777. doi:10.1002/pd.1498
 31. Benn P, Wright D, Cuckle H. Practical strategies in contingent sequential screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.* 2005;25(8):645-652. doi:10.1002/pd.1215
 32. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):7-15. doi:10.1002/pd.2637
 33. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):493-502. doi:10.1002/uog.5332
 34. Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol.* 1975;82(9):702-710. doi:10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x
 35. Grupo asistencial de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Muerte Fetal Anteparto. *Sego, Guía Asist Práctica, Med Perinat.* Published online 2008:1-12. www.prosego.com
 36. Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014 Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Sociedad Española de Diabetes (SED) y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía práctica de asistencia que s. *Sego, Guía Asist Práctica, Med Perinat.* Published online 2014:1-27. www.prosego.com.
 37. (SEGO) G de trabajo de la SE de G y O. Trastornos hipertensivos en la gestación. Guía de Asistencia Práctica actualizada en febrero de 2020 Índice. *SEGO, Guía Asistencia Práctica, Medicina Perinatal.* Published 2020. www.prosego.com
 38. Avgidou K, Papageorghiou A, Bindra R, Spencer K, Nicolaides KH. Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(6):1761-1767. doi:10.1016/j.ajog.2005.03.021
 39. Frick AP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Published online July 15, 2020. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.07.005
 40. Monni G, Corda V, Iuculano A, Afshar Y. The decline of amniocentesis and the increase of chorionic villus sampling in modern perinatal medicine. *J Perinat Med.* Published online March 19, 2020. doi:10.1515/jpm-2020-0035
 41. Lou S, Petersen OB, Jørgensen FS, Lund ICB, Kjaergaard S, Vogel I. National screening guidelines and developments in prenatal diagnoses and live births of Down syndrome in 1973-2016 in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(2):195-203. doi:10.1111/aogs.13273
 42. (SEGO) G de trabajo de la SE de G y O. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. *Diagnóstico Prenat.* 2013;24(2):57-72. doi:10.1016/j.diapre.2012.06.013
 43. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(1):16-26. doi:10.1002/uog.14636
 44. Beta J, Lesmes-Heredia C, Bedetti C, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review of the literature. *Minerva Ginecol.* 2018;70(2):215-219. doi:10.23736/S0026-4784.17.04178-8
 45. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling Green-top Guideline No. 8. June 2010. *Amniocentesis Chorionic Villus Sampling, Green-top Guidel No 8.* 2010;(8).
 46. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):442-451. doi:10.1002/uog.20353
 47. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1452-1458. doi:10.1016/j.ajog.2004.05.068
 48. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1446-1451. doi:10.1016/j.ajog.2004.06.052
 49. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides

- KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG*. 2000;107(10):1265-1270. doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb11618.x
50. Honarjoo M, Kohan S, Zarean E, Tarrahi MJ. Assessment of β -human-derived chorionic gonadotrophic hormone (β hCG) and pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) levels as predictive factors of preeclampsia in the first trimester among Iranian women: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):464. doi:10.1186/s12884-019-2526-x
 51. Zygmunt M, Herr F, Münstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110 Suppl:S10-8. doi:10.1016/s0301-2115(03)00168-4
 52. Fitzgerald B, Levytska K, Kingdom J, Walker M, Baczyk D, Keating S. Villous trophoblast abnormalities in extremely preterm deliveries with elevated second trimester maternal serum hCG or inhibin-A. *Placenta*. 2011;32(4):339-345. doi:10.1016/j.placenta.2011.01.018
 53. Paulesu L, Rao CV, Ietta F, Pietropolli A, Ticconi C. hCG and Its Disruption by Environmental Contaminants during Human Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):914. doi:10.3390/ijms19030914
 54. Turco MY, Gardner L, Kay RG, et al. Trophoblast organoids as a model for maternal-fetal interactions during human placentation. *Nature*. 2018;564(7735):263-267. doi:10.1038/s41586-018-0753-3
 55. Smith GCS, Crossley JA, Aitken DA, et al. First-trimester placentation and the risk of antepartum stillbirth. *JAMA*. 2004;292(18):2249-2254. doi:10.1001/jama.292.18.2249
 56. Mastrodima S, Akolekar R, Yerlikaya G, Tzelepis T, Nicolaides KH. Prediction of stillbirth from biochemical and biophysical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(5):613-617. doi:10.1002/uog.17289
 57. Conde-Agudelo A, Bird S, Kennedy SH, Villar J, Papageorghiou AT. First- and second-trimester tests to predict stillbirth in unselected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015;122(1):41-55. doi:10.1111/1471-0528.13096
 58. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(5):637-643. doi:10.1002/uog.3809
 59. Geçer T, Kwaśniewska A. The Influence of Gestational Diabetes Mellitus upon the Selected Parameters of the Maternal and Fetal System of Insulin-Like Growth Factors (IGF-1, IGF-2, IGFBP1-3)-A Review and a Clinical Study. *J Clin Med*. 2020;9(10). doi:10.3390/jcm9103256
 60. Wang X-R, Wang W-J, Yu X, Hua X, Ouyang F, Luo Z-C. Insulin-Like Growth Factor Axis Biomarkers and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:444. doi:10.3389/fendo.2019.00444
 61. Visconti F, Quaresima P, Chiefari E, et al. First Trimester Combined Test (FTCT) as a Predictor of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(19). doi:10.3390/ijerph16193654
 62. Ramezani S, Doulabi MA, Saqhafi H, Alipoor M. Prediction of Gestational Diabetes by Measuring the Levels of Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) During Gestation Weeks 11-14. *J Reprod Infertil*. 21(2):130-137. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32500016>
 63. Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers. *Ann Clin Biochem*. 2013;50(6):603-610. doi:10.1177/0004563213480493
 64. Husslein H, Lausegger F, Leipold H, Worda C. Association between pregnancy-associated plasma protein-A and gestational diabetes requiring insulin treatment at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(11):2230-2233. doi:10.3109/14767058.2012.684170
 65. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG*. 2012;119(4):410-416. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03253.x
 66. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
 67. Ghasemi-Tehrani H, Sadeghian A, Entezari R. Relationship Between Pregnancy Complications and Serum Pregnancy Associated-Plasma-Protein-A and Free- β -Human Chorionic Gonadotropin in the First Trimester Among Iranian Women. *J Fam Reprod Heal*. 2017;11(4):219-224. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30288169>

68. Wright D, Silva M, Papadopoulos S, Wright A, Nicolaides KH. Serum pregnancy-associated plasma protein-A in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(1):42-50. doi:10.1002/uog.14870
69. Goetzinger KR, Zhong Y, Cahill AG, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. Efficiency of first-trimester uterine artery Doppler, a-disintegrin and metalloprotease 12, pregnancy-associated plasma protein a, and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. *J Ultrasound Med.* 2013;32(9):1593-1600. doi:10.7863/ultra.32.9.1593
70. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743-750. doi:10.1002/uog.19039
71. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2017;37(3):253-265. doi:10.1002/pd.5001



PAPILOCARE®



Ahora, plántale cara al VPH

NUEVO



Complemento alimenticio

Una combinación única que mejora la microbiota, refuerza la inmunidad y potencia el aclaramiento del VPH^{1,2}



Gel vaginal

Primer tratamiento con **datos clínicos validados³** indicado para **prevenir y tratar las lesiones cervicales^o** causadas por el **Virus del Papiloma Humano**



Gel externo

Tratamiento coadyuvante tras intervenciones destinadas a la eliminación de condilomas

Papilocare® INMUNOCAPS puede usarse individualmente o como tratamiento coadyuvante junto a PAPILOCARE® gel vaginal.

Consulta nuestra plataforma de formación médica continuada para más cursos, webinars...



1. Di Pierro F. et al. Oral administration of Lactobacillus crispatus M247 to papillomavirus-infected women: results of a preliminary, uncontrolled, open trial. Minerva Obstetrics and Gynecology 2021 April; IN PRESS 2. De Backer E, et al. Quantitative determination by real-time PCR of four vaginal Lactobacillus species, Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae indicates an inverse relationship between L. gasseri and L. iners. BMC Microbiol. 2007 Dec 19;7:115. 3. Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla C, Coronado P, de la Fuente J, López JA, Vanrell C, Cortés J. Eacy of a Coriolus versicolor-Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus-Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study. J Low Genit Tract Dis. 2021 Apr 1;25(2):130-136. doi: 10.1097/LGT.0000000000000596



Revisión de Medicamentos

Plantando cara al VPH: nuevos resultados clínicos del gel vaginal de Coriolus Versicolor

Facing HPV: New Clinical Results from Coriolus Versicolor Vaginal Gel

Dexeus D

Clínica Ginecológica WOMEN'S

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es uno de los principales factores de riesgo del cáncer de cervix.¹ Para la prevención del cáncer de cervix el objetivo principal es evitar que las lesiones cervicales evolucionen a lesiones de alto grado, de este modo se evitaría que el 30% de las pacientes desarrollasen cáncer de cuello de útero.² La aproximación terapéutica actual en las primeras fases de la enfermedad se limita a la observación y seguimiento hasta que se desarrollan lesiones de alto grado, momento en el que estaría recomendada la realización de una conización cervical.²

La prevalencia del VPH es de 2 millones de personas en España, sin embargo, se estima que se diagnostican anualmente 2.103 mujeres con cáncer de cervix, siendo el séptimo cáncer más frecuente en mujeres de cualquier edad en nuestro país.¹ Aunque hay un aclaramiento espontáneo del virus de alto riesgo (VPH-AR), su persistencia en mujeres con lesiones de bajo grado es

muy alta, del 71% a los 6 meses y del 59% a los 18 meses. En el caso del VPH-16, uno de los genotipos de mayor riesgo, las cifras son de 91% y 81% respectivamente.³

Por otro lado, la repuesta emocional tras un diagnóstico positivo por VPH supone en las mujeres un impacto importante que suele manifestarse con altos niveles de ansiedad o angustia y malestar general en parte debido al temor ocasionado por su relación conocida con el cáncer de cervix.^{4,5}

FACTORES DE PERSISTENCIA DEL VPH

Además del genotipo del virus, existen otros factores que influyen en la persistencia o aclaramiento del virus y que son modificables. Uno de los factores clave es el estado de la zona de transformación cervical; esta zona presenta altas tasas de actividad mitótica con cambios metaplásicos para recubrir el epitelio glandular con epitelio escamoso. Debido al recambio celular, este tejido es más susceptible a la infección viral. Por ello, si se consiguen zonas de transformación estables que se reepitelicen de forma rápida se disminuye la probabilidad de infección por VPH.⁶

El segundo aspecto es el equilibrio de la microbiota vaginal. Se ha observado que cuanto más diversa es la microbiota vaginal, mayor es la persistencia vírica. Por tanto, reequilibrando la microbiota vaginal y estableciendo comunidades bacterianas CST1/2 en las que predomina la especie *Lactobacillus crispatus*, se podría generar un entorno poco favorable para la persistencia vírica.^{7,8}

CORRESPONDENCIA:

Damián Dexeus

Clínica Ginecológica WOMEN'S

Por último, el VPH ha desarrollado una serie de mecanismos de evasión inmunitaria que favorecen la progresión de la enfermedad desde la infección a la displasia crónica y, finalmente, al cáncer. Por ello, uno de los objetivos para disminuir la persistencia es contrarrestar los mecanismos de evasión que genera el virus favoreciendo la actuación del sistema inmune, lo que permitirá aclarar el virus y evitar la progresión de las lesiones hacia la malignización.⁹

INCIDENCIA DE CÁNCER DE CÉRVIX Y MENOPAUSIA

La mayoría de las lesiones de mayor grado relacionadas con el VPH que derivan en cáncer de cérvix se identifican en pacientes entre los 30-40 años, sin embargo, otros estudios también han observado un segundo pico de infección menos pronunciado entre las mujeres de más edad, principalmente en mayores de 55 años.¹⁰ Se han propuesto algunas hipótesis para explicar esta observación. En primer lugar, los cambios hormonales asociados a la menopausia podrían inducir la reactivación de la infección latente por VPH.¹¹

También podría atribuirse a los cambios en el comportamiento sexual de las mujeres de mediana edad, aunque la aparición del segundo pico no se correlaciona bien con esta aproximación. Finalmente, otra razón puede deberse a que el segundo pico de infección en algunas poblaciones se produce cerca del límite superior de edad recomendado para el cribado rutinario del cuello uterino y por ello, no se diagnosticaría hasta que se encuentra en etapas más avanzadas.¹¹

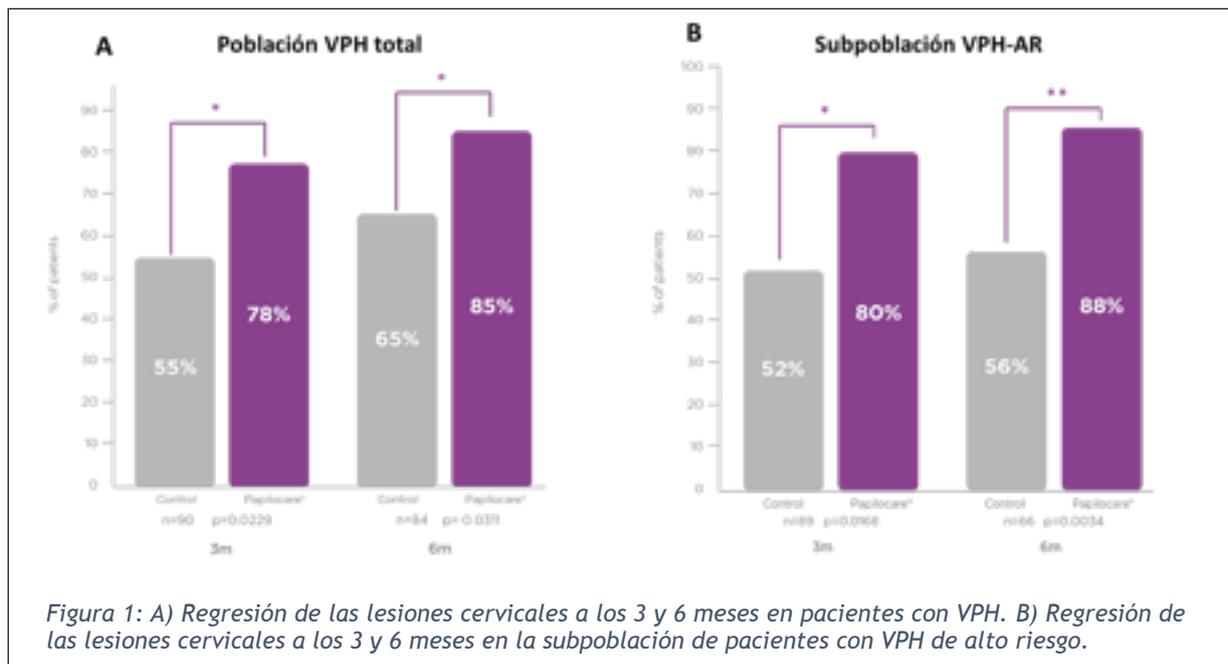
Otro de los problemas que se encuentran en estos pacientes es que, a la hora de realizar citologías, al tener el cuello de útero más atrófico y el sistema inmune debilitado, va a favorecer el hecho de con más frecuencia las lesiones de alto riesgo queden sin diagnosticar.¹¹

Esta hipótesis se evaluó en un estudio en Corea en el que se identificaron tasas de VPH persistente muy elevadas en mujeres con más de 50 años. Sin embargo, las tasas de lesiones de alto grado eran bajas. Estas pacientes no habían sido identificadas en etapas anteriores o en las pruebas citológicas no se obtenía muestra necesaria para hacer el diagnóstico, resaltando la importancia de seguir realizando cribados en mujeres de mayor edad.¹¹

RESULTADOS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS: PAPILOCARE®

Papilocare® es un gel no hormonal multi-ingredientado basado en Coriolus versicolor que contiene además ácido hialurónico, β-glucano, oligosacárido de alfa-glucano, Centella asiática, Azadirachta indica y Aloe vera.¹² Algunos de sus ingredientes están encapsulados en niosomas y fitosomas, lo que permite su acción en las capas profundas del epitelio cervical. El mecanismo de acción está dirigido a tres de los factores de persistencia del VPH: de manera directa origina una capa de protección que acelera la reepitelización y la cicatrización, y contribuye a reequilibrar la microbiota vaginal. Estos dos factores, crean las condiciones adecuadas para la eliminación del virus por parte del sistema inmune.¹²

El plan de desarrollo clínico incluye estudios en fase IIa, como el estudio piloto EPICERVIX, de tipo observacional



en el que se reclutaron mujeres con VPH positivo sin lesión colposcópica a las que se les aplicó diariamente el gel durante 21 días. El objetivo principal del estudio fue la evaluación de su efecto sobre la de reepitelización de la mucosa, alcanzándose esta en el 52,6% de las pacientes. Entre los objetivos secundarios se planteó estudiar la reducción de la variabilidad de la microbiota vaginal. Los resultados demostraron que se podía modular la microbiota aumentando de manera significativa la concentración de *Lactobacillus crispatus* y reduciendo los niveles de *Gardenerella vaginalis*.¹³

Tras los resultados obtenidos, se diseñó un ensayo clínico en fase IIB, el ensayo clínico PALOMA, cuyos resultados se han publicado recientemente y demuestran que el gel basado en *Corioli versicolor* es eficaz reduciendo las lesiones cervicales de bajo grado producidas por el VPH. El objetivo fue evaluar el grado de reparación de la mucosa cervical en mujeres de entre 30 y 65 años con VPH positivo, resultado citológico ASCUS, LSIL o AG-US, e imagen colposcópica concordante a los 6 meses. Entre los objetivos secundarios estaban el aclaramiento del VPH y el grado de reepitelización de la mucosa cervical.^{14,15}

Con un diseño randomizado, prospectivo, abierto y controlado, las pacientes fueron incluidas en 3 brazos: el grupo A tenía una pauta de aplicación diaria durante el primer mes y después una aplicación en días alternos durante 5 meses; en el grupo B la aplicación era diaria durante 3 meses y posteriormente una aplicación en días alternos durante otros 3 meses. Por último, en el grupo control se realizaba un seguimiento vigilado sin tratamiento, propio de la práctica clínica habitual.^{14,15} Los grupos de tratamiento se analizaron de forma conjunta en el análisis principal (A+B). Se analizaron la población total y la infectada por VPH-AR.

Se reclutaron 96 mujeres. Los resultados de la regresión de las lesiones cervicales (variable principal) a 3 y 6 meses se observan en la figura 1. A los 6 meses, el 85% de las pacientes del grupo tratamiento habían conseguido la regresión de las lesiones frente al 65% del grupo control en la población total (p=0,0311). Al

estudiar el subgrupo de pacientes con VPH-AR, se observó que las diferencias significativas se mantenían, ya que a los 6 meses el 88% de las pacientes en el brazo de tratamiento reparó las lesiones frente a un 56% en el brazo control (p=0,0034).^{14,15}

En un subanálisis realizado en las mujeres mayores de 40 años, con una edad media de 47 años, se demostró que en el grupo control regresaron las lesiones en el 50% de los casos frente al 92% en el grupo de tratamiento (p=0,0066). Cuando se estudiaron las pacientes con VPH-AR, se observó que el 90% de mujeres en el grupo de tratamiento presentaban una regresión de las lesiones frente al 33% en el grupo control (p= 0,0031) a pesar del pequeño tamaño muestral (figura 2).¹⁶

Por lo que se refiere las variables secundarias, se observó una tendencia a un mayor aclaramiento del VPH-AR en el grupo de tratamiento en comparación con el grupo control (63% vs 40%, p= 0,0767, respectivamente) y un mayor porcentaje de pacientes que alcanzó la reepitelización completa del cérvix en el grupo de tratamiento frente al control (62% vs 35%, p< 0,017, respectivamente)^{14,15}

En relación con el perfil de seguridad, se observaron 7 efectos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento, 6 de ellos clasificados como leves/moderados, sin encontrar ningún efecto adverso grave relacionado con el tratamiento. El 93,4% de los pacientes tuvieron una adherencia correcta al tratamiento a los 6 meses y el 87% reportaron estar satisfechas con el tratamiento en algún grado.¹⁴

El tratamiento con Papilocare® ha demostrado tener un mayor beneficio clínico que el enfoque tradicional de espera vigilada (“wait and see”) en la práctica clínica

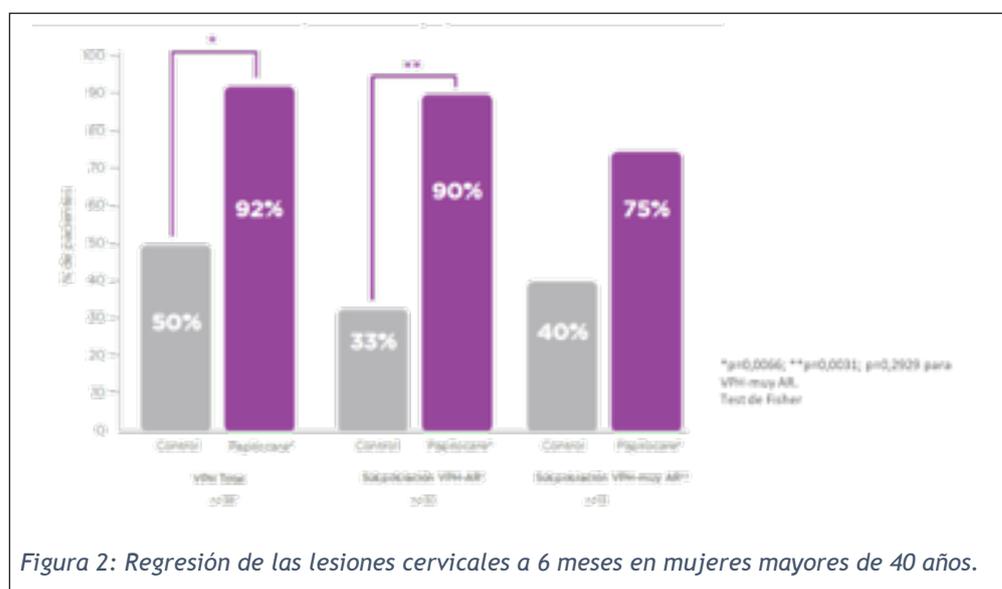


Figura 2: Regresión de las lesiones cervicales a 6 meses en mujeres mayores de 40 años.

en pacientes VPH positivas con lesiones de bajo grado, especialmente para aquellas con VPH-AR. Papilocare® ha demostrado una eficacia significativa en el tratamiento de las lesiones cervicales de bajo grado asociadas al VPH y una tendencia positiva a aumentar el aclaramiento del VPH tras 6 meses de tratamiento.¹⁵

Papilocare® también ha presentado un buen perfil de seguridad y tolerabilidad, y confiere beneficios adicionales como una mejora significativa en la reducción del estrés percibido, con una alta adherencia al tratamiento.¹⁵

Para estudiar los posibles beneficios de Papilocare® en la vida real sobre la regresión de lesiones de bajo grado de la mucosa del cuello uterino causadas por VPH, se llevó a cabo el estudio PAPILOBS (NCT04199260) con un diseño observacional, multicéntrico, prospectivo, no controlado. Las pacientes fueron tratadas con una aplicación diaria de Papilocare® durante el primer mes y después una aplicación en días alternos durante 5 meses. Las pacientes con presencia de lesiones y/o positividad al VPH a los 6 meses del tratamiento, se les incluía en un segundo ciclo de tratamiento durante 6 meses adicionales.¹⁷ Un análisis intermedio con datos de 148 pacientes incluidas mostró resultados consistentes con el estudio PALOMA: a los 6 meses, el 68% de las pacientes presentó regresión de lesiones cervicales (78% a los 12 meses) y en el 59% se observó el aclaramiento de VPH-AR (70,5% a los 12 meses).^{14,17}

Por lo tanto, Papilocare® gel vaginal ha demostrado una eficacia consistente en la regresión de las lesiones cervicales de bajo grado y una eficacia remarcable en el aclaramiento de VPH y específicamente también en la subpoblación con VPH-AR.¹²⁻¹⁷

La efectividad de Papilocare® ha sido también evaluada en estudios clínicos observacionales independientes, retrospectivos y prospectivos, realizados en hospitales públicos españoles y en un centro privado en Italia. Los resultados de aclaramiento mostrados por Papilocare® en estos estudios son especialmente consistentes con los resultados de los ensayos clínicos, indicando su reproducibilidad en la práctica clínica real.¹⁸ Se obtuvo entre un 50% y un 70% de tasa de aclaramiento de VPH-AR a los 6 meses en más de 700 pacientes. El estudio italiano con 98 pacientes, incluyendo mujeres con VPH-AR, ha demostrado en las evaluaciones colposcópicas una mejoría progresiva en pacientes que presentaban ectopia en la visita basal.¹⁹

Actualmente existen varios estudios en curso, el ensayo clínico PALOMA 2 (NCT04199078) se está desarrollando en hospitales públicos y el objetivo es evaluar la eficacia del gel Papilocare® en la reparación de la mucosa cervical con lesiones de bajo grado causadas por VPH-AR.²⁰

Por otra parte, se está llevando a cabo el ensayo clínico PAPILOCAN (NCT04210336) de fase III, aleatorizado, prospectivo, doble ciego, paralelo, controlado con placebo para evaluar la eficacia de Papilocare® en la reparación de lesiones de bajo grado causadas por VPH. Está prevista la inclusión de 200 pacientes que se aleatorizarán 1:1 en uno de los grupos, Papilocare® o placebo.²¹

CONCLUSIÓN

Papilocare® es un gel vaginal multi-ingrediente basado en *Coriolus Versicolor* cuya fórmula incluye la combinación biotecnológica de ingredientes naturales que actúan de manera específica y sinérgica sobre los factores modificables de aclaramiento del VPH.¹²⁻¹⁹

En los ensayos clínicos y estudios realizados, Papilocare ha demostrado una eficacia significativa en el tratamiento de las lesiones cervicales de bajo grado asociadas al VPH y una tendencia positiva en el aumento de la eliminación del VPH-AR tras un periodo de 6 meses.^{14,15} Además, muestra una buena seguridad y tolerabilidad y confiere beneficios adicionales, como una mejora significativa de la reepitelización cervical, una tendencia positiva en la reducción del estrés percibido y una alta adherencia terapéutica. Por lo tanto, el gel vaginal Papilocare® puede resultar una alternativa eficaz y segura para el tratamiento temprano de las lesiones cervicales de bajo grado causadas por VPH.¹²⁻¹⁹

BIBLIOGRAFÍA

- García S, Dominguez-Gil M, Gayete J, Rojo S, Muñoz JL, Salas JS, et al. Prevalencia de virus del papiloma humano en mujeres españolas de un programa de cribado poblacionales de riesgo [Prevalence of human papillomavirus in Spanish women from a population screening program]. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(3):177-182.
- Mishra GA, Pimple SA, Shastri SS. An overview of prevention and early detection of cervical cancers. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011;32(3):125-32
- Bulkmans NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L, et al; POBASCAM Study Group. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer.* 2007;96(9):1419-24.
- McBride E, Marlow LAV, Forster AS, Ridout D, Kitchener H, Patnick J, et al. Anxiety and distress following receipt of results from routine HPV primary testing in cervical screening: The psychological impact of primary screening (PIPS) study. *Int J Cancer.* 2020;146(8):2113-2121.
- McBride E, Tatar O, Rosberger Z, Rockliffè L, Marlow LM, Moss-Morris R, et al. Emotional

- response to testing positive for human papillomavirus at cervical cancer screening: a mixed method systematic review with meta-analysis. *Health Psychol Rev.* 2020:1-35.
6. Rajendra S, Sharma P. Transforming human papillomavirus infection and the esophageal transformation zone: prime time for total excision/ablative therapy? *Dis Esophagus.* 2019;32(7):doz008.
 7. Usyk M, Zolnik CP, Castle PE, Porras C, Herrero R, Gradissimo A, et al; Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group. Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathog.* 2020;16(3):e1008376.
 8. Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, Bowman BA, Yamamoto HS, Soumillon M, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015;42(5):965-76.
 9. Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Román M, Téllez-Sosa J, Martínez-Barnetche J, Cortina-Ceballos B, et al. Cervical Microbiome and Cytokine Profile at Various Stages of Cervical Cancer: A Pilot Study. *PLoS One.* 2016;11(4):e0153274
 10. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006; 119: 2677– 84.
 11. Chan PK, Chang AR, Yu MY, Li WH, Chan MY, Yeung AC, et al. Age distribution of human papillomavirus infection and cervical neoplasia reflects caveats of cervical screening policies. *Int J Cancer.* 2010;126(1):297-301.
 12. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health.* 2017;17(1):21.
 13. Serrano L, González S. Effect of a non-hormonal *Coriolus versicolor* vaginal gel among positive-HPV women with no colposcopy cervical lesions. A pilot study. Poster in Eurogin 2017.
 14. Seydoux G, Cortés J, Serrano L, Carlos López A, González S, Palacios S, et al. Efficacy of a Multi-Ingredient Vaginal Gel in Normalizing HPV-Dependent Cervical Lesions and HR-HPV Clearance. *J Low Genit. Tract Dis.* 2020; 24(1S):S16.
 15. Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla Cet al. Efficacy of a *Coriolus versicolor*-Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus-Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(2):130-136.
 16. Cortés J. Eficacia de un gel vaginal multi ingrediente a base de *Coriolus versicolor* en mujeres VPH+ mayores de 40 años: Subanálisis del ensayo clínico Paloma. Comunicación Oral presentada en el I Congreso virtual y semipresencial de la ONCOSEGO. Octubre 2020
 17. Emsellem C, Cortés K, de Santiago K, Cos A, Lago I, Espinosa G, et al. Efficacy of a Multi-Ingredient Vaginal Gel in Repairing HPV-Dependent Cervical Lesions in Real-Life: Interim Analysis. *J Low Genit. Tract Dis.* 2020; 24(1S):S16-S17.
 18. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D, Palacios S, Serrano L, Seydoux G, et al. Effect of a Multi-Ingredient Vaginal Gel in High-Risk HPV Infected Patients: Results of Different Studies. *J Low Genit. Tract Dis.* 2020; 24(1S):S15-S16.
 19. Miniello G. Prevenzione e trattamento coadiuvante delle leziona della cervice uterine indotte da HPV: un esperienza di Real Life. *Progress in Gynaecology. Momenti di Medicina e chirurgia* 2018; 4 (1): 01-15.
 20. Clinicaltrials.gov [internet]. Clinical Trial to Explore Papilocare Gel Efficacy to Repair of the Cervico-vaginal Mucosa With HPV High Risk Lesions. (PALOMA2). Fecha de acceso: abril 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04199078?term=PALOMA+2&draw=2&rank=1>
 21. Clinicaltrials.gov [internet]. Clinical Trial to Evaluate Papilocare® Gel Efficacy Into Repairment of Cervical Lesions Caused by HPV (PAPILOCAN). Fecha de acceso: abril 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04210336?term=PAPILOCAN&draw=2&rank=1>

Evopad®

Estradiol/parche

Disponible a partir de enero del 2022

25,50, 70,100

Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) para los síntomas de deficiencia de estrógenos en mujeres peri- y posmenopáusicas¹

EVOPAD® es una Terapia Hormonal Sustitutiva de **17-beta-estradiol** en parche transdérmico transparente disponible en cuatro presentaciones: 25, 50, 75 y 100 µg / 24h¹.

Dosis¹

1,6 3,2 4,8 6,4 mg estradiol hemihidrato

2 veces/semana (cada 3-4 días)¹

Liberación nominal de estradiol

25 50 75 100 µg / 24h

Referencias:

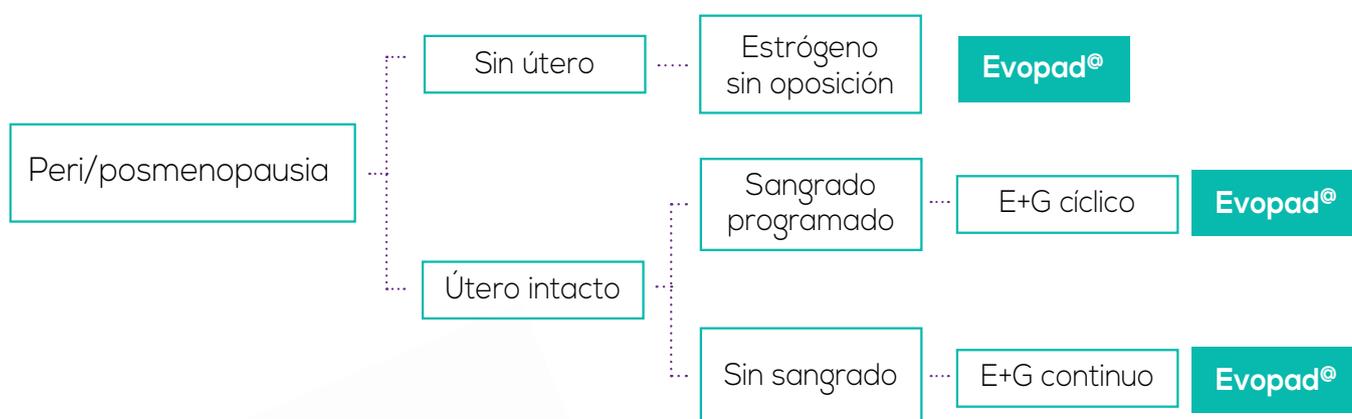
1. Ficha técnica Evopad®
2. L. Nieto Pascual, E. Iglesias Bravo, M. J. Cuerva González. *Manual Básico de Menopausia. Grupo de Jóvenes Expertos de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)*



EVOPAD® está indicado para¹:

- Síntomas de **deficiencia de estrógeno** en la menopausia
- **Prevención de osteoporosis** en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas.
- En mujeres con útero intacto, la administración de estrógenos deberá acompañarse siempre de la administración secuencial de un gestágeno.

Cuándo usar **Evopad®** 25,50,75,100²



Adaptado del Manual Básico de Menopausia. AEEM.

FINANCIADO
FINANCIADO
POR EL SNS



El lanzamiento de **EVOPAD®** amplía el compromiso de Theramex con el cuidado de la menopausia y con la **salud de la mujer.**

 **Theramex**
For Women, For Health

XXXXXXXXXX

Revisión

Aplicaciones de la toxina botulínica en ginecología

Applications of botulinum toxin in gynecology

Prada V*, Sánchez Borrego R**, Escribano JJ***, García V****, Fernández del Bas B*****, Benlloch P*, Costa S*

*Instituto Gynenova. Castellón

** Clínica Diatros. Barcelona

*** Instituto Médico Láser. Madrid

**** Centre Mèdic Europa. Barcelona

***** Clinique La Prairie. Centro Médico Betanzos. Madrid

RESUMEN

La toxina botulínica tiene dos efectos, relajación de fibra muscular y analgesia, que se pueden aplicar para tratar patologías ginecológicas tales como vulvodinia, vaginismo, dolor pélvico crónico, trastorno de excitación sexual persistente e hiperhidrosis. Estas indicaciones no están reconocidas en ficha técnica y se consideran “uso compasivo”.

Se considera un tratamiento seguro y eficaz, cuyo uso se considera en casos severos o cuando los tratamientos convencionales han fallado. También se puede considerar como primera opción cuando la paciente lo solicita o utilizarse en combinación con otras terapias, dada la rapidez de su acción. Su efecto es transitorio, entre 4 meses y 1 año. No hay consenso en cuanto a la dosis óptima recomendada y su uso requiere conocimiento de la anatomía genital y perineal femenina.

Se revisan 16 artículos de investigación originales publicados en los últimos 10 años.

CORRESPONDENCIA:

Prada V

Instituto Gynenova
Castellón

Palabras clave: toxina botulínica, dolor pélvico crónico, vaginismo, vulvodinia.

ABSTRACT

Botulinum toxin has two effects, muscle fiber relaxation and analgesia, which can be applied to treat gynecological pathologies such as vulvodinia, vaginismus, chronic pelvic pain, persistent sexual arousal disorder and hyperhidrosis. These indications are not recognized in the technical data sheet and are considered “off-label”.

It is considered a safe and effective treatment, which is used in severe cases or when conventional treatments have failed. It can be first option when the patient request it and it can be used in combination with another therapies, given the speed of its action. Its effect is transitory, between 4 months and 1 year. There is no consensus about the optimal recommended dose and its use requires knowledge of the female genital and perineal anatomy.

Sixteen original research articles published in the last 10 years are reviewed.

Keywords: botulinum toxin, chronic pelvic pain, vaginismus, vulvodinia.

INTRODUCCIÓN

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por la bacteria *Clostridium Botulinum*. (1-7)

Se conocen unos 40 tipos. En la zona pélvica se utiliza el tipo A.(1-7)

Se metaboliza a nivel local. (1-7)

El principal mecanismo de acción de la toxina botulínica es el bloqueo de la liberación de acetilcolina desde la membrana presináptica de la unión neuromuscular, lo cual implica una quimiodenervación y una parálisis del músculo con carácter temporal. No produce lesión física de las terminaciones nerviosas. (1-7)

En la siguiente ilustración se puede ver de una forma

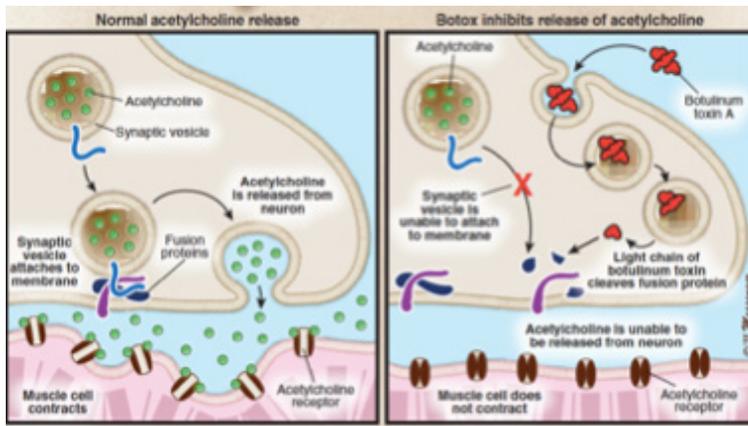


Figura 1. Mecanismo de acción principal de la toxina botulínica
Fuente: Goldstein et al. 2011

gráfica el mecanismo de acción principal de la toxina botulínica. (2)

La toxina botulínica degrada la proteína sinaptosomal asociada-25, necesaria para la fusión de las vesículas y la liberación de acetilcolina. (8)

La inactivación muscular persiste hasta que crecen nuevas fibras desde el nervio y forman placas de unión sobre nuevas áreas de las paredes de las células musculares.

Asimismo, disminuye el número de nociceptores (los nociceptores son los receptores de dolor), tiene efecto directo sobre las sustancias mediadoras de sensibilidad tales como sustancia P, glutamato, ATP, connective tissue growth factor, nerve growth factor, dopamina y noradrenalina, entre otras y sobre la neuroplasticidad del sistema nervioso central. (3, 5, 9-11)

De esta manera, podríamos sintetizar los efectos de la toxina botulínica en dos aspectos: relajación de la fibra muscular y analgesia.

Se ha reportado otro efecto que consiste en la inhibición de los fibroblastos derivados de las cicatrices hipertróficas.

Las posibles indicaciones de la toxina botulínica en Ginecología son las siguientes:

- Vulvodinia
- Vaginismo
- Dolor pélvico crónico
- Trastorno de excitación sexual persistente
- Hiperhidrosis

Se considera un tratamiento seguro y eficaz, si bien en ficha técnica, la única indicación reconocida y aprobada es la incontinencia urinaria debida a hiperactividad neurogénica del músculo detrusor de la vejiga.

Las otras indicaciones se consideran “off-label” o “uso compasivo”.(9)

Los músculos que se pretende relajar con las inyecciones de toxina botulínica son el músculo bulboesponjoso, el músculo puborrectal y pubocoxígeo (estos dos últimos forman parte del complejo del elevador del ano). (2, 5, 12-13)

En las siguientes figuras se muestra la localización anatómica de los músculos anteriormente citados.

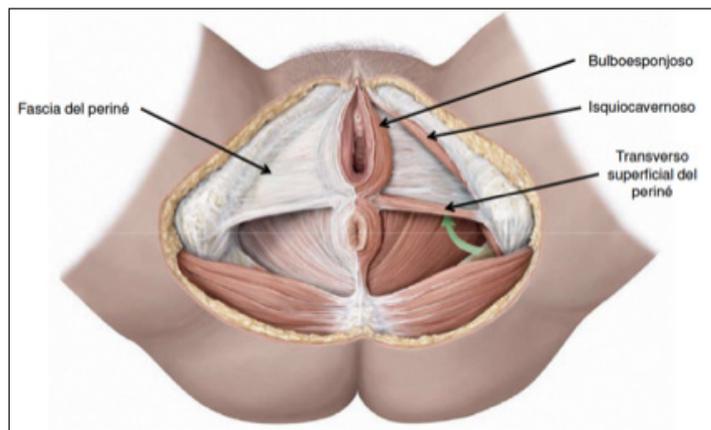


Figura 2. Anatomía de musculatura “diana”. Fuente Prometheus. Atlas de anatomía

La extensión de la parálisis depende de la cantidad de toxina botulínica a la que hay exposición en relación con la masa muscular.

La inyección para el músculo bulboesponjoso se lleva a cabo a nivel de introito, tomando como referencia los restos himeneales, a las 7 y 9 horarias en el lado derecho y a las 3 y 5 horarias en el lado izquierdo. (10,14-15)

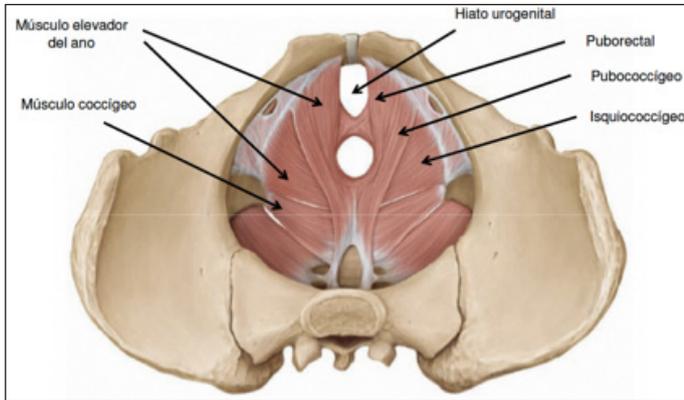


Figura 3. Musculatura “diana” de la toxina botulínica. Fuente: Prometheus. Atlas de Anatomía

En la ilustración que se incluye a continuación se puede apreciar la situación del himen respecto al músculo bulboesponjoso. (14-15)

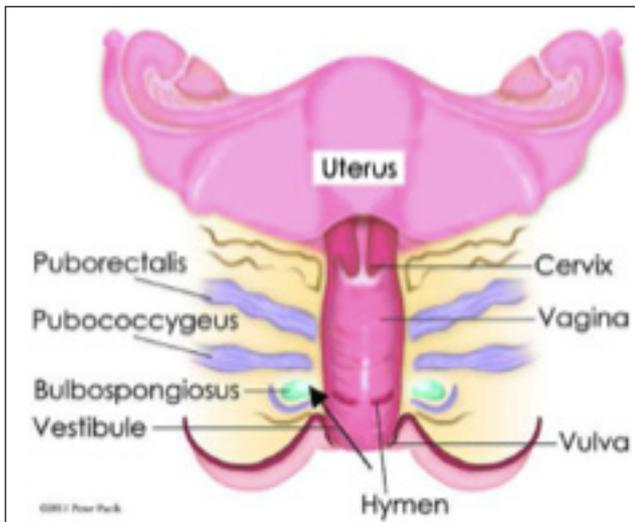


Figura 4. Aplicación de toxina botulínica en músculo bulboesponjoso Fuente: Pacik PT et al. 2017

La inyección para el músculo puborrectal se aplica en tres puntos cada lado de la vagina, tomando como referencia la horquilla, 2-3 cm por encima del himen, a las 5-8 horarias, como se aprecia en la ilustración siguiente (1, 9, 16-17)

Durante la inyección, se apreciará un espasmo involuntario de estos músculos.

Las dosis de toxina empleadas varían según los autores: desde 20 U hasta 500 U.

Se diluye en 1-2 ml de suero salino y se puede añadir lidocaína al 2%. (2, 18)

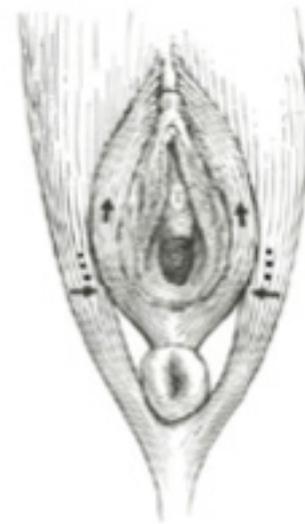


Figura 5. Aplicación de toxina botulínica en músculo puborrectal Fuente: Ghazizadeh S et al. 2016

Es importante evitar la agitación de la mezcla para que el producto no se desnaturalice y pierda propiedades.

La aguja aconsejada es de 23G y se recomienda que la inyección sea submucosa dado que si se realiza intramuscular aumenta el riesgo de sangrado existente sin obtener mejoría en los efectos. (1, 14-17, 19)

Hay que considerar que la toxina difunde aproximadamente 1 cm desde el lugar de inyección. (14,15)

Este procedimiento puede resultar doloroso en algunas pacientes, de manera que se aconseja practicarlo bajo sedación consciente con midazolam (1-5 mg) y fentanilo (50-150 mg). En determinados casos, será suficiente administrar 10 mg de diazepam sublingual y un antiinflamatorio no esteroideo, 30-40 minutos antes del procedimiento y aplicar anestesia tópica (crema de lidocaína y prilocaína). (1,17)

Al finalizar, se masajea la zona y se dejará en el interior de la vagina un tampón por espacio de varias horas. Se instruirá a la paciente acerca de la conveniencia de realizar ejercicios de suelo pélvico (tipo Kegel) y usar cada día dilatadores. A los dos días del procedimiento se permite mantener relaciones sexuales. (1, 2, 14-16)

El efecto dura entre 3 y 6 meses, con un pico máximo de acción a los 10 -14 días y suele ser necesaria la administración de una única dosis.

(2, 3, 6, 10,12, 14, 15, 18)

La paciente afectada de vaginismo pierde el miedo al dolor provocado por el coito o la introducción de un objeto en vagina de manera que el dolor mejora tras haber cesado el efecto del tratamiento, dado que ha estado utilizando los dilatadores bajo el efecto de la toxina botulínica y ello le ha generado confianza, rompiendo la asociación entre penetración y dolor. (12,14,15)

El trastorno de excitación sexual persistente es una entidad que afecta al 1% de mujeres y su etiología no está del todo clara.

Uno de los tratamientos propuestos y que ha demostrado eficacia es la inyección de toxina botulínica alrededor del clítoris para bloquear la transmisión del nervio dorsal del clítoris. (20)

Los efectos adversos de la toxina botulínica son poco frecuentes, suelen tener un carácter leve-moderado y son transitorios. (1,14,15)

Entre ellos cabe destacar los siguientes:

- Sangrado en el lugar de inyección. Se controla ejerciendo presión digital e insertando en vagina un dilatador.
- Debilidad local (2, 5)
- Eritema (5)
- Edema (5)
- Hiperestesia (4, 5)
- Sequedad vaginal (12,14,15,19)
- Incontinencia urinaria de esfuerzo (2, 4, 6, 7, 14, 15, 19)
- Incontinencia urinaria mixta
- Incontinencia de gases
- Incontinencia fecal (3, 4, 6, 7)
- Estreñimiento (1, 6)
- Visión borrosa (2, 14,15, 19)

Un 4% de pacientes desarrollará anticuerpos y ello puede ser la causa de no respuesta al tratamiento. El desarrollo de anticuerpos se relaciona con la dosis de toxina botulínica y la frecuencia de administración de las inyecciones. (1, 7, 21)

Se desconoce la dosis mínima de toxina botulínica que provoca efectos sistémicos.(1)

Para evaluar la eficacia del tratamiento, se dispone de varios métodos :

- Examen físico (1, 3, 6, 22)
- Escala visual analógica (5, 9, 10, 21)
- Cuestionario FSFI (Female Sexual Function Index) (5, 17, 22)

- Cuestionario de calidad de vida SF-12HS (Short Form Health Survey) (6, 22)
- Electromiografía (5)
- Manometría vaginal (6, 21)

Se consideran contraindicaciones para el empleo de toxina botulínica las siguientes circunstancias (17):

- Embarazo
- Hipersensibilidad a la albúmina
- Hipersensibilidad a la toxina botulínica
- Infección en el lugar de inyección
- Enfermedades que afecten la transmisión neuromuscular
- Coagulopatías
- Mujeres en tratamiento anticoagulante

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza una búsqueda bibliográfica computarizada en Pubmed. Esta base de datos está vinculada a la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU. y es una de las bases de datos médicas más amplias de las que se dispone. Incluye más de 4800 revistas, con más de 15 millones de citas.

Se emplea el descriptor Mesh “Botulinum toxin” y se relaciona mediante los operadores booleanos “AND/OR” con los siguientes descriptores Mesh: “vaginismus”, “dyspareunia”, “vulvodynia”, “vestibulodynia”, “gynecology”.

El resultado de la búsqueda es el siguiente:

- “botulinum toxin” and/or “vaginismus” ... 152 artículos
- “botulinum toxin” and/or “dyspareunia” 2474 artículos
- “botulinum toxin” and/or “gynecology” and/or 143.881 artículos
- “botulinum toxin” and/or “vulvodynia” 567 artículos
- “botulinum toxin” and/or “vestibulodynia” 208 artículos

Se realiza una selección de los artículos encontrados en base a los siguientes criterios de inclusión:

- Fecha de publicación dentro de últimos 10 años (2010-2020)
- Artículos de investigación originales
- Sujeto del estudio: humanos
- Idioma del artículo: inglés, francés o español
- Texto completo disponible

Tras seleccionar los artículos que cumplen criterios de

inclusión, se excluyen los artículos repetidos y los que, tras su lectura, se considera que no se ajustan a la temática seleccionada.

Se eliminan los artículos cuyo tema no se ajusta al objetivo, los duplicados, un artículo en noruego y un artículo en croata

La selección final consta de 14 artículos

En un segundo estadio se realiza una búsqueda manual revisando para ello la bibliografía de los artículos que se han leído y material del que se dispone por asistencia a actividades formativas.

Se obtiene un total de 16 artículos, de los cuales 6 cumplen los criterios de inclusión anteriormente citados; se eliminan 4 por estar duplicados y se incluyen 2 para ser objeto de lectura y análisis.

Finalmente son tributarios de la presente revisión un total de 16 artículos.

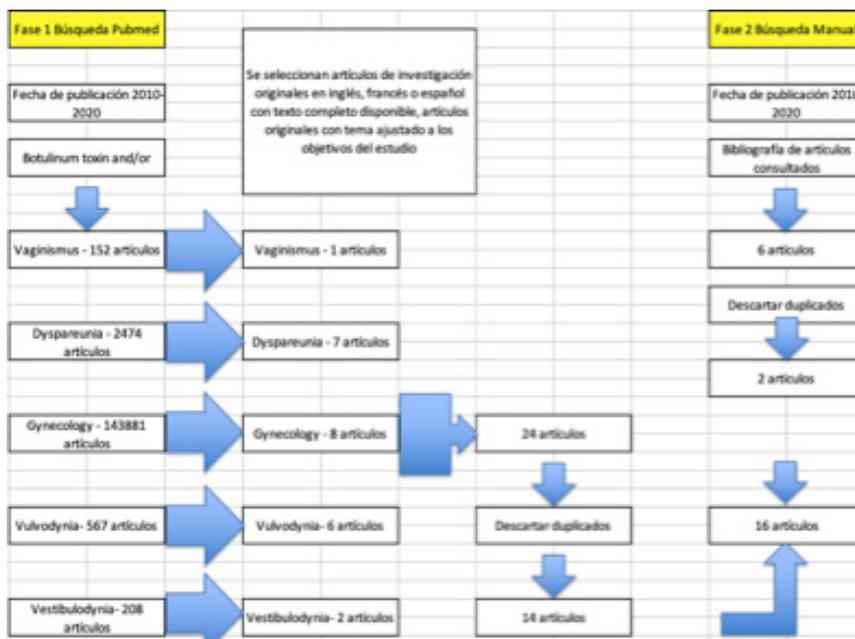


Figura 6. Metodología de búsqueda. Elaboración propia

RESULTADOS

Fageeh et al en 2011 realizaron un estudio retrospectivo con una muestra de 15 mujeres con vaginismo severo (grados III-IV de Lammont) para evaluar la eficacia de la administración de 500UI de toxina botulínica repartidas en 3 inyecciones en ambos músculos puborrectales. 4 pacientes recibieron la toxina botulínica de primera

intención y 2 pacientes habían recibido previamente tratamientos convencionales sin éxito. Los resultados fueron satisfactorios en 5 mujeres.

Otro artículo publicado en 2011 cuyo autor es Pelletier hace referencia al tratamiento con toxina botulínica de 20 pacientes con vestibulodinia provocada. Se administraron 50 UI de toxina botulínica, bajo control electromiográfico, en músculo bulboesponjoso de cada lado y se observó que el 80% de las mujeres experimentaron una mejoría significativa del dolor a los 3 y 6 meses. A lo largo de los 6 meses siguientes se evidenció una mejoría significativa de la calidad de vida y de la función sexual. 18 pacientes de las 20 incluidas en el estudio no podían tener relaciones sexuales a causa del dolor y 13 de ellas (72%) lo consiguieron a los 3 meses del tratamiento. No apareció ningún efecto secundario.

En 2013, Jeon y su equipo seleccionaron a 73 mujeres con vulvodinia y disfunción sexual. 62 de ellas fueron tratadas con gabapentina y los 11 restantes recibieron toxina botulínica en forma de inyección submucosa en cada zona dolorosa, a dosis de 20 UI por punto. La dosis mínima fueron 40 UI y la dosis máxima 100 UI. Se consiguió mejoría, evaluada con Escala Analógica Visual con ambos tratamientos. Únicamente, 18,2% de pacientes del grupo de la toxina botulínica tuvieron efectos secundarios, que fue dolor en el lugar de la inyección.

Del año 2013 también data la publicación de Nesbit-Hawes, consistente en un estudio prospectivo compuesto por 37 mujeres con dismenorrea, dispareunia, disquecia y dolor pélvico no menstrual de más de 2 años de evolución. Se les administraron 100 UI de toxina botulínica en músculos puborrectal y pubocóxigeo y se realizó un seguimiento a las 4, 12 y 26 semanas con valoración de dolor mediante Escala

Analógica Visual y manometría vaginal.

Los resultados mostraron una disminución estadísticamente significativa en la dispareunia y el dolor pélvico, así como una menor presión vaginal en reposo y en contracción máxima. La dismenorrea y la disquecia también mejoraron, si bien no fue un descenso estadísticamente significativo. Un 35% de las mujeres

tuvieron síntomas similares a un resfriado común y 1 paciente (2,7%) presentó irritación vulvar.

Morrisey, en 2015, publicó los resultados de un estudio prospectivo abierto con 21 mujeres que presentaban dolor pélvico crónico e hipertonia del suelo pélvico y que no mejoraron tras recibir tratamiento convencional. La pauta de toxina botulínica consistió en administrar, bajo guía electromiográfica, 30 UI en músculo pubocoxígeo, 30 UI en músculo iliocoxígeo, 30 UI en músculo coxígeo y 60 UI en músculo obturador interno. El seguimiento se hizo a las 4, 8, 12 y 24 semanas y los parámetros a evaluar fueron los siguientes: respuesta global, dispareunia, Escala de Disfunción Sexual Femenina, dolor con la realización de actividades diarias, calidad de vida, manometría vaginal y examen digital de los músculos del suelo pélvico. Todos ellos experimentaron mejoría tras el tratamiento. Los efectos secundarios que se observaron fueron incontinencia de orina de esfuerzo en 4,8%, estreñimiento en 4,8%, empeoramiento del estreñimiento preexistente en 28,6%, empeoramiento de la incontinencia de orina preexistente en 4,8% y empeoramiento de incontinencia fecal que ya tenía antes en 4,8%.

Un ensayo clínico con 42 mujeres afectas de vaginismo severo dirigido por Ghazizadeh en 2016 evidenció mejoría estadísticamente significativa en el coito, en el examen pélvico y en la disfunción orgásmica. Comparó la administración de 500 U frente a 250 U y en el primer grupo la mejoría fue estadísticamente significativa respecto a los resultados del 1º grupo. La libido no mostró cambios en ninguno de los dos grupos. El temor a mantener relaciones sexuales disminuyó de forma significativa. La tasa de complicaciones fue mínima (solo 2 pacientes tuvieron estreñimiento crónico).

Uno de las series más extensas fue publicada por Pacik et al en 2017. Consiguió reunir 241 casos de vaginismo, de los cuales 70% tenían una severidad grado IV de Lamont. 71% de las pacientes consiguieron tener relaciones sexuales sin dolor a las 5 semanas de la inyección de 100 UI de toxina botulínica, aplicada a nivel de introito vaginal tomando como referencia los restos himenales y distribuyéndola en 4 zonas situadas a las 3, 5, 7 y 9 horarias. El efecto logró permanecer durante 2-4 meses. Los efectos secundarios fueron muy poco frecuentes y desaparecieron a los 4 meses, consistieron en 3 casos de incontinencia de orina de esfuerzo leve, 2 casos de visión borrosa leve y 1 caso de sequedad vaginal.

El artículo publicado por Yaraghi y cols en 2018

también hace referencia al vaginismo. Se trata de un estudio clínico randomizado con 58 pacientes afectas de vaginismo grado III-IV de Lamont. A 30 de ellas se les aplicó toxina botulínica en músculo puborrectal y las 28 pacientes restantes recibieron estimulación eléctrica funcional, fisioterapia, ejercicios de relajación y desensibilización.

Ambos grupos presentaron mejoría de la disfunción sexual, si bien los resultados fueron mejores en el grupo control. Los índices de función sexual mejoraron de forma significativa en el área “dolor” en el grupo que recibió toxina botulínica, mientras que el grupo control mostró mejoría significativa de la puntuación en las 6 áreas.

El grupo de Diomande planteó en 2019 un estudio randomizado doble ciego con mujeres afectas de vestibulodinia provocada y consiguió realizar seguimiento de 12 de ellas que recibieron 2 dosis de 100UI de toxina botulínica separadas por un intervalo de 3 meses. La evaluación de los resultados se realizó mediante Escala Analógica Visual, TouchTest con filamentos de Frey y con Escala para dispareunia de Marinoff y se evidenció una tasa de éxito del 58% sin aparición de efectos adversos importantes.

Hedebo-Hansen en 2019 aplicó, con guía electromiográfica, una dosis única de toxina botulínica (50 UI en cada músculo puborrectal) a 79 mujeres con vulvodinia localizada provocada de al menos 6 meses de evolución que no habían respondido a fisioterapia ni a tratamiento de desensibilización. Realizó un seguimiento de 6 meses de duración, evaluando los siguientes parámetros: dispareunia, calidad de vida, test del hisopo y actividad sexual y evidenció mejoría en todos ellos. Únicamente, 5 pacientes presentaron, a consecuencia de la inyección de toxina botulínica, una incontinencia de orina transitoria.

Un artículo reciente, de 2020, pertenece al grupo de Levesque y consiste en un estudio multicéntrico aleatorizado controlado doble ciego en 80 pacientes con dolor pélvico crónico y/o dolor perineal con al menos un punto gatillo y de más de 6 meses de evolución. Se excluyó alteración orgánica y se prescribieron analgésicos y tratamientos fisioterápicos sin obtener éxito. 40 de estas pacientes recibieron ropivacaína al 0,2% sola y el resto junto con toxina botulínica (100UI en músculo obturador interno y 50UI en músculo elevador del ano).

El punto de inyección se localizó mediante ultrasonidos transperineales y la correcta posición de la aguja se

confirmó con electromiografía o neuroestimulación. Ambos tratamientos lograron mejoría en el dolor, si bien el número de puntos gatillo disminuyó de forma más significativa en el grupo que recibió el anestésico junto con la toxina botulínica. Los efectos adversos presentados fueron leves y consistieron en dolor en lugar de inyección, incontinencia urinaria e incontinencia fecal.

Hay cinco artículos que describen casos clínicos aislados. El primero de ellos es de Mousty y cols, del año 2011. Hace referencia a una mujer de 47 años con dispareunia y esclerodermia en cuya exploración se evidenció estenosis vaginal, sensibilidad asimétrica en músculos puborrectal y pubocoxígeo así como espasmo y retracción en el lado derecho de la pelvis. Había intentado dilatación durante 1 año, sin éxito. Se procedió a la inyección de 50 UI de toxina botulínica en músculos puborrectal y pubocoxígeo del lado derecho y en músculos del cuerpo perineal.

A las 2 semanas ya notó disminución del dolor y mejoría de la calidad de vida y de su actividad sexual. El efecto desapareció paulatinamente y a los 11 meses estaba como al inicio. El tratamiento se repitió en un total de 3 ocasiones, con el mismo éxito que la primera vez.

Otro estudio hace referencia a dos mujeres, de 23 y 38 años respectivamente, afectas de Trastorno por Excitación Sexual Persistente y fue publicado por Nazik et al en 2014. Fueron tratadas con 8 UI de toxina botulínica repartidas en 4 puntos alrededor del clítoris, a 0,5 cm del centro de éste. Ambas mejoraron, si bien una de ellas volvió a presentar síntomas a los 8 meses, si bien de menor intensidad y más soportables.

La otra publicación es de Jarrell y cols y data del año 2015. Se refiere a un caso de dolor pélvico persistente en una mujer de 42 años que precisó una embolización de arterias uterinas por una hemorragia postparto y a la que se practicó histerectomía abdominal para resolver el dolor abdominal y pélvico que presentaba y que no respondía a tratamientos convencionales.

La histerectomía tampoco consiguió mejora de los síntomas y se decidió administrar 2,5 UI de toxina botulínica en 4 zonas sensibles de la pared abdominal cada 2 meses, realizando un total de 4 sesiones. Se consiguió que pudiera realizar actividad física, que aumentara el umbral de dolor a la presión y que se redujera el área de alodinia.

El cuarto artículo (Tieu et al, 2011) describe el caso de una mujer de 26 años con dolor vaginal severo con el coito y con la inserción de tampones de 1 año de evolución, tras un episodio de candidiasis. Los tratamientos que probó (anestésicos tópicos y corticoides tópicos) no fueron exitosos. La toxina botulínica (24 UI en 4 puntos de zona del introito consiguió la desaparición del dolor a las 2 semanas y mantener a la mujer asintomática durante 1 año.

Y la última publicación revisada que hace referencia a un caso clínico aislado pertenece a Werner et al y data de 2014. Hace referencia a una mujer de 28 años con

Autores y año	Muestra	Patología	Tratamiento	Tipo de	Resultados	Efectos secundarios
Fagheh 2011	15 mujeres	Vaginismo severo	500UI de TB en músculos puborrectales	Retrospectivo	5 mujeres mejoraron	No
Pelletier 2011	20 pacientes	Vestibulodinia provocada	50UI de TB bajo guía EMG en músculos bulbosponjosos		80% mejoría significativa del dolor, calidad de vida y función sexual	No
Jeon 2013	73 mujeres	Vulvodinia y disfunción sexual	11 mujeres 40-100 U de TB y 62 GABA		Mejoría en ambos grupos	18,2% dolor en lugar de inyección
Nesbit-Hawes 2013	37 mujeres	Dolor pélvico de varios tipos	100U de TB en músculos puborrectal y pubocoxígeo	Prospectivo	Mejoría significativa y menor presión vaginal	35% síntomas pseudogripales 2,7% vulvitis
Morrisey 2015	21 mujeres	Dolor pélvico	150UI de TB bajo guía electromiográfica en músculos pubocoxígeo, iliocoxígeo, coxígeo y obturador interno	Prospectivo	Mejoría del dolor, de la dispareunia y de la función sexual. Mejora la calidad de vida, la manometría vaginal y el examen digital	Incontinencia urinaria esfuerzo 9,5%, estreñimiento 33,4%, incontinencia fecal 4,8%
Ghazizadeh 2016	42 mujeres	Vaginismo severo	500U frente a 250 U de TB		Con 500U la mejoría fue estadísticamente significativa en coito, examen pélvico y disfunción orgásmica, disminuyó temor al coito	2 pacientes estreñimiento
Pacik 2017	241 mujeres	Vaginismo	100UI de TB en introito		715 mejoría	3 casos incontinencia urinaria esfuerzo leve, 2 casos visión borrosa, 1 caso sequedad vaginal
Yaraghi 2018	58 mujeres	Vaginismo severo	30 pacientes TB en músculo puborrectal y 28 otros tratamientos	Clinico randomizado	Ambos grupos mejoraron, más el grupo control	No

Tabla 1. Artículos revisados (I) Elaboración propia

vaginismo primario grado III-IV de Lamont que no logró introducirse el dilatador de menor diámetro. Recibió la inyección de 150 UI de toxina botulínica en músculos puborrectal, pubocoxígeo y bulboesponjoso.

El resultado fue satisfactorio dado que la paciente logró mantener relaciones sexuales a los 10 días y al año del procedimiento seguía manteniendo relaciones sexuales sin dolor.

con vaginismo y en 3 estudios se vio el efecto de la toxina botulínica sobre el dolor pélvico crónico.

Los 5 estudios restantes correspondieron a casos clínicos aislados.

De todos los estudios analizados, el más amplio es el de Pacik y cols, que estudia 241 mujeres con vaginismo que recibieron varios tratamientos y de las cuales el 70% mejoró tras recibir tratamiento con toxina botulínica.

Autores y año	Muestra	Patología	Tratamiento	Tipo de estudio	Resultados	Efectos secundarios
Diomande 2019	12 mujeres	Vestibulodinia provocada	2 dosis de 100UI en 3 meses	Randomizado doble ciego	Tasa de éxito 58%	5 casos incontinencia de orina
Hedebo-Hansen 2019	79 mujeres	Vulvodinia localizada provocada	50U de TB con guía electromiográfica en cada músculo puborrectal		Mejoría en dispareunia, calidad de vida, test hisopo y función sexual	Dolor en lugar de inyección, incontinencia urinaria e incontinencia fecal
Levesque 2020	80 mujeres	Dolor pélvico	40 reciben ropivacaína 0,2% y 40 junto con 100U de TB en músculo obturador interno y 50UI en elevador del ano, guía ultrasónica y electromiográfica	Multicéntrico aleatorizado controlado doble ciego	Mejoría más significativa en el 2º grupo(TB+anestésico)	
Mousty 2011	Mujer de 47 años	Dispareunia	50U de TB en músculos puborrectal y pubocoxígeo	Caso clínico	Mejoría a las 2 semanas y durante 11 meses	No
Narik 2014	2 mujeres de 23 y 28 años	Excitación sexual persistente	8 U de TB en 4 puntos alrededor del clítoris	Caso clínico	Mejoría. 1 de ellas volvió a presentar síntomas a los 8 meses pero menores	No
Jarell 2015	Mujer de 42 años	Dolor pélvico crónico	2,5 U de TB en 4 puntos sensibles de pared abdominal	Caso clínico	Vida normal y mejoría del dolor	No
Tieu 2011	Mujer de 26 años	Vulvodinia	24U de TB en 4 puntos de introito	Caso clínico	Ausencia de dolor a las 2 semanas y durante 1 año	No
Werner 2014	Mujer de 28 años	Vaginismo primario severo	150U de TB en músculos puborrectal, pubocoxígeo y bulboesponjoso	Caso clínico	Coito sin dolor a los 10 días y durante 1 año	No

Tabla 2. Artículos revisados (II). Elaboración propia

DISCUSIÓN

En los estudios objeto de la presente revisión, los resultados han sido favorables y no han aparecido efectos adversos importantes. En 4 artículos se abordó el problema de la vulvodinia, en otros 4 se trataron mujeres

De acuerdo con los datos analizados, considero que es necesario elaborar estudios bien diseñados, prospectivos, doble-ciego y con una serie amplia de pacientes para poder elaborar conclusiones.

La fortaleza del presente estudio reside en que los artículos analizados son trabajos de investigación originales y que han sido publicados en los últimos 10 años.

Este trabajo de revisión no está exento de limitaciones, las cuales son que hay pocos artículos originales publicados en los últimos años y la muestra recogida en cada uno, en general, es escasa. Por otra parte, son publicaciones heterogéneas, dado que algunas incluyen pacientes tratadas con otros procedimientos antes o a la vez que con toxina botulínica y además las dosis empleadas son diferentes en cada publicación.

Otra debilidad, que condiciona el análisis del empleo de la toxina botulínica es que, en estos momentos, su empleo en Ginecología se realiza de forma compasiva,

sin indicación reconocida formalmente (“off-label”). De hecho, la revisión sistemática Cochrane sobre tratamiento del vaginismo que coordinó Melnik en 2012 no incluyó la toxina botulínica.

CONCLUSIONES

La toxina botulínica es un tratamiento seguro, rápido y eficaz para los casos de vaginismo severo o para mujeres con vulvodinia y vaginismo que no responden a tratamientos convencionales. Las disfunciones de suelo pélvico que cursan con hipertonia se pueden beneficiar de las inyecciones de toxina botulínica a nivel de la zona donde se sitúan los músculos con tensión y en los denominados “puntos gatillo”.

Los músculos “diana” son el bulboesponjoso, el puborrectal y el pubocoxígeo. En algún caso se pretende actuar sobre el músculo obturador.

La aplicación de la toxina botulínica se realiza a nivel submucoso, no directamente en el plano muscular, para evitar sangrado y dolor. Es eficaz ya que difunde 1 cm desde el lugar de inyección. No hay consenso acerca de las dosis a utilizar y se ha demostrado que la inyección bajo guía electromiográfica es más efectiva dado que se localiza el músculo hipertónico de manera más exacta.

El efecto comienza a percibirse en la primera semana post-inyección y dura entre 4 meses hasta 1 año. En principio no hay problema en repetir la sesión de tratamiento una vez cesa el efecto terapéutico. Los efectos adversos son leves y transitorios y entre los más frecuentes destacan el dolor o eritema en el punto de inyección, la incontinencia urinaria, la incontinencia fecal y la visión borrosa.

Se necesitan estudios prospectivos con mayor tamaño muestral y un seguimiento adecuado para conseguir la evidencia necesaria que haga de la toxina botulínica un tratamiento con indicación para las patologías anteriormente citadas.

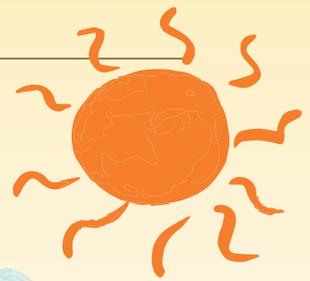
BIBLIOGRAFÍA

- Ghazizadeh S, Abedi J, Pourmatroud E, Raiisi F, Lesanpezhski M. Comparison of 500 units vs 250 units of botulinum toxin (A botulinum toxin) for the treatment of severe vaginismus. *J Bacteriol Mycol*. 2016; 3 (3):1033-1036
- Goldstein AT, Burrows LJ, Kellogg-Spadt S. Intralevator injection of botulinum toxin for the treatment of hypertonic pelvic floor muscle dysfunction and vestibulodynia. *J Sex Med*. 2011; 8(5): 1287-1290
- Jeon Y, Kim Y, Shim B, Yoon H, Park Y et al. A retrospective study of the management of vulvodinia. *Korean J Urol*. 2013; 54(1): 48-52
- Levesque A, Ploteau S, Michel F, Siproudhis L, Bautrant E et al. Botulinum toxin infiltrations versus local anaesthetic infiltrations in pelvic floor myofascial pain: Multicentre, randomized, double-blind study. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020; S1877-0657(20)30029-4
- Moga MA, Diminiescu OG, Balan A, Scarneci I, Barabas B, Ples L. Therapeutic approaches of Botulinum toxin in Gynecology. *Toxins*. 2018; 10 (4):169-183
- Morrisey D, El-Khawand D, Ginzburg N, Wehbe S, O'Hare P et al. Electromyographic guidance for women with refractory high-tone pelvic floor dysfunction: a 6 month prospective pilot study. *Fem Pelv Med Rec Surg*. 2015; 21(5):277-282
- Purwar B, Khullar V. Use of botulinum toxin for chronic pelvic pain. *Women's health*. 2016; 12(3):293-296
- Ferreira JR, Souza RP. Botulinum toxin for vaginismus treatment. *Pharmacology*. 2012; 89:256-259
- Diomande I, Gabriel N, Kashiwagi M, Ghisu GP, Welter J et al. Subcutaneous botulinum toxin type A injections for provoked vestibulodynia: a randomized placebo-controlled trial and exploratory subanalysis. *Arch Gynecol Obst*. 2019; 299(4): 993-1000
- Pelletier F, Parratte B, Penz S, Moreno JP, Aubin F et al. Efficacy of high doses of botulinum toxin A for treating provoked vestibulodynia. *Br Ass Dermatol*. 2011; 164(3): 617-622
- Tieu KD, MacGregor JL. Successful treatment of vulvodinia with botulinum toxin A. *Arch Dermatol*. 2011; 147 (2):251-252
- Werner MA, Ford T, Pacik PT, Ferrara M, Marcus BS. Botox for the treatment of vaginismus: a case report. *J Women's health care*. 2014; 3(2):150-153
- Weinberger JM, Houman J, Caron AT, Anger J. Female sexual dysfunction: A systematic review of outcomes across various treatment modalities. *Sex Med Rev*. 2019;7(2): 223-250
- Pacik PT. Understanding and treating vaginismus: a multimodal approach. *Int Urogynecol J*. 2014;25(12):1613-1620
- Pacik PT, Geletta S. Vaginismus treatment: clinical trials follow up 241 patients. *Sex Med*. 2017; 5: 114-123
- Fageeh WM. Different treatment modalities for refractory vaginismus in Western Saudi Arabia. *J Sex Med*. 2011; 8(6): 1735-1739
- Yaraghi M, Ghazizadeh S, Mohammadi F, Ashtiani EM, Bakhtiyari M et al. Comparing the effectiveness of functional electrical stimulation via sexual cognitive/behavioral therapy of pelvic

- floor muscles versus local injection of botulinum toxin on the sexual functioning of patients with primary vaginismus: a randomized clinical trial. *Int Urogyn J.* 2019; 30:1821-1828.
18. Jarrell J, Malekzadeh L, Yang H, Arendt-Nielsen L. The significance of cutaneous allodynia in a woman with chronic pelvic pain. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37(7):628-632
 19. Velayati A, Sadatmahalleh SJ, Ziaei S, Kazemnejad A. Can Botox offer help women with vaginismus? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Sexual Health (Online)* <https://www.tandfonline.com/loi/wijs20>
 20. Nazik H, Api M, Aytan H, Narin R. A new medical treatment with botulinum toxin in persistent genital arousal disorder: successful treatment of two cases. *J Sex Mar Therapy.* 2014; 40 (3): 170-174
 21. Nesbit-Hawes EM, Won H, Jarvis SK, Lyons SD, Vancaillie TG, Abbot JA. Improvement in pelvic pain with botulinum toxin type A-Single vs repeat injections. *Toxicon.* 2013; 63: 83-87
 22. Hedebo Hansen T, Guldborg R, Meinert M. Botulinum toxin-treatment of localized provoked vulvodynia refractory to conventional treatment. *Eur J Obst Gyn Rep Biol.* 2019; 234: 6-9
 23. Alcántara A, Sánchez CI. Disfunción sexual femenina: opciones de tratamiento farmacológico. *Semergen.* 2016; 42(5): 33-37
 24. Becerra-Alfonso YA. Trastornos del dolor sexual femenino: una revisión de su definición, etiología y prevalencia. *MÉD UIS.* 2015; 28 (3):267-272
 25. Gilroy AM, MacPherson BR, Ross LM, Schünke M, Schulte E et al. *Prometheus. Atlas de Anatomía.* Ed Medica-Panamericana. Madrid 2010. 1ª ed
 26. Mandal D, Nunns D, Byrne M, McLelland J, Rani SR et al. Guidelines for the management of vulvodynia. *Br J Dermatol.* 2010; 162:1180-1185
 27. Melnik T, Hawton K, McGuire H. Interventions for vaginismus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; 12(12)
 28. Mousty E, Rhatat E, Rouleau C, Giacalone PL. Botulinum toxin type A for treatment of dyspareunia caused by localized escleroderma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90 (8): 926-927
 29. Sadownik LA. Etiology, diagnosis and clinical management of vulvodynia. In *J Women's health.* 2014; 6:437-449
 30. Wehbe SA, Fariello JY, Whitmore K. Minimally invasive therapies for chronic pelvic pain syndrome. *Curr Urol Rep.* 2011; 11(4): 276-285
 31. Wells C, Farrah K. *Injectable botulinum toxin for pelvic pain: a review of clinical effectiveness, cost-effectiveness and guidelines.* Ottawa: CADTH; 2019 Aug 22

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

Siempre por delante



#LaMarcaTeCuida

Hidroferol[®] es el precursor directo de la hormona D activa^{1,2}

Hidroferol[®] ofrece varias ventajas frente a colecalciferol a su paciente:

Evita la hidroxilación hepática¹⁻³

+Efectividad⁴

+Potencia terapéutica
requiere dosis inferiores⁵⁻⁸

+Rapidez^{4,5,8}

+Absorción intestinal³

+Rentabilidad⁹⁻¹²

12 veces más barato con 1 cápsula/mes⁹⁻¹²

FÁCIL DEGLUCIÓN • SIN LACTOSA • SIN GLUTEN • APTO PARA DIABÉTICOS



HIDR122010421

Revisión

Nuevas técnicas de secuenciación del material genético aplicadas al diagnóstico prenatal

New techniques for sequencing genetic material applied to prenatal diagnosis

Rodríguez-Navas Moñino M*, Plaza Arranz F**

* *Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid*

** *Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz*

RESUMEN

En este estudio, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la bibliografía existente sobre el desarrollo y evolución de las técnicas de secuenciación del ADN en diagnóstico prenatal y sobre sus principales indicaciones y limitaciones, utilizando principalmente la

herramienta Pubmed. Entre los tipos de estudios seleccionados se incluyen: libros, estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, reportes de casos y de un único caso, opiniones de comité, guías y protocolos de práctica clínica.

La mayor resolución de la secuenciación de nueva generación no sólo viene a complementar a las diferentes técnicas de diagnóstico citogenético y molecular que se emplean hasta el momento, sino que están permitiendo relacionar la etiología genética de patrones fenotípicos en el diagnóstico prenatal y ampliar las posibilidades del consejo genético para futuras gestaciones. Esta novedosa técnica de secuenciación consta, en función del número de genes a estudiar, de los paneles multigénicos,

la secuenciación del exoma completo (SEC) y la secuenciación del genoma completo (SGC). Los paneles de secuenciación dirigida son, en la práctica clínica, los más empleados por su eficiencia; sin embargo, la secuenciación del exoma y del genoma completo permiten obtener una más completa información, pero conllevan una mayor complejidad y tiempo para su interpretación, así como, elevados costes que plantean problemas técnicos y éticos. Tanto en la secuenciación del exoma como del genoma completo, existen interesantes cuestiones de difícil manejo, aún de manera no plenamente aclarada, entre las que se incluyen las variantes genéticas de significado clínico posiblemente patogénicas y las variantes de significado clínico incierto. Estos hallazgos pueden generar gran incertidumbre tanto al facultativo como a los progenitores. Se presenta, además, el reto del manejo de la ingente cantidad de información por parte de la bioinformática.

Palabras clave: Secuenciación de nueva generación, Anomalías fetales, Diagnóstico prenatal, Secuenciación del exoma completo, Secuenciación del genoma completo, Diagnóstico prenatal no invasivo, Enfermedades monogénicas, ADN fetal libre circulante, Enfermedades de un solo gen.

ABSTRACT

In this research, a systematic review of the existing bibliography about the development and the evolution of DNA sequencing techniques on prenatal diagnosis and their main indications and limitation has been carried

CORRESPONDENCIA:

María Rodríguez-Navas Moñino

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Facultad de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

out, mainly using the Pubmed tool. The types of studies selected include books, prospective and retrospective cohort studies, meta-analysis, systematic reviews, multiple cases and single case reports, committee opinions, clinical practice guidelines, and protocols.

The higher resolution of next-generation sequencing not only complements the different cytogenetic and molecular diagnostic techniques that have been utilized until now, but also makes it possible to associate the genetic etiology of phenotypic patterns in prenatal diagnostic and to expand the possibilities of genetic counseling to future pregnancies. This innovation sequencing technique consists, depending on the number of genes to study, of multigene panels, whole-exome sequencing (WES), and whole-genome sequencing (WGS). The targeted sequencing panels are the most widely used in clinical practice because they are efficient; however, whole-exome and whole-genome sequencing can provide more complete information, although they are more complex and time-consuming to interpret and require high cost that raise technical and ethical issues. In both the whole-exome and whole-genome sequencing, there are interesting issues that are complicated to manage because they haven't been fully cleared up. These difficulties include genetic variants of possible pathogenic clinical significance and variants of uncertain clinical significance. These results can generate great uncertainty for both the physician and the parents. At the same time, there is also the challenge of handling the enormous amount of information by bioinformatics.

Keywords: Next generation sequencing, Fetal anomalies, Prenatal diagnosis, Whole exome sequencing, Whole genome sequencing, Non-invasive prenatal diagnosis, Monogenic disorders, Cell-free fetal DNA, Single gene disorders.

INTRODUCCIÓN

Se estima que el 25% de las anomalías fetales puede deberse a factores genéticos (Carrasco Salas et al., 2019). Las anomalías morfológicas fetales son identificadas mediante ecografía en un 2-5% de los embarazos y son responsables de casi el 20% de las muertes perinatales, por ello es tan importante la realización de estudios genéticos para su completo diagnóstico.

Las pruebas de diagnóstico prenatal más comúnmente utilizadas tras el cribado combinado son las pruebas invasivas, entre las cuales se incluyen la amniocentesis, la biopsia corial y la cordocentesis. Aunque también se ha implementado en la última década el cribado prenatal no invasivo que consiste en tomar una muestra de plasma materno y estudiar el ADN fetal libre circulante en este, que procede de la placenta y del trofoblasto, por lo que no es estrictamente fetal (Adiego et al., 2018).

La detección ecográfica de las anomalías estructurales conduce a la realización de las pruebas biológicas sobre el feto que frecuentemente incluyen el cariotipo, para detectar las aneuploidías, y el microarray para identificar microdeleciones y duplicaciones, comúnmente denominadas “variantes en el número de copias” (VNCs). Aproximadamente el 32% de los fetos con una anomalía estructural identificada en la ecografía, son portadores de alguna alteración en el cariotipo y en un 6% adicional la causa se detecta en las VNCs; de manera que el 60% de los fetos con alguna anomalía detectada ecográficamente quedaba sin obtener un diagnóstico genómico y, por tanto, sin un consecuente posible consejo genético para futuras gestaciones de la pareja. Según el estudio de (Evans et al., 2016), se ha estimado que la prevalencia de VNCs es de hasta el 1,6% en fetos con cariotipo normal y sin hallazgos ecográficos.

El análisis cromosómico convencional del cariotipo presenta limitaciones que promovieron el desarrollo de nuevas técnicas que combinan la citogenética con la biología molecular, como la hibridación genómica comparada (HGC) mediante microarrays cromosómicos. Además de estos métodos, se han desarrollado técnicas que no necesitan realizar cultivos celulares para el diagnóstico rápido de las cromosopatías más frecuentes. Entre ellas, destaca la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente (QF-PCR) y la hibridación fluorescente in situ (FISH) (Gersen, 2010).

El cariotipo en bandas G consiste en el análisis del número y estructura de todos los cromosomas en metafase, mediante el estudio del patrón de bandas específico para cada cromosoma. Muestra la dotación cromosómica completa en una única prueba y por lo tanto se considera un análisis del genoma completo. Esto permite la identificación de todas las anomalías cromosómicas numéricas (incluyendo las aneuploidías autosómicas y sexuales), y las anomalías estructurales con un segmento cromosómico involucrado superior a las 5-10 Mb (incluyendo translocaciones equilibradas, translocaciones desequilibradas, deleciones, duplicaciones, inversiones e inserciones). Por su parte, la QF-PCR cuantifica el número de cromosomas 13, 18, 21, X e Y mediante el estudio de varias secuencias de ADN polimórficas denominadas repeticiones cortas en tándem (“short tandem repeats: STR”) o marcadores microsatélites, localizados en cada uno de los 5 cromosomas estudiados. El objetivo de esta técnica es diagnosticar de forma rápida las aneuploidías más comunes y permitir detectar la contaminación celular materna, que dificulta la interpretación de la misma técnica (Borrell et al., 2018). Por otro lado, la FISH consiste en la hibridación de secuencias de ADN cromosómicas específicas marcadas con fluorocromos en una preparación cromosómica. Dichas sondas hibridan

con su ADN complementario y pueden ser visualizadas al microscopio. La FISH prenatal para el diagnóstico rápido de las aneuploidías más frecuentes se realiza en células sin cultivar, tanto en células de vellosidad corial como de líquido amniótico, utilizándose sondas específicas correspondientes a los cromosomas 13, 18, 21, X e Y. La tecnología de microarrays cromosómicos o cariotipo molecular es un método de análisis genético de todo el genoma, con una resolución muy superior a la del cariotipo convencional, ya que detecta anomalías a partir de 10Kb - 1Mb, en función de la resolución elegida. Permite identificar tanto aneuploidías, como cambios submicroscópicos. Hay dos tecnologías principales de microarray: microarray de hibridación genómica competitiva (array-HGC) y microarray de SNPs (polimorfismos de nucleótido único). Las pérdidas y ganancias de material genético que detecta el microarray se denominan variantes en el número de copias (VNCs). De todas formas, el microarray no detecta ni las alteraciones de secuencia del ADN, ni las mutaciones puntuales, ni las reorganizaciones equilibradas (Gersen., 2010).

La nueva generación de secuenciación genómica viene precedida por la secuenciación convencional o secuenciación Sanger. Esta sigue siendo la más utilizada en la clínica habitual y proporciona la solución para detectar variantes genéticas de pequeño tamaño, teniendo la limitación de realizar un número restringido de reacciones en paralelo. La SNG logra secuenciar millones de fragmentos de ADN de manera más eficiente (Rodríguez-Santiago et al., 2012). Esta novedosa técnica se puede aplicar de diferentes maneras: paneles personalizados y dirigidos, estudios de la secuenciación del exoma completo (SEC) y la secuenciación del genoma completo (SGC) (Figura 1).

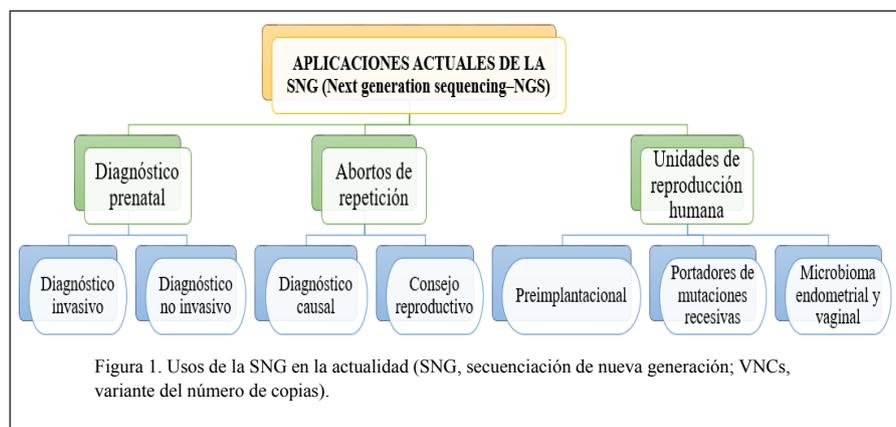
Si bien hay 3000 millones de nucleótidos (pares de bases) dentro de los 23 pares de cromosomas, solo alrededor del 1,5% de la información genética codifica

los 20.000 genes del genoma humano (The International Society for Prenatal Diagnosis et al., 2018). Los genes están compuestos por exones e intrones (secuencias no codificantes). La parte codificante es la de los exones, si bien estos 20.000 exones se consideran que forman parte del exoma genérico, pero de estos exones, 4900 son los que tienen una relevancia clínica conocida, lo que se conoce como “exoma clínico”, aunque este número es creciente en la literatura por su constante desarrollo y descripción.

El procedimiento general de las técnicas de secuenciación masiva incluye en términos generales: fragmentación del ADN (se generan pequeños fragmentos de distinto tamaño y posteriormente se unen a sus extremos unas moléculas llamadas adaptadores); enriquecimiento (opcional), que consiste en seleccionar exclusivamente las áreas de interés antes de la secuenciación siguiendo métodos de captura por hibridación en fase sólida o métodos de amplificación mediante PCR; ligación del material amplificado a una superficie sólida donde se llevará a cabo la reacción de secuenciación; secuenciación del material genético (la secuenciación y detección de las bases ocurren al mismo tiempo en todas las moléculas de ADN produciendo una secuenciación masiva y paralela); y la creación de archivos con información de la secuenciación y alineamiento de las lecturas contra un genoma de referencia (Santamaría et al., 2017).

Las secuencias cortas producidas por la técnica a partir de los extremos del ADN con los adaptadores se denominan lecturas o reads. Un aspecto importante en la SNG es el número de veces que cada base del genoma está presente en los reads de secuenciación producidos; es decir, el número de veces que se lee cada nucleótido. Este valor se denomina cobertura y es uno de los factores determinantes para evaluar la fiabilidad del nucleótido asignado a esa posición del genoma; por lo tanto, es un evaluador de la propia técnica. La gran capacidad

de estas tecnologías para generar datos genómicos va a incrementar significativamente la información genética asociada que disponemos en la actualidad. A pesar de estas peculiaridades, cada plataforma de secuenciación masiva se basa en principios químicos distintos que generan diferencias cuantitativas y cualitativas (Santamaría et al., 2017). Además, la secuenciación del exoma y del genoma son pruebas que tienen su indicación tras la detección ecográfica de



un fenotipo alterado o por enfermedades familiares hereditarias; por lo tanto, el profesional de la salud que realice la indicación debe proporcionar al laboratorio de genética la información adecuada requerida para aplicar a la muestra la técnica más apropiada y eficiente, ya sean paneles de genes, secuenciación Sanger o del exoma, y así obtener la interpretación más precisa de los resultados (Monaghan et al., 2020).

La SNG hace posible detectar diferentes tipos de cambios en un único experimento, incluyendo: variantes de nucleótido único o mutaciones puntuales, pequeñas inserciones y deleciones y, según el diseño, también variantes estructurales equilibradas y desequilibradas. La secuenciación masiva, debido a su elevada sensibilidad, también permite identificar mutaciones presentes en un porcentaje muy pequeño de células (mosaicismo y/o posibles contaminaciones) (Carrasco Salas et al., 2019).

Los paneles multigénicos, o conocidos como secuenciación dirigida, es la técnica más utilizada, que consiste en el aislamiento, enriquecimiento y secuenciación de regiones específicas del genoma (regiones codificantes de interés y zonas intrónicas flanqueantes). El diseño de paneles de SNG debe garantizar una adecuada cobertura en todos los genes analizados. Se desarrollan paneles genéticos de apoyo al diagnóstico que permiten la identificación de variantes, polimorfismos, reordenamientos y variantes somáticas en baja frecuencia, en numerosas muestras de forma simultánea. Esta técnica es la más utilizada para el estudio de enfermedades con componente hereditario que ya tienen mutaciones o genes asociados a fenotipos conocidos (Santamaría et al., 2017).

Por otro lado, la secuenciación del exoma completo consiste en seleccionar las regiones codificantes del genoma o “exones” y finalmente secuenciarlas (Santamaría et al., 2017). Esta estrategia es empleada en la identificación de genes causantes de patología cuando se desconoce la causa genética de un fenotipo clínico concreto o para aquellas enfermedades con alta heterogeneidad fenotípica y genética. Estos exones codifican proteínas que constituyen el 1-2% del genoma, pero contienen >85% de todas las mutaciones que causan enfermedades (Best et al., 2018).

Por su parte, la secuenciación del genoma completo tiene como objetivo determinar la secuencia del genoma completo, de uso casi exclusivo aún en investigación (Borrell et al., 2018). El reto de esta estrategia de análisis es obtener una interpretación eficiente y fiable antes de utilizarla con fines diagnósticos en la genética humana (Santamaría et al., 2017).

JUSTIFICACIÓN

Esta revisión sistemática de la bibliografía existente sobre las nuevas técnicas de secuenciación masiva

hará posible aportar un conocimiento actualizado útil en la práctica clínica de las principales indicaciones y limitaciones del uso de este tipo de pruebas de estudio genético en el diagnóstico prenatal.

OBJETIVOS

-Objetivo general: conocer la situación actual de la secuenciación de nueva generación y sus variantes en la práctica clínica del estudio prenatal.

- Objetivo secundarios:
 - o Descubrir las implicaciones tecnológicas de las nuevas técnicas de secuenciación.
 - o Conocer las cuestiones éticas que plantean estas técnicas en el ámbito del diagnóstico prenatal.
 - o Presentar las principales limitaciones de la secuenciación de nueva generación.

MATERIALES Y MÉTODOS

El tipo de diseño elegido para el estudio es una revisión sistemática de la bibliografía existente sobre el desarrollo y evolución de las técnicas de secuenciación del ADN en el diagnóstico prenatal invasivo y en el test prenatal no invasivo, y sobre sus principales indicaciones y limitaciones.

Para la búsqueda se introdujeron como palabras clave “prenatal diagnosis”, “next generation sequencing”, “whole exome sequencing”, “whole genome sequencing”, “noninvasive”, “monogenic disorders”, “cell-free fetal DNA”, “single gene disorders”. Se emplearon como criterios de inclusión: artículos publicados entre el año 2010 y 2021, hasta 1 mes antes de la entrega de este trabajo; escritos en inglés o español; llevados a cabo únicamente en humanos; disponibles en texto completo; todo tipo de estudios; y publicaciones que tuvieran como tema central el diagnóstico prenatal y las técnicas de secuenciación masiva y pruebas de cribado prenatal no invasivas.

Por tanto, se describieron como criterios de exclusión: estudios que no fueron realizados en la especie humana, que no estuvieran escritos en inglés o español, publicados no más de 10 años atrás de la realización de esta revisión y artículos que no hablaran acerca del tema que se explica como criterio de inclusión.

Inicialmente, se obtuvieron un total de 640 estudios, de los cuales se descartaron 412 cuyo título no era significativo, y de los estudios restantes se excluyeron 159 debido a que el resumen no era relevante en relación al objetivo de la revisión. Por consiguiente, de los 69 restantes y tras su lectura completa, se utilizaron en el desarrollo del estudio, por limitaciones de la guía docente en la elaboración de este TFG, un total de 27 artículos. Entre los tipos de estudios seleccionados se incluyen: libros, estudios de cohorte prospectivos y retrospectivos, metaanálisis, revisiones sistemáticas, reportes de casos y

de un único caso, opiniones de comité, guías y protocolos de práctica clínica.

RESULTADOS

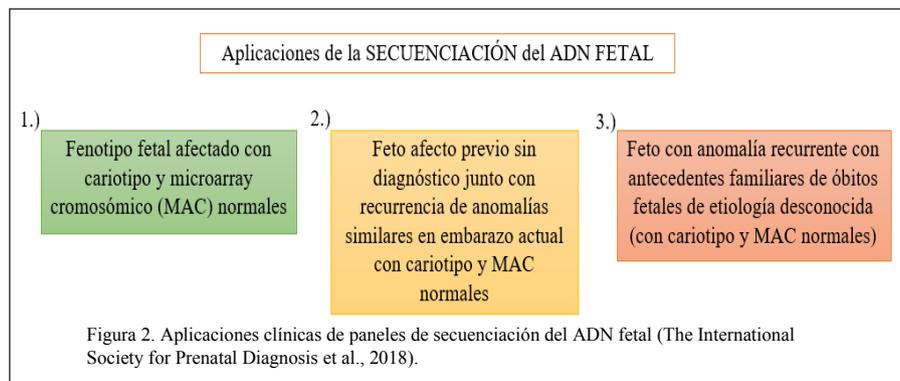
Se han clasificado las aplicaciones de la secuenciación del ADN en dos campos principales dentro del diagnóstico prenatal: la secuenciación en material biológico procedente de pruebas invasivas y la secuenciación aplicada en test genéticos prenatales no invasivos.

del genoma completo (SEC o SGC) (Santamaría et al., 2017). En la práctica habitual, el genetista, gracias a la información que le es aportada por el obstetra y utilizando plataformas digitales como Genomics England PanelApp puede ofrecer un resultado de manera eficiente.

Aunque la experiencia aún es limitada, los datos existentes sugieren que las siguientes aplicaciones expuestas en la Figura 2 son escenarios posibles donde la secuenciación del ADN fetal podría ser informativa.

1.2 Secuenciación del exoma completo

Para abordar este apartado se menciona a los dos más amplios estudios de cohortes publicados hasta la fecha sobre fetos con anomalía estructural detectada por ecografía y tras haber excluido la presencia de aneuploidías y VNCs, con cariotipo y arrays normales. En uno de ellos, del grupo PAGE (Lord et al., 2019), se detectaron variantes patógenas de relevancia



1. DIAGNÓSTICO INVASIVO Y SECUENCIACIÓN DEL ADN

El estudio de las alteraciones genéticas en el período prenatal se viene realizando de manera más habitual con muestras obtenidas mediante una técnica invasiva, bien biopsia corial, a partir de la 11a semana de gestación, amniocentesis a partir de la semana 15, o cordocentesis. Estas pruebas conllevan un riesgo de pérdida fetal atribuible a la prueba realizada.

1.1 Paneles multigénicos aplicados a fenotipos morfológicos

Con la incorporación de las nuevas tecnologías de secuenciación a la práctica clínica, cada laboratorio gestiona el procedimiento a desarrollar en cada caso. Con la finalidad de mejorar el rendimiento del laboratorio se desarrollan paneles de SNG que permiten el análisis en paralelo de múltiples genes o regiones seleccionadas del ADN que se relacionan con fenotipos parecidos. Estos paneles pueden proporcionar un primer método de análisis genético. Si no se detecta ninguna alteración importante que explique el fenotipo reportado, el equipo multidisciplinar de ecografistas y genetistas determinará si continúa ampliando el estudio con la secuenciación del exoma o

Fenotipo	Gen
Multisistémico	NRAS, CHRNG, EVC2, PKD1, TSC2, RAPSN, GBA, SOX9, BRAF, PIEZO1, CDKN1C, TCTN2, COQ9, KMT2D, PTPN11, RYR1, FLNB, TFAP2A, CHD7, RIT1, RAB23
Cardíaco	NR2F2, GATA4, CCDC103, DNAH11, TAB2, ANKRD11, KMT2D, SOS1, CHD7
Esquelético	DYNC2H1, ZC4H2, CHRNG, COL1A1, PIK3CA, COL1A1, ARCN1, FGFR3, NALCN
Hidrops/TN	KMT2D, MID1, NIPBL, PTPN11
SNC	B3GLCT, TUBB, EPHB4

Tabla 1. Variantes diagnósticas identificadas y clasificadas según órgano/sistema extraído del panel de revisión clínica de Evaluación Prenatal de Genomas y Exomas. (TN, traslucencia nual) (Lord et al., 2019).

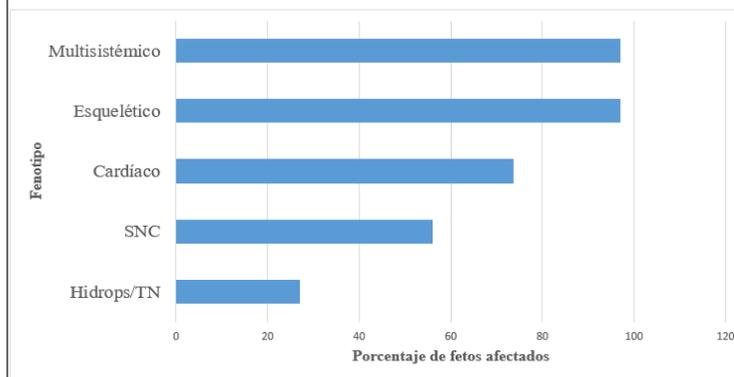


Figura 3. Proporción de fetos afectados por cada fenotipo específico (Lord et al., 2019).

clínica asociadas al fenotipo fetal de anomalías estructurales detectadas por ultrasonidos (Tabla 1) (Figura 3). En el otro gran estudio prospectivo de cohortes realizado sobre fetos con una anomalía estructural diagnosticada ecográficamente, se detectaron variantes patológicas en el 10% de los casos y en el 20% mutaciones indicadoras de patogenicidad pero con insuficiente evidencia para considerar un diagnóstico determinado (Petrovski et al., 2019).

Anteriormente a los estudios mencionados, se habían descrito porcentajes más altos de variantes patológicas que no se han considerado por aportar menos robustez en sus estudios, con un menor número de casos.

1.3 Secuenciación del genoma completo

La aplicación actual en la clínica de la SGC en el diagnóstico prenatal invasivo es aún limitada y orientada a estudios de investigación por la complejidad de interpretación y tiempo requerido en aportar una información valiosa para los casos clínicos. La mayoría

Página 9|24

de las publicaciones referentes a la SGC están orientadas actualmente al campo del test prenatal no

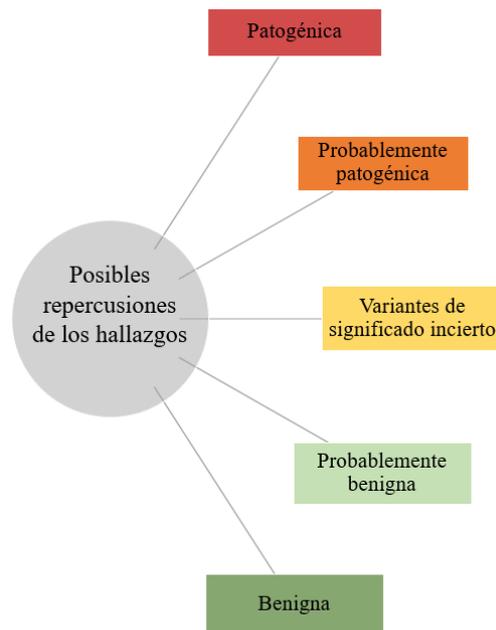


Figura 4. Clasificación de las posibles repercusiones diagnósticas de los hallazgos obtenidos tras la secuenciación del material genético.

SGC es que ambos pueden generar lo que se conoce como variantes de significado incierto (VUS). Estas variantes,

junto con los hallazgos incidentales (resultados que no están relacionados con la indicación clínica de la prueba del paciente) y hallazgos secundarios que originan estas pruebas, plantean relevantes problemas éticos. Esto se relaciona con la identificación de estas potenciales variantes patógenas que pueden conferir un riesgo de recurrencia de un trastorno hereditario del desarrollo, pero que no se han relacionado con las anomalías estructurales fetales detectadas en el estudio

del grupo PAGE (Lord et al., 2019). Para aclarar estos conceptos se presenta la Figura 4, donde se muestra una clasificación de las posibles repercusiones diagnósticas de los hallazgos obtenidos tras la secuenciación del material genético.

El Colegio Americano de Genética médica y Genómica (CAGG) ofrece unas directrices que establecen que, al

ESTRATEGIA	VENTAJAS	DESVENTAJAS
<u>Secuenciación Sanger gen a gen</u>	Precisa, permite validación de otras secuenciaciones Coste bajo y alto rendimiento en monogénicas	Bajo rendimiento en trastornos genéticos heterogéneos Largo tiempo de interpretación
<u>SNG dirigida a loci específicos de enfermedad</u>	Riesgo bajo de hallazgos con significado incierto Facilidad de manejo de datos	Rediseño necesario para nuevos loci
<u>Secuenciación de exoma completo</u>	Mismo experimento para cualquier enfermedad Cada experimento contribuye a la interpretación de otros experimentos	No da información de regiones no codificantes Posibilidad de hallazgos con significado incierto
<u>Secuenciación de genoma completo</u>	Sin sesgos en la secuenciación La más completa para detección de variantes estructurales	Manipulación de los datos e interpretación Posibilidad de hallazgos con significado incierto

Tabla 2. Ventajas y desventajas de las diferentes estrategias de secuenciación (Rodríguez-Santiago et al., 2012).

invasivo.

En la Tabla 2 se muestran las principales ventajas y desventajas que presentan cada una de las estrategias de secuenciación.

1.4 Variantes con significado clínico y de significado incierto: valor diagnóstico y consecuencias éticas derivadas

Un especial inconveniente actual tanto de SEC como de

ofrecer secuenciación, las variantes con significado clínico patógenas son hallazgos secundarios que deben ser informados por su relevancia clínica. Actualmente el CAGG admite hasta 59 genes para los cuales considera que se asocian a variantes patógenas que pueden dar origen a una enfermedad, cuyas consecuencias se pueden prevenir o tratar. Dentro de estos hallazgos se pueden encontrar genes relacionados con: el cáncer de mama y el de ovario (gen BRCA), el síndrome de Lynch, el síndrome de von Hippel-Lindau, el carcinoma medular de tiroides, entre otros. El listado de fenotipos basados en mutaciones genéticas se encuentra en desarrollo constante por la continua investigación (Amor et al., 2020). En la Tabla 3 se presenta un extracto de las patologías más relacionadas con el ámbito perinatal.

1.5 Análisis fetales y parentales: trío, dúo y único

En numerosos estudios, como el de (Lord et al., 2019) se menciona que, para una rápida y eficiente priorización de las variantes, lo que se denomina en este ámbito “analizar el trío”, es decir, el análisis del feto y de sus progenitores si es posible, en el que tanto el feto como los padres son tomados como muestra y se secuencian a la vez, es preferible a la secuenciación realizada únicamente en el feto y al llamado análisis de dúos (se analizan el feto y uno de los progenitores). Esto es debido a que la evaluación de tríos permite la identificación rápida de variantes de novo en genes monoalélicos de trastornos del desarrollo y define si las variantes patogénicas heterocigotas en genes bialélicos son en cis o en trans. Es decir, poder interpretar el patrón de herencia (autosómica dominante o recesiva, o ligada al sexo) y la potencial patogenicidad de las variantes detectadas en el ADN fetal. Posteriormente, se suele comprobar con la secuenciación Sanger para confirmar el hallazgo en los paneles.

2. TEST PRENATAL NO INVASIVO Y SECUENCIACIÓN DEL ADN

Desde el descubrimiento del ADN fetal libre de células circulantes a finales de 1990, se ha desarrollado el cribado o test prenatal no invasivo (TPNI) con su reciente incorporación a la práctica clínica habitual para la detección de aneuploidías cromosómicas fetales comunes utilizando una muestra de sangre materna de una mujer embarazada. La concentración de ADN fetal libre aumenta junto con la edad gestacional y se elimina rápidamente de la sangre materna con una vida media de 16 minutos tras el parto (Samura, 2020).

Las primeras aplicaciones clínicas consistieron en la determinación del sexo fetal en embarazos de riesgo de condiciones ligadas al sexo para dirigir posteriormente las pruebas invasivas; más concretamente para el diagnóstico de la hemofilia detectando desde la 7a semana de gestación el sexo del embrión por técnicas de secuenciación (Bustamante-Aragón et al., 2008); y la determinación del RhD fetal, para establecer el seguimiento de una posible enfermedad hemolítica del recién nacido (Rodríguez de Alba et al., 2012). Esto fue seguido en breve por múltiples informes

Fenotipo	Gen	Comienzo del tratamiento
Cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía dilatada	MYBPC3, MYH7, TNNT2, TNNI3, TPM1, MYL3, ACTC1, PRKAG2, GLA, MYL2, LMNA	Neonato
Cardiomiopatía ventricular derecha arritmogénica	PKP2, DSP, DSC2, TMEM43, DSG2	Niño
Complejo de esclerosis tuberosa	TSC1, TSC2	Neonato
Deficiencia de ornitina transcarbamilasa	OTC	Neonato
Enfermedad de Wilson	ATP7B	Neonato
Hipercolesterolemia familiar	LDLR, APOB, PCSK9	Neonato
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1	MEN1	Niño
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2	RET	Niño
Neurofibromatosis tipo 2	NF2	Niño
Retinoblastoma	RB1	Neonato
Síndrome de Ehlers-Danlos, tipo vascular	COL3A1	Niño
Síndrome de Marfan, Síndromes de Loays-Dietz y aneurismas y disecciones aórticas torácicas familiares	FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, ACTA2, MYH11	Neonato
Síndrome de Von Hippel-Lindau	VHL	Niño
Síndrome paraganglioma-feocromocitoma hereditario	SDHS, SDHAF2, SDHC, SDHB	Niño
Síndrome QT largo Romano-Ward tipos 1, 2 y 3, y síndrome de Brugada	KCNQ1, KCNH2, SCN5A	Neonato
Susceptibilidad a hipertermia maligna	RYR1, CACNA1S	Neonato
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica	RYR2	Niño
Tumor de Wilms relacionado con WT1	WT1	Neonato

Tabla 3. Patologías de origen genético detectables por secuenciación tras pruebas invasivas de diagnóstico prenatal. Tabla modificada de (Amor et al., 2020).

de TPNI para trastornos seleccionados de un solo gen. El estudio prenatal permite asesorar de anomalías ligadas al cromosoma X y de mutaciones monogénicas tanto de enfermedades dominantes como recesivas, para así poder asesorar del riesgo de afectación fetal en estos casos. Comenzaron a aplicarse en enfermedades como la fibrosis quística, la enfermedad de Huntington o la acondroplasia (Bustamante- Aragonés et al., 2012). Estas primeras pruebas prenatales no invasivas se basaron predominantemente en la aplicación de varios enfoques de PCR para detectar o excluir mutaciones en el plasma materno. Con la llegada de la secuenciación de nueva generación y de la PCR digital, las aplicaciones se han expandido rápidamente para incluir un cribado altamente sensible para las aneuploidías, y concretamente, en la segunda década del presente siglo, algunos países de nuestro entorno introdujeron los paneles multigénicos para el diagnóstico de enfermedades monogénicas (Chitty et al., 2015).

El TPNI tiene una sensibilidad y especificidad mucho más altas que las tradicionales pruebas en suero del cribado combinado del primer trimestre de las trisomías 21, 18 y 13; sin embargo, las tasas de detección de estas trisomías son superiores al 99.9% a diferencia de las trisomías para el resto de cromosomas cuya tasa es aun sensiblemente menor (Guseh et al., 2020). El test prenatal no invasivo se trata una prueba de cribado, no confirmatoria, por lo que sus resultados deben ser interpretados con precaución, ya que pueden producir falsos negativos, falsos positivos o resultados no concluyentes (Samura, 2020).

El novedoso y conocido como “TPNI expandido” es el que, aplicando paneles de genes, tiene la capacidad de detectar tanto alteraciones subcromosómicas de >7 Mb, que incluyen las microdeleciones y otras (VNCs), como detectar algunas enfermedades monogénicas. Estos paneles expandidos de TPNI permiten, en concreto, la detección del riesgo en el ADN fetal circulante de todas las aneuploidías de los 23 cromosomas, de 38 síndromes de microdelección y hasta de 2038 variantes patogénicas y probablemente patogénicas (Christiaens et al., 2021). Actualmente estas pruebas están comercializadas.

Cuándo se intenta probar la existencia de una aneuploidía, se requiere confirmación del resultado anormal mediante el

análisis del material genético fetal obtenido mediante pruebas invasivas. Sin embargo, al realizar pruebas para detectar trastornos monogénicos, ya sea por antecedentes familiares o por hallazgos sospechosos en la ecografía, el análisis es dirigido y por lo tanto podría ser diagnóstico, eludiendo los pequeños riesgos documentados asociados a las pruebas invasivas. Se debe tener en cuenta que esta cuestión sigue en discusión (Hayward et al., 2018).

En el estudio de (Lo et al., 2010), en el que trataron un caso de β -talasemia, una hemoglobinopatía autosómica recesiva, sobre la que se aplicaron técnicas de secuenciación, se demostró que el genoma fetal está casi representado en su totalidad en el plasma materno, y con ello se podría construir un mapa genético de todo el genoma fetal. Esto fue el inicio de lo que luego sería la SGC en muestras obtenidas mediante pruebas no invasivas.

2.1 TPNI aplicado a fenotipos morfológicos

Algunas enfermedades son, a menudo, sospechadas cuando los embarazos tienen anomalías cardíacas, esqueléticas, u otros hallazgos ecográficos estructurales. Por ejemplo, los trastornos del espectro de Noonan son un grupo de enfermedades autosómicas dominantes que pueden tener características ecográficas prenatales superpuestas con las trisomías 21, 18 y 13, como el aumento de la translucencia nucal en la ecografía del primer trimestre. Los trastornos esqueléticos relacionados con el gen FGFR-3, como la acondroplasia o la displasia tanatofórica, son otro grupo de enfermedades que a menudo se sospechan cuando se ven acortados huesos como fémures y húmeros en el examen del segundo

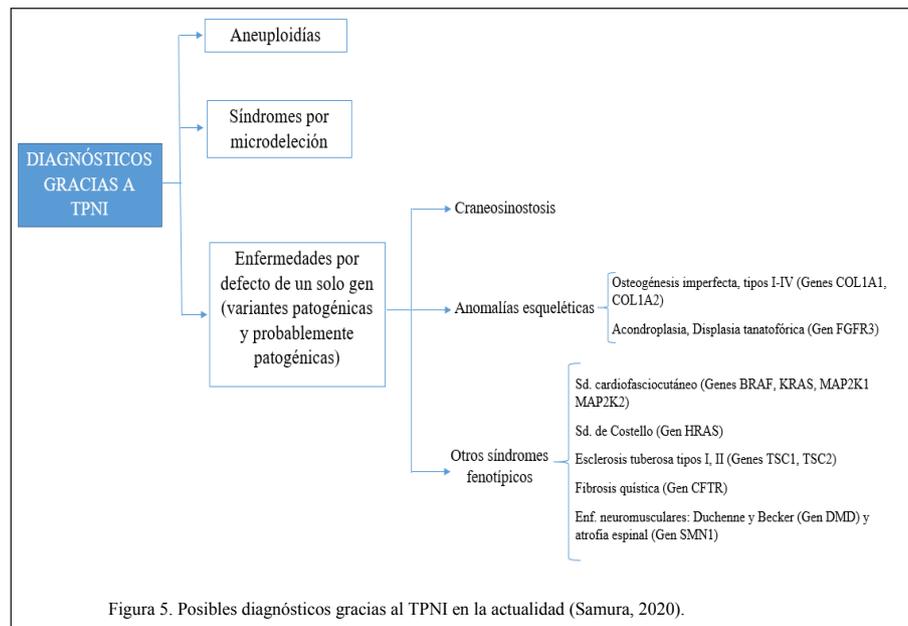


Figura 5. Posibles diagnósticos gracias al TPNI en la actualidad (Samura, 2020).

trimestre. Sin embargo, cuando no se llega a establecer un diagnóstico específico o solo están presentes hallazgos ecográficos no específicos (por ejemplo, aumento translucencia nucal con cribado de bajo riesgo o huesos largos acortados), los pacientes pueden optar por no someterse a un procedimiento invasivo y preferir los no invasivos. El enfoque TPNI presentado aquí proporciona valiosa información molecular sobre los riesgos fetales asociados con trastornos monogénicos dominantes frecuentes, por lo que ayuda a orientar al médico y la decisión de los padres para una mejor evaluación y manejo del embarazo (Zhang et al., 2019). Por tanto, el alcance actual de la secuenciación del genoma en el test prenatal no invasivo comprende una gran cantidad de enfermedades de las que se muestra una síntesis en la Figura 5.

DISCUSIÓN

Las guías actuales sobre práctica clínica recomiendan llevar a cabo análisis mediante cariotipo y microarrays cromosómicos como pruebas de primer nivel cuando se ha detectado una anomalía fetal mediante ecografía o en otras imágenes fetales (Normand et al., 2018). Sin embargo, estas estrategias citogenéticas y moleculares de estudio prenatal que se han utilizado hasta hoy día se ven limitadas por su capacidad de resolución (Figura 6). Usando estas técnicas en combinación solo se conseguiría identificar la etiología genética subyacente en sólo un 40% de los fetos dismórficos, dejando la mayoría de los casos sin diagnosticar (Best et al., 2018). De esta necesidad, surgió la conocida como secuenciación de nueva generación o SNG, ya que puede realizarse tanto después del diagnóstico prenatal invasivo como del no invasivo, teniendo en cuenta las limitaciones y riesgos de cada tipo de procedimiento.

Entre las limitaciones más importantes de estas técnicas de secuenciación masiva, principalmente SEC y SGC, a tener en cuenta, destacan:

- La secuenciación de exones no se puede utilizar para detectar inversiones, translocaciones, deleciones heterocigotas grandes o regiones poliméricas con

más de 8 bases repetidas, que se realizan por microarray.

- Dependiendo de la estrategia (panel, exoma) y del método utilizado, en ocasiones quedan zonas codificantes del genoma sin cubrir.
- La obtención de un gran número resultados inesperados o no solicitados por el paciente (como las VUS), requiere de la aplicación de los métodos generales para interpretación de las variantes aisladas y el análisis integral del contexto genómico y fisiológico específico de cada caso para conocer la evidencia científica sobre las posibles implicaciones.
- Con el rápido incremento en la cantidad de datos genómicos generados existe una gran dificultad en la interpretación de los resultados. El análisis de datos no sigue un modelo único y la combinación de distintas herramientas de software y bases de datos pueden dar lugar a resultados variables.

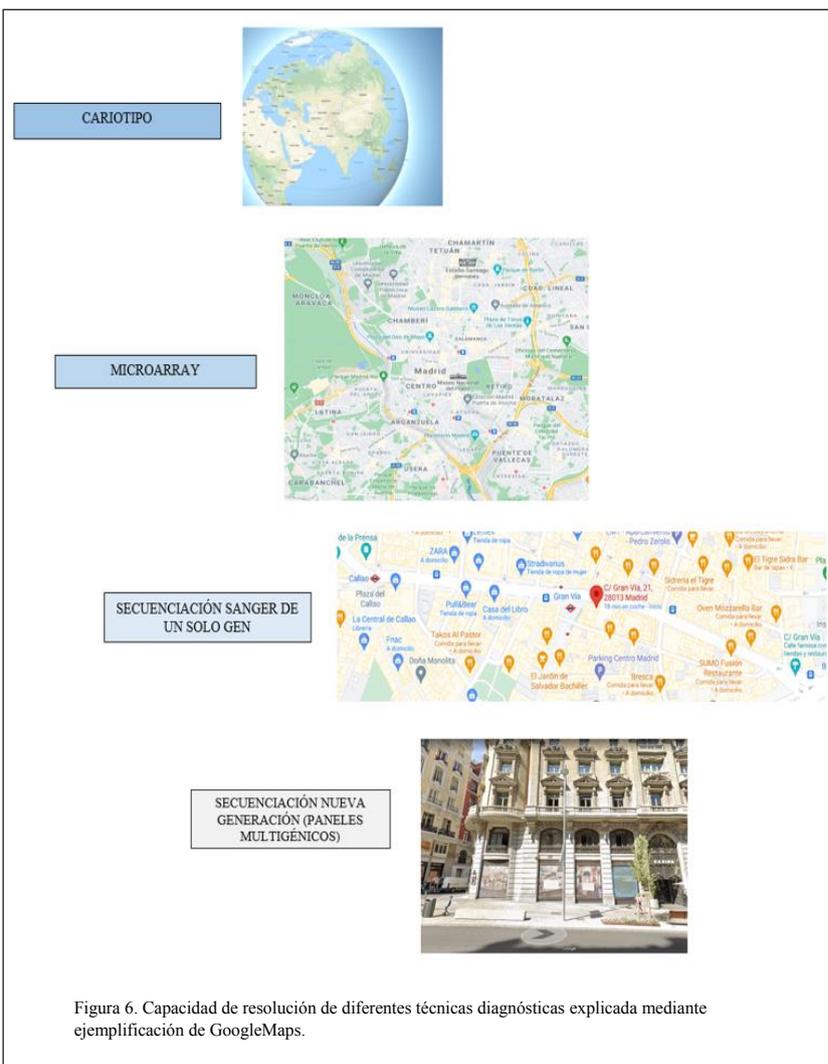


Figura 6. Capacidad de resolución de diferentes técnicas diagnósticas explicada mediante ejemplificación de GoogleMaps.

La bioinformática surge para dar respuesta a los problemas computacionales que aparecen con las plataformas de SNG. Esta disciplina aporta información importante para un análisis e interpretación eficiente de los datos. Sin embargo, se requiere todavía el empleo de potentes herramientas informáticas para proceder al alineamiento de las secuencias, y posteriormente generar una base de datos con las variantes obtenidas (Santamaría et al., 2017). Asimismo, se requiere del intercambio de información entre los laboratorios de genética y la bioinformática.

- Además de los desafíos generales de SEC/SGC, el largo tiempo de respuesta es especialmente problemático en el entorno prenatal. Las pruebas primarias con microarrays (7 días) o las pruebas de paneles multigénicos (2 días), se realizan generalmente antes de indicar SEC (semanas). Se prevé que la respuesta con SEC sea más rápida y rentable en el futuro (Jelin et al., 2018).

Ciertos órganos y sistemas tienen un mayor porcentaje de alteraciones monogénicas, como el sistema linfático, el esquelético, el cardíaco o multisistémico). La secuenciación del material genético fetal es capaz de detectar un mayor número de mutaciones que aún no ha sido posible relacionarlas con fenotipos conocidos (Petrovski et al., 2019).

La secuenciación del exoma ha demostrado proporcionar una valiosa opción diagnóstica en la evaluación genética posnatal porque no es específica de una enfermedad o de un gen y, además, no se requieren conocimientos previos sobre el potencial gen causal para un fenotipo observado. Por tanto, la SEC se ha ido incorporando progresivamente en atención clínica para poblaciones pediátricas y adultas. Como se ha visto, múltiples publicaciones muestran la utilidad clínica y diagnóstica de la SEC en el contexto posnatal; sin embargo, la integración de esta en el diagnóstico prenatal se ha visto más limitada y se requiere más investigación sobre su validez clínica para múltiples fenotipos fetales. A pesar de que el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (CAOG) actualmente no recomienda el uso rutinario de exomas fetales en el entorno prenatal, afirman que la SEC puede ser razonable en circunstancias seleccionadas, como fenotipos fetales recurrentes sin diagnóstico mediante las pruebas estándar. En este mismo estudio, quedó demostrado que la SEC puede ofrecer ventajas sustanciales para las familias y médicos, en términos de planificación reproductiva y toma de decisiones, estimación del riesgo de recurrencia y el manejo médico (Normand et al., 2018). Según la conclusión del artículo (Amor et al., 2020), sólo si

un hallazgo secundario tras SEC, para el que existan herramientas para su manejo terapéutico, se identifica en uno de los progenitores, sería necesario considerar el análisis para esa variante en el niño, con su correspondiente toma de decisiones teniendo en cuenta los deseos de los padres y la edad de inicio del trastorno.

El descubrimiento de variantes inciertas y hallazgos secundarios tras la secuenciación del exoma y del genoma genera una gran incertidumbre que marca el manejo perinatal y posnatal del feto en estudio; incluso, la respuesta de los progenitores a estos hallazgos podría ser la de terminación del embarazo (Lord et al., 2019). Por lo tanto, se debe ser muy cauteloso, y en el marco de un equipo multidisciplinar con genetistas, a la hora de indicar estas pruebas de secuenciación teniendo en cuenta sus posibles consecuencias.

La secuenciación diagnóstica en indicaciones fetales es más efectiva actualmente mediante análisis de tríos, donde las muestras fetales y de ambos progenitores son secuenciadas y analizadas juntas. El enfoque del trío beneficia actualmente la interpretación de los resultados y ayuda a la asignación de patogenicidad para la secuencia de la variante detectada. Si se realiza una secuenciación con un solo probando (feto), la validación de los hallazgos diagnósticos o potencialmente diagnósticos es mejor que incluya una determinación de la herencia a través de pruebas específicas de muestras de los padres biológicos. No se debe olvidar que este análisis puede aportar un resultado sobre una paternidad dudosa y puede tratarse de un problema no buscado (The International Society for Prenatal Diagnosis et al., 2018)

El primer éxito de TPNI para la detección de trastornos monogénicos fue la exclusión o identificación de variantes heredadas del padre y la identificación de variantes de novo. Así, en condiciones cuya causa es la herencia de una mutación paterna de naturaleza autosómica dominante, la presencia de este alelo mutado paterno confirma el diagnóstico definitivo en el feto. Por el contrario, su ausencia en condiciones autosómicas recesivas confirmaría un feto portador no afectado o normal. El diagnóstico de confirmación mediante TPNI de afecciones autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X requiere la determinación de la herencia del alelo materno. Esto es complicado debido a los altos niveles de circulación de alelos maternos y, por lo tanto, requiere una evaluación de las cantidades relativas que hay de alelos con la mutación y de alelos de tipo nativo (Hayward et al., 2018).

TPNI ya se utiliza de forma rutinaria en países de nuestro entorno mediante enfoques SNG en familias con alto riesgo de un trastorno genético, lo que permite que alrededor del 30% de todos los diagnósticos prenatales moleculares se podrían establecer con el enfoque no

invasivo. Además, se ha demostrado que es técnicamente factible secuenciar todo el genoma fetal utilizando ADN fetal libre circulante en plasma materno, aunque esto aún no se puede lograr de manera fiable, debido a que se ve desafiada por una cobertura incompleta. Esto puede resultar en altas tasas acumulativas de falsos positivos, que conducen a procedimientos diagnósticos innecesarios, y altas tasas de falsos negativos, que resultan en diagnósticos genéticos perdidos y una falsa seguridad para los proveedores de la técnica y los progenitores. Sin embargo, a medida que SEC y SGC se vuelvan más refinados y el coste disminuya, podrían proporcionar un diagnóstico más temprano, reducir la necesidad de pruebas invasivas con el riesgo asociado de aborto espontáneo y detectar trastornos mendelianos en familias a quienes de otra manera no se les habría ofrecido la prueba prenatal. La SGC fetal no invasiva también podría aumentar o reemplazar los enfoques actuales para la detección del recién nacido, facilitando el diagnóstico temprano de una gama más amplia de afecciones. Esto podría mejorar la atención prenatal, la gestión del embarazo y el parto y/o la intervención posnatal (Best et al., 2018). En resumen, SGC podría ser una alternativa al análisis combinado de microarrays cromosómicos y SEC en teoría (y proporcionar información adicional sobre variantes no codificantes); sin embargo, se espera que los microarrays cromosómicos junto con SEC se utilizarán hasta que exista una clara evidencia de que SGC sea superior (por ejemplo, cuando se pruebe que las variantes no codificantes puedan ser una causa importante de anomalías estructurales fetales) (Lord et al., 2019).

Aunque las nuevas tecnologías están cambiando la forma en que las muestras de diagnóstico prenatal son obtenidas y analizadas, el principio fundamental del consentimiento informado prevalece inamovible. Estas pautas incluyen la necesidad de un asesoramiento previo y posterior a la prueba por un profesional de la salud apropiado para asegurarse de que la mujer (y su pareja, si procede) pueda acceder a la información requerida para permitirle hacer una decisión lo más autónoma y basada en la evidencia posible (Skirton et al., 2014). A esto se le suma que, en un estudio donde se formaron grupos focalizados con personas involucradas en el diagnóstico prenatal para determinar sus opiniones en lo relativo a la secuenciación del exoma completo en fetos con anomalías estructurales, se llegó a la conclusión de que los padres no expresaban el deseo de conocer todos y cada uno de los hallazgos genéticos que se obtenían, sino más bien, preferían recibir información sobre la que se pudiese actuar; lo que les permitiese hacer un balance sobre los posibles beneficios y daños o consecuencias de conocer los resultados genéticos de

sus hijos. Una barrera importante para la integración de SEC y SGC en la atención clínica implica el manejo de hallazgos incidentales. El problema se agrava por el tiempo biológico que enmarca el embarazo. Todo esto crea una sensación de angustia y presión sobre el tiempo (Quinlan-Jones et al., 2016).

Finalmente, se destaca la importancia de compartir grandes cantidades de datos clínicos y genómicos cuidadosamente seleccionados entre los múltiples laboratorios internacionales, para abordar los desafíos de incorporar SEC y SGC en el diagnóstico prenatal.

CONCLUSIÓN

Las técnicas de secuenciación genética relacionadas con el diagnóstico prenatal evolucionan y se desarrollan continuamente a lo largo de los años. La SEC o SGC son técnicas muy novedosas incluidas en la SNG que mejoran la detección de variantes clínicamente importantes; sin embargo, se necesita aún más estudio e investigación sobre ellas para llegar a una práctica más habitual en la clínica, debido a las limitaciones que plantean, como la detección de variantes de significado incierto, hallazgos secundarios e incidentales; y la necesidad imperiosa de crear softwares y bases de datos mejorados que puedan almacenar y relacionar la gran cantidad de información que generan estas técnicas, trabajo que corresponde a la bioinformática. Otro tema a destacar, son los paneles multigénicos que, tras esta revisión, es la opción más factible y el primer acercamiento cuando se detectan anomalías en un feto y ese fenotipo puede explicarse por un genotipo determinado, ya que los genes causantes son conocidos y podrían estar incluidos en estos paneles.

Como último punto a destacar, se encuentra el tema de las implicaciones éticas y legales de estos procedimientos. El buen consejo genético pre y posnatal a los progenitores en un lenguaje comprensible para ellos y el adecuado consentimiento informado son herramientas necesarias para que puedan alcanzar la mejor decisión posible, autónoma y basada en la evidencia, que afectará tanto a su hijo como a ellos mismos. Sobre esta cuestión hay actualmente muchos frentes abiertos.

ABREVIATURAS

- CAB: cromosomas artificiales bacterianos
- CAGG: Colegio Americano de Genética médica y Genómica
- CAOG: Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología
- FISH: del inglés fluorescent in situ hybridization (hibridación fluorescente in situ)
- HGC: hibridación genómica comparada
- MAC: microarray cromosómico

PCR: del inglés polymerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa)

QF-PCR: del inglés quantitative fluorescent-polymerase chain reaction (reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente)

SEC: secuenciación del exoma completo (del inglés, whole-exome sequencing, WES) SGC: secuenciación del genoma completo (del inglés, whole-genome sequencing, WGS)

SNG: secuenciación de nueva generación (del inglés, next generation sequencing, NGS) SNP: del inglés single nucleotide polymorphism (polimorfismo de nucleótido único) STR: del inglés short tandem repeats (repeticiones cortas en tándem)

TPNI: test prenatal no invasivo

VNCs: variante del número de copias

VUS: del inglés variants of unknown significance (variantes de significado incierto)

BIBLIOGRAFÍA

- Adiego B, Antolín E, Arenas J, Carreras E, Comas C, Delgado JL, et al. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. *Progresos Obstet y Ginecol. Rev oficial SEGO*. 2018;61(6):605–29.
- Amor DJ, Chitty LS, Van den Veyver IB. Current controversies in prenatal diagnosis 2: The 59 genes ACMG recommends reporting as secondary findings when sequencing postnatally should be reported when detected on fetal (and parental) sequencing. *Prenat Diagn*. 2020;40(12):1508-14.
- Best S, Wou K, Vora N, Van der Veyver IB, Wapner R, Chitty LS. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing: Promises and pitfalls of prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn*. 2018;38(1):10-9.
- Borrell A, Sabrià J, Badenas C, Rodríguez-Revenge L, Soler A. Estudios genéticos en muestras fetales. *Protoc Med Matern. Hosp. Clínic/ Hosp. Sant Joan de Déu/ Universitat de Barcelona*. 2019;1-15.
- Bustamante-Aragonés A, Rodríguez de Alba M, Gonzalez-Gonzalez C, Trujillo-Tiebas MJ, Diego-Alvarez D, Vallespin E, et al. Foetal sex determination in maternal blood from the seventh week of gestation and its role in diagnosing haemophilia in the foetuses of female carriers. *Haemophilia*. 2008;14(3):593–8.
- Bustamante-Aragonés A, Rodríguez de Alba M, Perlado S, Trujillo-Tiebas MJ, Plaza JP, Díaz-Recasens J, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of single-gene disorders from maternal blood. *Gene*. 2012;504(1):144-9.
- Carrasco Salas P, Gómez González C, Prior de Castro C, Cuesta Peredo A, Santamaría González M, Granell Escobar R, et al. Estudios genéticos en diagnóstico prenatal. Recomendación (2018). *Rev lab clín*. 2019;12(1):27-37.
- Chitty LS, Lo YMD. Noninvasive prenatal screening for genetic diseases using massively parallel sequencing of maternal plasma DNA. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(9):a023085.
- Christiaens L, Chitty LS, Langlois S. Current controversies in prenatal diagnosis: Expanded NIPT that includes conditions other than trisomies 13, 18, and 21 should be offered. *Prenat Diagn*. 2021;1–8.
- Evans MI, Wapner RJ, Berkowitz RL. Noninvasive prenatal screening or advanced diagnostic testing: caveat emptor. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):298–305.
- Genomics England PanelApp [Internet]. *Genomicsengland.co.uk*. [citado el 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://panelapp.genomicsengland.co.uk/>
- Gersen SL. The principles of clinical cytogenetics. Gersen SL, editor. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: Humana Press; 2010.
- Guseh SH. Noninvasive prenatal testing: from aneuploidy to single genes. *Hum Genet*. 2020;139(9):1141-8.
- Hayward J, Chitty LS. Beyond screening for chromosomal abnormalities: Advances in non-invasive diagnosis of single gene disorders and fetal exome sequencing. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(2):94-101.
- Jelin AC, Vora N. Whole exome sequencing: Applications in prenatal genetics. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(1):69-81.
- Lo YMD, Chan KCA, Sun H, Chen EZ, Jiang P, Lun FMF, et al. Maternal plasma DNA sequencing reveals the genome-wide genetic and mutational profile of the fetus. *Sci Transl Med*. 2010;2(61):61ra91.
- Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet*. 2019;393(10173):747-57.
- Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC, ACMG Professional Practice and Guidelines Committee. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet*

- Med. 2020;22(4):675-80.
20. Normand EA, Braxton A, Nassef S, Ward PA, Vetrini F, He W, et al. Clinical exome sequencing for fetuses with ultrasound abnormalities and a suspected Mendelian disorder. *Genome Med.* 2018;10(1):74.
 21. Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, Stosic M, Wou K, Bier L, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet.* 2019;393(10173):758-67.
 22. Quinlan-Jones E, Kilby MD, Greenfield S, Parker M, McMullan D, Hurlles ME, et al. Prenatal whole exome sequencing: the views of clinicians, scientists, genetic counsellors and patient representatives: Views on prenatal whole exome sequencing. *Prenat Diagn.* 2016;36(10):935-41.
 23. Rodríguez de Alba M, Bustamante-Aragón A, Perlado S, Trujillo-Tiebas MJ, Díaz-Recasens J, Plaza-Arranz J, et al. Diagnóstico prenatal no invasivo: presente y futuro de mano de las nuevas tecnologías. *Diagn prenatal.* 2012;23(2):67-75.
 24. Rodríguez-Santiago B, Armengol L. Tecnologías de secuenciación de nueva generación en diagnóstico genético pre- y postnatal. *Diagn prenatal.* 2012;23(2):56-66.
 25. Samura O. Update on noninvasive prenatal testing: A review based on current worldwide research. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(8):1246-54.
 26. Santamaría González M, Lezana Rosales JM. Aplicaciones clínicas de las técnicas actuales de biología molecular. Técnicas de secuenciación masiva (NGS). Ed. *Cont. Lab. Clin* 2017; 37: 33 - 40
 27. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty L. Erratum: Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice. *Eur J Hum Genet.* 2014;22(5):714-714.
 28. The International Society for Prenatal Diagnosis, The Society for Maternal and Fetal Medicine, The Perinatal Quality Foundation. Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the use of genome-wide sequencing for fetal diagnosis: Genomewide sequencing for fetal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2018;38(1):6-9.
 29. Zhang J, Li J, Saucier JB, Feng Y, Jiang Y, Sinson J, et al. Non-invasive prenatal sequencing for multiple Mendelian monogenic disorders using circulating cell-free fetal DNA. *Nat Med.* 2019;25(3):439-47.

▼ Intrarosa®

6,5mg Óvulos PRASTERONA

INNOVACIÓN
ATROFIA VAGINAL

Primer y único tratamiento local que genera intracelularmente Estrógenos y Andrógenos ⁽¹⁻⁷⁾

Mejora la sintomatología ^(8, 9, 10)

No causa elevación de estrógenos por encima de los niveles normales postmenopáusicos ⁽¹¹⁾



Mejora la función sexual en mujeres postmenopáusicas con atrofia vulvovaginal ⁽¹²⁾

Rapidez de acción: cambio beneficioso altamente significativo a las **2 semanas** ⁽¹³⁾



LACER, S.A. - BOTERS, 5
08290 CERDANYOLA DEL VALLÈS
BARCELONA - SPAIN
www.lacer.es

Lacer

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

Caso Clínico

Cáncer de mama y gestación. A propósito de un caso

Breast cancer and pregnancy. About a case

Santidrián Manzanedo P, Macías Alonso MJ, Viteri Estévez JM, Solé Mayoral A, Méndez Guevara DC

RESUMEN

El cáncer de mama asociado a la gestación se define como el cáncer de mama diagnosticado durante la gestación o en los 12 meses tras el parto. La incidencia del cáncer de mama asociado a la gestación es entre el 0,7 y el 3,9%. El pronóstico no es significativamente diferente del cáncer de mama no asociado a ella, excepto en los casos en los que el retraso en el diagnóstico se asocia con estadios más avanzados.

En estadios tempranos, la cirugía del cáncer se recomienda como tratamiento primario; la RT está contraindicada durante la gestación y la QT, si fuera necesaria, puede aplicarse con seguridad después del primer trimestre.

En este artículo vamos a revisar lo publicado sobre el cáncer de mama asociado a la gestación, y a presentar un caso clínico.

ABSTRACT

Breast cancer associated to pregnancy is defined as breast cancer diagnosed during pregnancy or during the 12 months postpartum. The incidence of breast cancer associated to pregnancy is between 0.7 and 3.9%. The prognosis is not different from non pregnancy associated

breast cancer, except in cases where a delay in diagnosis is associated with more advanced disease.

In early stages, cancer surgery is recommended as the primary treatment; radiotherapy is contraindicated during pregnancy and chemotherapy, if considered necessary, may be given after the first trimester.

This article reviews the literature of breast cancer associated to pregnancy and to present a clinical case.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama asociado a la gestación es el que se diagnostica durante la evolución de ella o hasta 12 meses tras el parto o aborto.

Es un hallazgo infrecuente (0,7 – 3,9% del total de cánceres de mama) con una incidencia de 1/3000 hasta 1/10000 partos. La edad promedio es de 35 años (1). Cada vez más mujeres postponen la maternidad a la cuarta y quinta décadas de la vida, se estima que esta incidencia aumentará aún más. (2,3)

CASO CLÍNICO

Primigesta de 40 años, gestante de 6 sg. Gestación espontánea. GS: 0+. No fumadora.

IQx: quistectomía OI + salpinguectomía izquierda.

AF: dos tías y dos primas con Ca de mama, BRCA en primas no mutado.

MC: Nódulo en mama izquierda.

Exploración: nódulo de 15 mm en UCS de mama izquierda, sólido, contornos bien definidos. No cambios cutáneos. No adenopatías palpables. No telorrea.

Pruebas complementarias:

- Ecografía de mama: En UCS se identifica nódulo sólido, de contornos definidos de 2,8 cm. Ecoestructura heterogénea y refuerzo posterior. En

CORRESPONDENCIA:

Santidrián Manzanedo P

axila adenopatías de aspecto reactivo. Categoría: BIRADS 4 mama izquierda. BIRADS 1 mama derecha.

- BAG ecoguiada de nódulo en mama izquierda: proliferación neoplásica de carácter bifásico con carcinoma ductal infiltrante y áreas de carcinoma mucinoso, grado histológico I.

RE: positivos.

RP: positivos.

Ki67: 20%

P53: negativa

CK19: positiva. E-cadherina: positiva. Herceptest: negativo.

Se solicita RMN preferente y Mx con protección abdominal. Se presenta el caso en comité de mama multidisciplinar.

La paciente no se plantea ILE.

Se explican las opciones a la paciente, cirugía conservadora vs mastectomía (la quimioterapia se decidirá con resultado de PAM50 y de cirugía).

Se decide realizar mastectomía izquierda + BSGC axila izquierda estando gestante de 13 semanas.

AP: CDI, G2, en cuadrante superior externo de 1,7 cm x 1,5 cm (T1c) con áreas de patrón mucinoso que ocupan menos del 50% del tumor. Bordes de resección libres. Ausencia de permeación vascular ni perineural. Areola y pezón sin alteraciones.

Biopsia intraoperatoria de Ganglio Centinela (OSNA): sin evidencia de infiltración neoplásica.

Diagnóstico oncológico final: Carcinoma mixto ductal y mucinoso infiltrante. Estadío: pT1c pN0 Mx. RE+RP+Her- ki 20%. Test genómico PROSIGNA PAM 50 = ROR: 62 Riesgo: 16% probabilidad de metástasis a los 10 años. Subtipo LUMINAL B.

Se administra QT adyuvante gestante de 23 semanas:

- Esquema: CICLOFOSFAMIDA 600MG/M2 día 1 + ADRIAMICINA 60 MG/M2 día 1.

Se realizan 3 ciclos de quimioterapia que se suspende por neutropenia afebril prolongada de cara a la finalización de la gestación.

Se programa inducción del parto en la semana 38 de gestación por indicación oncológica, finalmente se realiza cesárea por fracaso de inducción.

Tras finalizar el embarazo se reintroduce 4o ciclo de quimioterapia. Posteriormente tratamiento con Tamoxifeno y análogo LhRH. Actualmente tras un año, la paciente se encuentra en seguimiento y sin evidencia de enfermedad maligna.

DISCUSIÓN

DIAGNÓSTICO

El retraso en el diagnóstico en el cáncer de mama asociado a la gestación oscila entre 5-7 meses (3) ello conlleva una demora en el tratamiento y condiciona un peor pronóstico. Los cambios fisiológicos que ocurren en la mama gestante ocultan las masas mamarias (4). Ante la mínima sospecha clínica se debe proceder al estudio de la mama gestante. Contamos con las siguientes pruebas diagnósticas:

- Mamografía. La efectividad en estos casos es discutida, con tasas de falso negativos entre el 22-75%, por aumento del contenido hídrico de la mama, aumento de la vascularización e hipertrofia glandular (2,5).
- Ecografía mamaria y PAAF. Debido a su inocuidad y sensibilidad diagnóstica, son las exploraciones de elección ante un nódulo dudoso (5).
- Biopsia. un nódulo mamario clínicamente sospechoso en una mujer gestante se debe biopsiar para obtener un resultado definitivo.

ESTADIFICACIÓN

Se utiliza el sistema TNM para estudiar la enfermedad, planificar el tratamiento y establecer el pronóstico. Se debe descartar la presencia de metástasis (4,7).

La ecografía abdominal para evaluar metástasis es segura y preferible al TAC, que debe diferirse hasta el puerperio. La resonancia magnética (RM) puede utilizarse durante la gestación (6). Para realizar un rastreo óseo, es preferible usar tecnecio frente al selenio, ya que no atraviesa la barrera placentaria.

TRATAMIENTO

Debe seguir los mismos principios que en la no embarazada y se debe enfocar con fines curativos, considerar las repercusiones que el tratamiento puede tener en el feto y requiere la colaboración multidisciplinar de ginecólogos, oncólogos, neonatólogos (8,12).

- Cirugía. En el primer o segundo trimestre debe realizarse mastectomía con disección axilar (2), en tercer trimestre puede pensarse en cirugía conservadora, postponiéndose la RT hasta después del parto. La BSGC (biopsia selectiva del ganglio centinela) no está contraindicada en el embarazo. Se recomienda utilizar la dosis mínima del trazador y el mismo día de la cirugía (18,19, 20).
- Radioterapia. Contraindicada durante el embarazo por efectos teratógenos, retraso de crecimiento y alteraciones sistémicas. Si es imprescindible en

el primer trimestre, se propondrá la interrupción voluntaria del embarazo (IVE). En etapas posteriores se deberá demorar hasta después del parto o cesárea (3,9,10).

- Quimioterapia. Desaconsejada en primer trimestre, salvo que se opte por una IVE. Puede utilizarse en segundo y tercer trimestre con mínimas complicaciones maternas y fetales. Deben evitarse los taxanos y metotrexato, y pueden utilizarse agentes alquilantes y antibióticos antitumorales, con contraindicación de la lactancia (10,13,15,16). La quimioterapia con derivados de la antraciclina (doxorubicina y ciclofosfamida, o fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida [FAC]) parece inocua durante el segundo y tercer trimestre de gestación (12,13).
- Hormonoterapia. Los tumores asociados al embarazo son generalmente receptores negativos, no responden al tratamiento hormonal. No existen suficientes estudios sobre el uso de tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas en gestantes, aunque sí está descrito el posible efecto teratógeno del tamoxifeno en el feto (16). El empleo de Ab monoclonales como el Trastuzumab está contraindicado durante toda la gestación (21).

PRONÓSTICO

El cáncer de mama asociado al embarazo no implica por sí solo un peor pronóstico (3,4), pero la realidad muestra una supervivencia menor en estas mujeres. Se explica por: retraso en el diagnóstico, inmunosupresión gestacional, entorno hormonal, aumento de la permeabilidad linfática que facilita la extensión.

En cuanto al pronóstico fetal, se puede afirmar con prudencia, que la exposición intrauterina a la QT parece no afectar al desarrollo normal a largo plazo de los niños expuestos (15,17).

No existe contraindicación para que estas mujeres se embaracen después de un período mínimo de 2 años desde el tratamiento y tras descartarse recidiva de la enfermedad (7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Reedw, Hannisdal E, Skoviund E, et al. Pregnancy and breast cancer: a population based study. *Virchows Arch j*. 2003;443:44-50.
2. Woo JC, Yu T, Hurd TC. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg*. 2003;138:91-8.
3. Puckrige PJ, Saunders CM, Ives AD. Breast cancer and pregnancy: a diagnostic and management dilemma. *ANZ J SUrg*. 2003;73:500-3.
4. Petrek J, Dukoff R, Rogatko A. Prognosis of pregnancy associated breast cancer. *Cancer*. 1991;67:869-72.
5. Liberman L, Giess C, Dershow DD, et al. Imaging of pregnancy associated breast cancer. *Radiology*. 1994;191:245-8.
6. Kopans D. La mama en imagen. Ed. Esp. Madrid: Marban; 1996.
7. Cunningham F, MacDonald P, Gant N, Willian Obstetrics. 19th ed. Connecticut: Appleton & Lange; 1993. P. 1245-8.
8. Oduncu FS, Kimmig R, Hepp H. Cancer in pregnancy: maternal-fetal conflict. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003;129:133-46.
9. Mignot L. cáncer of the breast and pregnancy: the point of view of the breast cancer specialist. *Bull Cancer*. 2002; 89:772-8.
10. Cammisuli F, Catania V, Santucio A. Breast carcinoma in pregnancy: a clinical case. *Ann Ital Chir*. 2002; 73:317-21.
11. Pautier P, Lhomme C, Morice P. Cancer and pregnancy: the point of view of the chemotherapy oncologist. *Bull Cancer*. 2002; 89 : 779-85.
12. Wobbes MH, De Groot MR, Brons JT, et al. Pregnancy and chemotherapy, an apparent contradiction. *Ned Tjidschr Geneeskd*. 2004;148:349-52.
13. Giacalone P, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Cancer*. 1999;86:2266-72.
14. Lombardía J, Fernández M. Cáncer y embarazo. *Ginecología y Obstetricia*. Tedec Meiji Farma; 2003.
15. Politi PM. Drogas en embarazo. <http://www.cancerteam.com.ar/polio15.html>.
16. Calderay M, Rubio D, LLópez MJ, et al. Cáncer de mama y embarazo. *Prog Obstet Ginecol*. 2003;46:96-100.
17. Koren G, Pastuak a, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-37.
18. Bernet L, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Esp Patol*. 2014.

19. Gentilini O, Cremonesi M, Trifiro G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2004;15:1348-51.
20. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, et al.: Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 21 (8): 2506-11, 2014.
21. Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, et al.: Trastuzumab administration during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 137 (2): 349-57, 2013.



Disfruta de un renting completo y flexible
con tu seguro de coche.



Desde hoy, nuestros profesionales sanitarios tendrán la oportunidad de disfrutar,
con su seguro de coche, de un producto innovador de renting.

Infórmate | 900 82 20 82
en: | www.amaseguros.com

Servicio prestado por ALD Automotive



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 (Leganés) Avda. Doctor Martín-Veguè Jaudanes,16 Tel. 911 75 03 33 leganes@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 900 82 20 82 / 913 43 47 00

Síguenos en

y en nuestra APP



Caso Clínico

Fascitis necrotizante en paciente con antecedente de cirugía antiincontinencia

Necrotizing fasciitis in a patient with a history of anti-incontinence surgery

Sanchez Diez D

Servicio Ginecología y Obstetricia. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Las disfunciones del suelo pélvico cada vez se objetivan más en la práctica clínica habitual. Este aumento conlleva a la realización de procedimientos quirúrgicos que van desarrollándose y evolucionando con nuevas técnicas. El desarrollo de nuevas técnicas puede traer consigo la aparición de complicaciones postquirúrgicas.

Palabras clave: Suelo pélvico, incontinencia, fascitis necrotizante, TOT

ABSTRACT

Pelvic floor dysfunctions are increasingly objectified in routine clinical practice. This increase leads to the performance of surgical procedures that are developing and evolving with new techniques. The development of new techniques can bring about the appearance of post-surgical complications.

Keywords: Pelvic floor, incontinence, necrotizing fasciitis, TOT

CORRESPONDENCIA:

David Sanchez Diez

Servicio Ginecología y Obstetricia.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
sanchez.diez.d@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las disfunciones del suelo pélvico se están convirtiendo en un problema muy extenso, aunque oculto en muchas ocasiones en nuestro medio por las complicaciones sociales, en la calidad de vida y otros aspectos personales de las mujeres. Si bien es cierto, la incontinencia es la patología de mayor prevalencia no pudiendo dejar de lado las disfunciones que conllevan el prolapso genital y los síndromes miofasciales causantes de dolor pélvico en las pacientes.¹ La incontinencia de orina se clasifica en incontinencia de esfuerzo, incontinencia de urgencia y/o mixta.

La incontinencia de esfuerzo es probablemente la más conocida de estas disfunciones. Es una patología muy prevalente en la mujer (40%) entre los 50-54 años y a partir de los 75 años un 30%. Cabe destacar que en múltiples estudios a partir de los 75 años comienza a evidenciarse nuevo repunte con prevalencias que alcanzan hasta un 50%.¹ Se trata de una patología que resulta incapacitante en muchas ocasiones para las pacientes, llegando incluso a alterar la vida cotidiana de las mismas.^{4,5,6}

Durante los últimos años las técnicas de cirugía antiincontinencia han evolucionado hacia técnicas de cirugía mínimamente invasiva, muy eficaces y fácil ejecución, permitiendo abordar situaciones de antiincontinencia con estancias hospitalarias que se reducen en comparación con la realización de técnicas algo menos modernas.⁶ El desarrollo de estas nuevas técnicas ha conllevado la apertura a un nuevo mundo de complicaciones con presentaciones hasta el momento desconocidas que ya van abriéndose paso en la evidencia científica.^{3,4,5}

Existen dos técnicas para en la cirugía antiincontinencia con malla: colocación de malla transobturadora (TOT) y retropúbica (TVT) en ambos casos libres de tensión. Ambas técnicas presentan ventajas e inconvenientes e indicaciones concretas para las que debe aplicarse.^{2,3}

La colocación de malla TOT está dando paso al desarrollo tecnológico de mallas suburetrales de incisión única conocidas como MiniSling que desarrollan un nuevo campo en la cirugía de antiincontinencia de mínima invasión. Así mismo se están incrementando

los esfuerzos en desarrollo de mallas ajustables para la cirugía antiincontinencia dado que se ha evidenciado que las distancias en la pelvis de diferentes mujeres no son las mismas.^{5,7}

La colocación de una malla en posición TOT disminuye el riesgo de lesiones vesicales, digestivas y vasculares.^{2,3} Tradicionalmente la colocación de malla TVT ha estado asociada a un aumento mayor de lesiones vesicales y vasculares debido al trayecto que recorren las guías de la malla por el espacio de Rethius.^{6,7} Así mismo la colocación

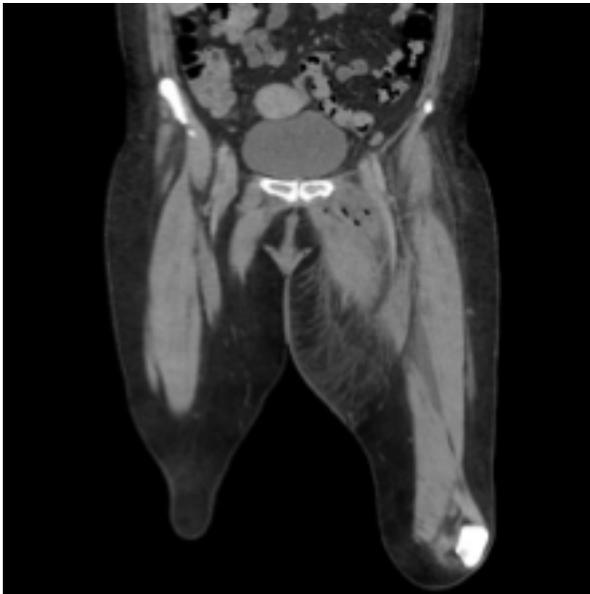


Imagen 1



Imagen 2



Imagen 3



Imagen 4



Imagen 5

de malla TVT conlleva la necesidad de realización de cistoscopia posterior que incrementa en pequeña cuantía el tiempo quirúrgico y los costes económicos de la cirugía.⁶

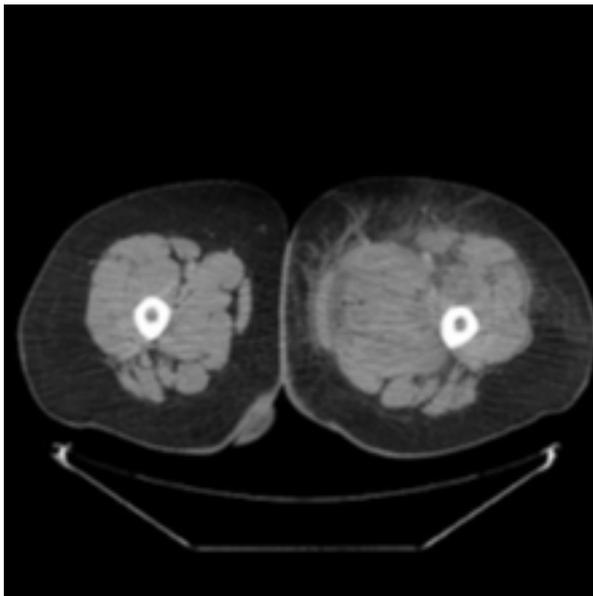


Imagen 6

La aparición de mallas suburetrales de incisión única ha evidenciado en algunos estudios reducción de tiempos quirúrgicos, costes de la cirugía y las estancias hospitalarias. Así mismo con la mejora incorporada

de la posibilidad de ajustar la malla en el mismo acto quirúrgico previo llenado vesical ha reducido las tasas de reintervención posterior por laxitud en la colocación de la malla.

Las infecciones tras las cirugías con colocación de malla antiincontinencia son raras y se han descrito en ambas técnicas.⁴ Para la colocación de malla TOT es necesario la realización de una pequeña incisión en la mucosa vaginal suburetral. Tras la incisión se procede a la colocación de una cinta a modo de sling debajo de la uretra. Las guías o trocares empleados para la colocación de la malla se colocan a través de pequeñas incisiones realizadas en ambos lados de la parte superior interna del muslo a la altura del clítoris permitiendo que los trocares pasen a través de la membrana obturatriz y expongan las puntas a través del orificio vaginal realizado previamente.

La abscesificación del compartimento muscular de miembros inferiores es una complicación secundaria a la tunelización para llegar al agujero obturador o a la erosión de la mucosa vaginal. La infección de la cinta así como la extensión de la infección rara vez se ha descrito tras varios meses después de la colocación de la misma.^{5,9,10}

El sistema de registro austriaco declaró 7 abscesos de 2543 cirugías con 11 cintas diferentes colocadas y

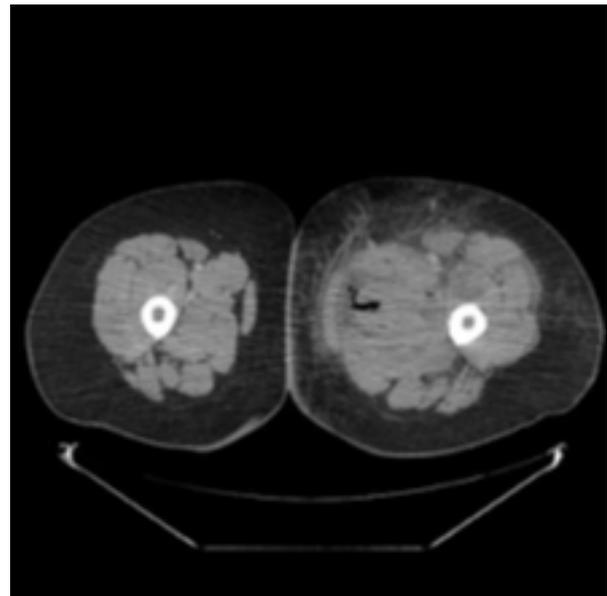


Imagen 7

ninguno de ellos con colocación de TOT.⁶ El registro noruego informó de 4 situaciones de infección después de la intervención con colocación de malla TOT en

una muestra con 731 pacientes no siendo ninguna de estas grave.⁷ Así mismo el registro francés tampoco evidencio mayor tasa de infecciones en un estudio con 900 pacientes intervenidas.^{8,10} Las fascitis necrotizantes son complicaciones poco frecuentes pero sin embargo mortales. En muchas ocasiones requieren de desbridamientos extensos, antibioterapia de amplio espectro, colostomías, nefrostomías así como terapias con oxígeno en cámaras hiperbáricas.^{9,10,11} Es importante hacer referencia en el manejo multidisciplinar de estos cuadros clínicos debido a la rápida progresión que experimentan estos pacientes debido a la toxicidad de la infección, así como a provocar cuadros de insuficiencia cardiaca y fallos multiorgánicos fulminantes.¹²

La base del tratamiento radica en la rápida actuación de cirugías de desbridamiento de tejidos necróticos que ahorran tiempo y mejoran la actuación de la antibioterapia. Las terapias con oxígeno en cámaras hiperbáricas mejora la supervivencia de los tejidos no extirpados, reduce respuestas inflamatorias locales, mejora la capacidad oxidativa de los glóbulos blancos frente a la infección bacteriana, favorece el estrés oxidativo de las bacterias y por tanto mejora la curación de dichas infecciones tan agresivas.¹²

Cabe destacar que generalmente las infecciones sobre tejidos blandos acontecidas tras cirugías antiincontinencia suelen aparecer a los pocos días de la intervención. Las infecciones a largo plazo presentan una frecuencia menor y son más raras de ver en la práctica clínica habitual.

Se presenta el caso de una fascitis necrotizante en paciente con antecedente de cirugía antiincontinencia con TOT.

CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años con antecedente de cirugía antiincontinencia con colocación de malla TOT dos años antes. La paciente presentaba incontinencia de orina de esfuerzo desde hacía 10 años. Se trataba de una mujer terci para cuyos hijos habían pesado entre los 3800gr y los 4400gr, siendo el primer parto instrumental con fórceps. La paciente no recuerda haber realizado ejercicios del suelo pélvico tras los partos, ni haber consultado a unidades de suelo pélvico para valoración tras los partos. En 2014, acude a consulta de unidad de suelo pélvico presentando incontinencia urinaria de esfuerzo evidente con la tos y el decúbito, test de Boney muy positivo, con un test de Oxford 2/5. Se evidencia un cistocele grado I, no rectocele, ni prolapso apical. Se le explica el procedimiento de cirugía antiincontinencia y la paciente acepta la cirugía previa valoración por el servicio de rehabilitación donde continúa en seguimiento actualmente. Se realiza cirugía

antiincontinencia con colocación de malla TOT que cursa sin incidencias en 2015. Tras la cirugía la paciente se encuentra en seguimiento postoperatorio manteniéndose seca y con clara mejoría de su cuadro de incontinencia.

En 2016 acude a urgencias por malestar general, nauseas asociando algún vómito, fiebre de 39°C y dolor lumbar que se irradia a glúteo y muslo izquierdo que aumenta en bipedestación. La paciente no había referido molestias durante las revisiones en consulta de la unidad de suelo pélvico ginecológica aunque si refiere haber percibido el aumento del perímetro del muslo izquierdo en los últimos 6 meses. La exploración evidencia leucorrea purulenta a través de cérvix, dolor en fosa iliaca izquierda y a la movilización cervical. El tacto vaginal detecta una nodulación de consistencia más o menos elástica en Douglas de unos 3 cm. Se despertaba dolor a la percusión del nervio pudendo izquierdo y se demostraba contractura muscular del musculo elevador del ano del área izquierda de la pelvis.

Se realiza ecografía ginecológica que informa de la presencia de imagen quística de 53 mm en zona anexial derecha que se extiende a Douglas e incluso se elonga hasta zona anexial izquierda compatible con absceso tuboovárico, por lo que ingresa para tratamiento intravenoso. Útero en anteversoflexión de contornos regulares cuya cavidad es regular y lineal.

Se solicitan urocultivo con resultado negativo, hemocultivos positivos para *Streptococo meyeri*. Los cultivos de exudado vaginal se informan como presencia de bacilos gran negativos en primer momento.

Se comienza con antibioterapia de amplio espectro. Tras 4 días con Durante el ingreso se objetiva empeoramiento clínico, fiebre de 39° a pesar de antibioterapia con aumento de la leucocitosis en la analítica de sangre. Se solicita interconsulta con medicina interna decidiendo cambio de antibioterapia a imipenem y metronidazol tras comentar caso con microbiología.

A pesar de la modificación de la antibioterapia la paciente continúa con empeoramiento clínico marcado comenzando con leve disnea. Se realiza nueva exploración física que demuestra signos de celulitis en cara interna de muslo izquierdo por lo que se realiza resonancia magnética nuclear (RMN) y Tomografía axial computerizada (TAC).

Los radiólogos informan de absceso tabicado, con gas que se extiende por el músculo obturador interno izquierdo, afectando a la región pararrectal izquierda y el músculo elevador del ano izquierdo, penetrando a través del agujero obturador. Afectando toda la zona del musculo gracilis y conducto obturador. Describen compresión de

nervio pudiendo por absceso que se extiende hacia fosa obturatriz superándola. Dicha colección se extiende hasta el compartimento de la musculatura aductora de la pierna y tercio medio de la cara medial del muslo afectando incluso musculo cuádriceps. Ambas colecciones miden 20cm, compatible con fascitis y miositis sin afectación ósea en ese momento. No signos de osteomielitis. (imágenes de la 1-9)

Se solicita valoración a Servicio de Traumatología y de Urología. Se plantea un abordaje multidisciplinar para cirugía de desbridamiento.

El servicio de Ginecología realiza en primer tiempo cirugía de drenaje transvaginal de material purulento por cicatriz parauretral de malla TOT. No se evidencian erosiones de la malla a través de incisión vaginal. Se realizan lavados con suero salino fisiológico y gentamicina obteniendo abundante material purulento. Se procede a tunelización con tijera hasta el orificio obturador por el trayecto que presenta la malla. Se realiza retirada de restos de malla suburetral hasta orificio obturador de forma bilateral. Se realiza cistoscopia de control para valorar afectación vesical que resulta intacta.

El servicio de traumatología procede a drenaje de absceso isquiorrectal a través de ingule y apertura de tejido subcutáneo medial superoposterior del muslo izquierdo. Se realiza incisión identificando el músculo gracilis con abundantes esfacelos y absceso en su zona posterior encapsulado procediendo a su apertura y exéresis de la misma de unos 4-5cm obteniendo abundante material purulento; se localiza otro absceso encapsulado entre músculos aductores y pectíneo de unos 15cm. Se realiza lavado de cavidades con suero salino fisiológico y glucosado al punto de saturación, drenaje y desbridamiento de tejido necrótico. Tras desbridamiento de todo el tejido necrótico se realizan lavados con gentamicina y clindamicina en disolución con suero salino fisiológico. Se dejan drenajes en áreas de incisión y se indica cierre por segunda intención.

El cultivo del material purulento se aisló *Streptococo viridans*, *Streptococo milleri* sensibles a imipenem.

La paciente es trasladada a Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro centro. Los lavados de heridas quirúrgicas se realizan por turnos cubriéndolos posteriormente con apósitos de tul de poliéster reticulado impregnado de una mezcla de grasa de color blanco amarillenta de bálsamo de Perú y aceite de ricino (Linitul). Durante un mes la paciente permanece en la unidad de cuidados intensivos bajo vigilancia estrecha. Requiere de un segundo desbridamiento y de aplicación de oxigenoterapia con cámara hiperbárica consiguiendo la presencia de tejido de granulación sano

que va consiguiendo el cierre de incisiones por segunda intención.

La evolución de la paciente es favorable y un mes después es dada de alta de la unidad de cuidados intensivos siendo trasladada a planta de hospitalización de ginecología. Tras consenso multidisciplinar la paciente es dada de alta con antibioterapia oral y seguimiento en consultas de forma ambulatoria.

A los 5 meses de la intervención la paciente evidencia clara mejoría. Se visualizan cicatrices en buen estado, no se tactan colecciones a través de vagina, miembros inferiores de similar tamaño. La paciente puede deambular sin complicaciones a pesar de la intervención y refiere disestesias en cara medial del muslo que se irradian hasta rodilla.

La paciente continua acudiendo a consultas externas para seguimiento. Ha sido remitida a unidad del dolor para control de sintomatología similar a disestesias e hiperalgesias. Actualmente se encuentra en tratamiento con fármacos de la familia de las benzodiazepinas y de la familia de la modulación de la recaptación de GABA en la neurotransmisión.

DISCUSIÓN

La colocación de malla TOT es un procedimiento mínimamente invasivo útil para la corrección de la incontinencia de esfuerzo. En varios estudios se demuestra que es un procedimiento que conlleva menor número de lesiones vesicales, gastrointestinales y de grandes vasos.^{1,2,3} La ruta anatómica seguida para colocación de la malla TOT conlleva la tunelización de un camino hasta la fosa obturatriz. Este procedimiento desarrolla una vía a través de la cual gérmenes pueden llegar desde la vagina hasta la fosa obturatriz pudiendo desarrollar abscesos en el muslo.⁴ La mayoría de ocasiones son pequeñas infecciones locales que con antibioterapia oral logran no complicarse. Sin embargo, una pequeña minoría de pacientes desarrollan infecciones mas graves como es la de nuestra paciente.

Hay estudios que afirman que las infecciones en estos procedimientos quirúrgicos son pocas debido a que las incisiones quirúrgicas son pequeñas y a un tiempo operatorio pequeño.⁵

Las infecciones más leves van acompañadas en la mayoría de las ocasiones a erosiones de la malla a través de la incisión vaginal. Esta erosión puede ser la puerta de acceso de gérmenes propios de la flora vaginal que quedan acantonados en la malla y pueden provocar infecciones locales.⁶ Si bien es cierto las infecciones mas graves están relacionadas según estudios con la técnica de tunelización que emplea el cirujano así como los métodos de asepsia realizados desde el principio a fin

de la intervención.

Hay casos descritos en la literatura de abscesos, fascitis necrotizante y osteomielitis tras procedimientos de este tipo, como en nuestra paciente que desarrollo una fascitis necrotizante.^{7,8}

Los músculos que se afectan en estos casos son el aductor corto que es el primero en afectarse para posteriormente afectar músculos gracilis, musculo obturador externo y por último el obturador interno como en nuestra paciente.⁹ Es rara la afectación del cuádriceps pero en el caso de nuestra paciente estaba afectado probablemente dada la evolución del proceso.

La clínica de estas pacientes puede comenzar con alteraciones en el flujo vaginal como el color o el olor, pueden presentar dolor vaginal o irradiado según donde se encuentre la localización del absceso, pueden presentar dispareunia e incluso infecciones urinarias recurrentes desde la intervención.^{9,10} Por otro lado, puede presentarse de forma asintomática o con cuadros de malestar general y sepsis cuando la forma de presentación es más grave como en nuestra paciente.

En los casos en los que existe erosión de la malla se desconoce el mecanismo por el cual se produce la erosión. Se discuten factores como inmunosupresión (Diabetes mellitus), cuadros de rechazo de huésped contra injerto, alteraciones en la cicatrización, colocación de la malla en área superficial, suturas incisivas de la mucosa vaginal. Incluso hay autores que defienden que las erosiones pueden deberse al material de la malla y la dificultad del tejido humano de integrarse en la misma. En nuestra paciente esta situación no se contempló dado que no se evidenció en ningún momento erosiones de la malla a través de incisión vaginal. No se encontraron errores en la técnica quirúrgica en la revisión de la historia clínica.^{8,11,12}

La infección de nuestra paciente tiene como fuente de origen la flora vaginal en un alto porcentaje de posibilidades. Esto se corrobora por la presencia en el cultivo de material purulento de Streptococo viridans, Streptococo milleri, microorganismos presentes en la flora vaginal, oral, gastrointestinal.^{10,11,12} Los microorganismos pertenecientes al grupo de S milleri producen toxinas, inflamación local y sistémica pudiendo desarrollar cuadros similares al shock toxico producido por los S beta hemolíticos por lo que son frecuentemente encontrados en cuadros de abscesos graves como las fascitis necrotizantes y en cuadros de sepsis con coagulopatias intravasculares diseminadas. Hay otros casos reportados que han evidenciado microorganismos como Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Staphylococcus epidermidis, en los cultivos del material purulento de otros abscesos.

Las fascitis necrotizantes aparecen como formas graves de necrosis de tejidos blandos que afecta en un primer

momento a la fascia superficial de los músculos pudiendo extenderse al tejido muscular dando lugar a miositis o al tejido óseo dando lugar a osteomielitis. La diseminación de microorganismos puede ser a través de vía hematogena por lo que la expansión puede ser rápida y afectar a toda la extremidad en poco tiempo.^{9,10,11,12} Es primordial en estos casos el abordaje multidisciplinar para proceder a una actuación rápida que conlleve desbridamiento intenso y extenso, administración de antibioterapia y control en unidades de cuidados intensivos para disminuir las tasas de mortalidad por esta patología tal como se hizo en nuestra paciente.

La presentación clínica es la característica de la paciente de nuestro caso con aumento del tamaño del miembro afectado, alteraciones en la piel, eritema local, dolor, malestar general. En cuadros más graves en los que la paciente puede estar comenzando a desarrollar una sepsis puede existir hipotensión, signos de insuficiencia cardiaca, hepática y renal así como otros signos de toxicidad sistémica.^{5,6,9,10}

Para el diagnostico es importante destacar la sospecha clínica y apoyarse en pruebas de imagen como Resonancia magnética nuclear o la tomografía computerizada que pueden evidenciar inflamación, alteraciones arquitecturales de la anatomía, presencia de gas. En nuestra paciente fue necesario el empleo de estas pruebas de imagen que confirmaron la sospecha diagnostica.

En casos reportados por Flam y Zumbe^{10,12} afirman que el desbridamiento precoz con incisión amplia, fasciotomía extensa, exéresis de tejido necrótico, eliminación de la malla y sus anclajes son primordiales en el tratamiento de estas pacientes para reducir su morbilidad y su mortalidad. Así mismo los antibióticos de amplio espectro administrados de forma precoz reducen las tasas de diseminación hematogena y los ingresos en UCI. Por otro lado, tal como se hizo en nuestra paciente, la administración de oxigenoterapia en cámara hiperbarica ha demostrado mejorar la evolución de las pacientes en estos cuadros clínicos reduciendo la toxicidad local y sistémica.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de mallas para la incontinencia urinaria está siendo cada vez mayor. Cada vez más mujeres son sometidas a estos procedimientos dada la alta demanda de la sociedad. Toda intervención quirúrgica de este tipo presenta complicaciones que debemos conocer todos los cirujanos dedicados a estas patologías. Los cirujanos que se dediquen a cirugía de incontinencia urinaria deben saber reconocer las complicaciones que puedan desarrollarse en el postoperatorio así como su manejo para tratarlas. Una rápida actuación en casos graves como las

fascitis necrotizantes un manejo rápido y multidisciplinar consiguen un mejor resultado en las pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. García SL, Ramirez DL, Rey JR et al. Complications of polypropylene mesh for the treatment of female pelvic floor disorders. *Arch Esp Urol* 2011 Sep;64(7):620-8.
2. Zhang Z, Zhu L, Xu T, Lang J. Retropubic tension-free vaginal tape and inside-out transobturator tape: a long-term randomized trial. *Int Urogynecol J*. 2016;27(1):103–11. doi: 10.1007/s00192-015-2798-2.
3. Scheiner DA, Betschart C, Wiederkehr S, Seifert B, Fink D, Perucchini D. Twelve months effect on voiding function of retropubic compared with outside-in and inside-out transobturator midurethral slings. *Int Urogynecol J*. 2012;23(2):197–206. doi: 10.1007/s00192-011-1543-8.
4. Abdel-Fattah M, Ramsay I, Pringle S, Hardwick C, Ali H, Young D, et al. Evaluation of transobturator tension-free vaginal tapes in management of women with recurrent stress urinary incontinence. *Urology*. 2011;77(5):1070–5. doi: 10.1016/j.urology.2011.01.016.
5. Tommaselli GA, Di Carlo C, Formisano C, Fabozzi A, Nappi C. Medium-term and long-term outcomes following placement of midurethral slings for stress urinary incontinence: a systematic review and metaanalysis. *Int Urogynecol J*. 2015;26(9):1253–68. doi: 10.1007/s00192-015-2645-5.
6. Tamussino K, Hanzal E, Kölle D, Tammaa A, Preyer O, Umek W, et al. Transobturator tapes for stress urinary incontinence: Results of the Austrian registry. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(6):634.e1–5. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.018.
7. Dyrkorn OA, Kulseng-Hanssen S, Sandvik L. TVT compared with TVT-O and TOT: results from the Norwegian National Incontinence Registry. *Int Urogynecol J*. 2010;21(11):1321–6. doi: 10.1007/s00192-010-1195-0.
8. Collinet P, Ciofu C, Costa P, Cosson M, Deval B, Grise P, et al. The safety of the inside-out transobturator approach for transvaginal tape (TVT-O) treatment in stress urinary incontinence: French registry data on 984 women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(5):711–5. doi: 10.1007/s00192-007-0514-6.
9. Bozkurt M, Yumru AE, Salman S. Assessment of perioperative, early, and late postoperative complications of the inside-out transobturator tape procedure in the treatment of stress urinary incontinence. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(1):82–9.
10. Zumbé J, Porres D, Degiorgis P-L, Wyler S. Obturator and thigh abscess after transobturator tape implantation for stress urinary incontinence. *Urol Int*. 2008;81(4):483–5. doi: 10.1159/000167853.
11. Haensel A, Naumann G, Höhle P, Rommens PM, Koelbl H. Osteomyelitis following a transobturator sling (TVT-O) *BJOG*. 2007;114(12):1577–9. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01541.x.
12. Flam F, Boijesen M, Lind F. Necrotizing fasciitis following transobturator tape treated by extensive surgery and hyperbaric oxygen. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2009;20(1):113–5. doi: 10.1007/s00192-008-0653-4.

Nueva solución terapéutica para pacientes oncológicas

Las mujeres tratadas de Cáncer de mama sufren un aumento de **sequedad vaginal**. Un estudio multicéntrico realizado en **Hospitales españoles** ha demostrado que el uso del **Láser de Diodo es una solución efectiva para estas mujeres**.



EFICACIA DEMOSTRADA

Estudio presentado



Congreso SEGO

Efectos del Láser vaginal en estado sólido (Diodo) en el tratamiento de la atrofia vaginal secundaria a la terapia adyuvante al Cáncer de mama

RESULTADOS PRELIMINARES

Fiol G¹, Lubian D², Menjón S³

1. Clínica Alborán CMM (Almería), 2. Hospital Vaneos Bahía de Cádiz (Cádiz), 3. Clínica Inagor (Granada)

INTRODUCCIÓN

Se conoce que el 70% de los cánceres de mama requieren tratamiento con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa, que condicionan un 32% y un 58% respectivamente de sequedad vaginal en estas pacientes, con el consiguiente deterioro de su calidad de vida.

La limitación al tratamiento hormonal y el uso inconsistente de hidratantes y lubricantes condiciona la mejoría clínica de estas mujeres. El uso del láser para el tratamiento de la atrofia vaginal se ha introducido con fuerza en el arsenal terapéutico para la mujer postmenopáusica. Se han publicado estudios en pacientes con cáncer de mama con buenos resultados en eficacia y seguridad. El láser de diodo no es estético, confirmando mayor seguridad en pacientes pueden tener una atrofia severa.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad de un nuevo tipo de tratamiento láser no ablativo (Láser Vaginal en Estado Sólido-SVLS) en el epitelio vaginal, la dispareunia, la sexualidad y la calidad de vida de las SPV-CM con AVV.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo multicéntrico en postmenopausadas, entre 45 y 65 años, con antecedente de cáncer de mama estrogénico-dependiente que han finalizado hormonoterapia al menos seis meses antes de su inclusión con síntomas de atrofia vaginal y dispareunia. Se han reclutado 26 pacientes a las que se les han aplicado cuatro sesiones de láser mini 1000 - Eufoton con un cabezal de cabezal de bioestimulación en vuvla y cabezal LADPIL en vagina con una potencia de 2-3 watts y energía de 10-10 J/cm². La duración de las sesiones fue de 10 minutos en vagina y 5 minutos en vuvla con un intervalo de 14-21 días.

Los parámetros estadísticos fueron: Índice de sequedad vaginal (ISV), Índice de Salud Vaginal (ISV), Índice de Salud Vaginal (ISV), Escala analógica visual (EVA) del dolor, Índice de función sexual femenina (PFSF), Cuestionario de calidad de vida (EQ-5D-5L), Escala reducida de Resiliencia de Cornell (DRCR), Cuestionario de Satisfacción. Se presentan los primeros datos obtenidos a las 8 semanas (final del tratamiento), comparándolos con los recogidos en la visita basal. Se realizará un control final a los 6 meses de finalizado el tratamiento.

RESULTADOS

La edad media de las pacientes fue de 57,76 años con una edad media en el momento del diagnóstico de 46,72 años. El 34,3% se encuentran en estadio I y el 65,7% en estadio II. El 24% eran nulíparas y el 76% habían estado embarazadas al menos una vez. Eficacia (tablas 1 y 2).

	ÍNDICE DE SALUD VAGINAL				
	BASEL	8 SEMANAS	16 SEMANAS	24 SEMANAS	32 SEMANAS
ISV	100	100	100	100	100
ISV	100	100	100	100	100

	ÍNDICE DE SALUD VAGINAL				
	BASEL	8 SEMANAS	16 SEMANAS	24 SEMANAS	32 SEMANAS
ISV	100	100	100	100	100
ISV	100	100	100	100	100

SEGURIDAD

Abandono: 0/23 (0%) (4) 1 no desea continuar, 3 por miedo Covid-19.
Quemaduras vaginales y/o vulvares: 0%
Infecciones: 0%
Sangrado vaginal: 0/23 (0%) (0%)
Dolor durante el tratamiento: mínimo (de 2,58 basal a 0,88)

SATISFACCIÓN

El 100% de las mujeres tratadas ha referido encontrarse satisfecha (42,9%) o muy satisfecha (57,1%).

CONCLUSIÓN

Los resultados preliminares del tratamiento de la atrofia vaginal y dispareunia de la menopausa en supervivientes de cáncer de mama con láser no ablativo apuntan la mejoría clínica en estas mujeres sin efectos secundarios relevantes y con una elevada satisfacción.



Láser ginecológico de Diodo

NO QUEMA | NO DUELE



Factores de crecimiento y ácido hialurónico

NO INYECTABLE

BIOCOSMÉTICA REGENERATIVA VAGINAL



NO INYECTABLE



NO QUEMA



NO DUELE

Colaboradores



CONSULTA EL ESTUDIO COMPLETO Y AGENDA UNA DEMO GRATUITA

965 035 311

demos@benuren.com
benuren.com

En el déficit de **vitamina D**^{1*}

Colecalciferol Rovi[®]

30.000 UI



NUEVA PRESENTACIÓN

4 COMPRIMIDOS

Medicamento en copromoción con Meiji Pharma Spain S.A.

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

Pacientes ficticios. UI: Unidades Internacionales.

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



TRIBUNA HUMANÍSTICA

EL MAL DE LOS ARDIENTES

THE EVIL OF THE FIERY

RESUMEN

El mal de los ardientes, fue una espantosa enfermedad que aterrorizó a las personas en la Edad Media y aún en épocas posteriores. Aunque recibió varias denominaciones, esta enfermedad es el ergotismo, patología producida por la ingesta de diversas harinas- preferentemente de centeno-, contaminadas por un hongo, por lo general *claviceps purpurea*, que se localizaba en los cornezuelos, o ergot. La enfermedad que tuvo carácter epidémico, cursaba con lesiones necróticas y gangrenosas, mutilaciones y cuadros convulsivos y alucinatorios. Las mujeres gestantes podían abortar o tener otras complicaciones en el embarazo, o durante el parto, así como supresión de la lactancia. En torno al año mil, esta enfermedad ocasionó un terror colectivo en las gentes, pues creían que anunciaba el final de los tiempos. Se atribuyó a la cólera divina como castigo de los pecados cometidos.

Palabras clave: Ergotismo. Mal de los ardientes. Mal de San Antonio

ABSTRACT

The evil of the fiery ones was a dreadful disease that terrified people in the Middle Ages and even in later times. Although it received various names, this disease is ergotism, a pathology produced by the ingestion of various flours - preferably rye-, contaminated by a fungus, usually *claviceps purpurea*, which was located in ergot, or ergot. The disease, which was epidemic in nature, presented with necrotic and gangrenous lesions, mutilations and convulsive and hallucinatory pictures. Pregnant women could abort or have other complications in pregnancy, or during childbirth, as well as suppression of breastfeeding. Around the year 1000, this disease caused a collective terror in the people, because they believed that it heralded the end of time. It was attributed to divine anger as punishment for sins committed.

Keywords: Ergotism. Evil of the fiery. Evil of Saint Anthony

*Deste fogo que chaman de San Marçal ...E era de tal natura aquel mal, com ' aprendi, que primeiro con fritura os fillava, e des i queimava peyor que fogo; e assi sofrian del todo gran coita mortal...Ca os nembros lles cayan e sol dormir nen comer per nulla ren non podían nen en seus pees s 'erger, e ante ja querrian mortos ser que sofrer door atan descomiual**
Cantiga de Santa Maria, número 91, (Alfonso X, Rey de Castilla)^{1,2}

Este texto describe las características médicas del mal de los ardientes, una espantosa enfermedad que aterrorizó a las personas en la Edad Media y aún en siglos posteriores. Y de hecho, junto a la peste negra- de efectos devastadores e importante repercusión demográfica- representan las dos importantes epidemias de aquellos tiempos³. Por esta razón el trabajo se centrará preferentemente en la Edad Media. En aquella época, las gentes padecieron diversas y graves enfermedades, unas eran carenciales por escasa o mala alimentación, y otras infecciosas, como la lepra, la tuberculosis, fiebres diversas, paludismo, y enfermedades de la piel^{4,5,6}. Muchas de estas enfermedades fueron letales. Sufrieron además los efectos terribles de las guerras, de los periodos de escasez, hambre y miseria, así como las complicaciones en los embarazos, partos y de la infancia, con apreciable repercusión demográfica⁷; en general situaciones e inseguridades que les aterrorizaron de por vida. Algunos autores han considerado a la guerra, el hambre, la peste y la muerte, como “los cuatro jinetes de la Apocalipsis”. No es de extrañar que la esperanza de vida de la población, con dificultad sobrepasase los 30 años. El mal de los ardientes, o fuego sagrado, fue una de aquellas terribles enfermedades. Si bien recibió diversas denominaciones como se verá más adelante, no es otra que el ergotismo, patología producida por la ingesta de diversas harinas- preferentemente de centeno, y en menor proporción de otros cereales, - contaminadas por un hongo, por lo

general “claviceps purpurea”, que se localizaba en los cornezuelos, o ergot, unas pequeñas formaciones oscuras de estos cereales.

¿Qué síntomas presentaba esta enfermedad? El mal de los ardientes fue una misteriosa enfermedad que afectaba a las personas sin discriminación de sexo ni edad. La enfermedad podía afectar solo a algunas personas o bien a la inmensa mayoría de las que vivían en aldeas y pueblos, es decir manifestarse de forma colectiva, adquiriendo entonces un carácter epidémico, lo que generaría un terror sin precedentes. Las personas enfermaban después de haber ingerido durante varios días pan de centeno. Notaban una sensación de hormigueo en manos y pies y después un dolor que quemaba con un calor insoportable, -dolor urente- peor que el fuego. Después sentían un frío preferentemente en los miembros superiores e inferiores. Los dedos de manos y pies enrojecían, más tarde ennegrecían y por un proceso de necrosis y gangrena, se desprendían^{8,9,10}; no podían comer ni dormir, ni sostenerse de pie, por lo que preferían morir antes de soportar aquella enfermedad. Podían afectarse también otras partes del cuerpo. Algunas personas morían rápidamente con terribles dolores abdominales.

*De este fuego de san Marcial...y era de tal naturaleza aquel mal, como he sabido, que primero les tomaba un frío y después se quemaban peor que con fuego...los miembros se les caían, y de ninguna manera podían comer ni dormir, ni sostenerse sobre los pies y antes preferían ser muertos que sufrir tal descomunal dolor.

Otras sobrevivían, pero con graves secuelas y mal pronóstico, pues quedaban desmembradas, con mutilaciones que les incapacitaban para la vida cotidiana. y muchas personas fallecían por complicaciones infecciosas en las lesiones gangrenadas. Además, esta enfermedad podía asociarse a convulsiones y alucinaciones, refiriendo los enfermos y enfermas, extrañas luces y visiones. Las mujeres gestantes podían abortar o tener otras complicaciones en el embarazo, o durante el parto, así como supresión de la lactancia. En torno al año mil, esta enfermedad ocasionó un terror colectivo en las gentes, pues creían que se trataba de avisos del cielo que anunciaban el final de los tiempos.

Los síntomas y signos expuestos se encuadran en dos formas clínicas: a) La necrótica- gangrenosa, una gangrena seca vinculada a pérdida de miembros, producida por la vasoconstricción de los vasos de pequeño calibre con la subsiguiente isquemia y ulterior necrosis y gangrena del tejido y b) La neurológica, con cuadros convulsivos y con visiones extrañas, luces brillantes y alucinaciones¹¹. La forma gangrenosa afectaba con preferencia a las poblaciones al oeste del Rin (Francia y Bélgica) y la forma convulsiva al este de dicho río, aunque ambas se podían manifestar conjuntamente en las personas enfermas¹², Así se lee en un texto de Sigebert Gembloux (1089)¹³ :

“muchos se pudrían bajo el efecto del fuego sagrado, que consumía el interior de sus cuerpos mientras sus miembros quemados ennegrecían como el carbón o bien morían miserablemente, o amputados sus pies y manos, atacados por putrefacción, se salvaban para vivir aún más miserablemente y muchos sufrían contracción de sus miembros que les deformaban.”

La enfermedad debió producir terror y miedo ante una muerte cercana, lo que se puede deducir de la lectura de los textos medievales, como el precedente o con el que se iniciaba este trabajo. Así, Raoul Glaber, en la severa epidemia del mal de los ardientes en Borgoña (997)⁸, escribió:

“En apenas una noche los miembros eran devorados por esta terrible combustión y arrancados del cuerpo”

En las Cantigas de Santa María (CSM)^{1,2} hay diversas referencias al dolor insoportable y desesperación que padecían los enfermos, llegando al extremo de pedir la amputación de un pie o incluso de la pierna.

Estos síntomas y signos se producen por la presencia en el cornezuelo de centeno de diversos alcaloides, como la ergotamina, ergobasina y los derivados del ácido lisérgico, del cual procede un potente alucinógeno, LSD (diethyl amida del ácido lisérgico)¹⁴. Otro alcaloide del cornezuelo, la ergocriptina, es capaz de inhibir la lactancia. Por último, también se pudo achacar a los enfermos y enfermas con mal de los ardientes que presentaban alucinaciones su posible vinculación con la brujería, pues las mujeres a las que se denominaban brujas, utilizaban diversas plantas como beleño, belladona, entre otras, para conseguir alucinaciones, visiones extrañas y “viajes”.

En la época del Renacimiento, se conoció que el cornezuelo de centeno administrado en forma de polvo, podía acelerar el parto. Algunas parteras lo administraban de forma empírica a embarazadas, y parturientas para adelantar o acelerar el

parto (*pulvis ad partum o pulvis partum accelerans*); pero hubo graves efectos secundarios de aquellos preparados, como la muerte del feto o de la madre (*Pulvis ad mortem*)¹⁵, así como episodios alucinatorios, y la supresión de leche en madres lactantes. Estos efectos desfavorables en gestantes y parturientas, fetos y recién nacidos se explican por la acción de los alcaloides del cornezuelo sobre el útero, ya que desencadenan violentas y tetánicas contracciones, pudiendo originar una rotura uterina, así como la falta de oxigenación de los fetos. A principios del siglo XIX, el Dr. Hosack, en Nueva York, expresaba su preocupación por el elevado número de fetos o recién nacidos que nacían muertos después de administrar a la parturienta “pulvis ad partum”.

El ergotismo ha tenido diversas denominaciones. Unas veces se utilizaron términos como ignis sacer o fuego salvaje, en referencia al síntoma principal, el dolor urente que quemaba como el fuego. En otros lugares recibió el nombre del santo o santa al que se invocaba, como mal o fuego de San Marcial o de San Antonio. También hubo diferentes denominaciones según el idioma de cada región o país. En las cantigas de Santa María, escritas en galaico portugués se denominó fogo do Ceo, o fogo de San Marçal, y en la región de Limousin (Francia), se denominó mal des ardents.

¿Dónde se produjeron las epidemias? Por lo general esta enfermedad afectaba a las regiones donde el centeno era la base de la alimentación, como Centro Europa, Francia y Alemania, pues este cereal se adapta mejor que otros a los climas frío. Su cultivo se extendió por estas regiones y también en la Península Ibérica en tierras Galaicas. Esta enfermedad, ya era conocida en la antigua Grecia y Roma y, de hecho, la medicina hipocrática ya utilizaba cornezuelo para tratar las hemorragias después del parto. Pero es a partir del siglo X, cuando las terribles epidemias de ergotismo, se producen en el centro y norte de Europa centrándose preferentemente en lo que hoy es Francia y Bélgica. El ergotismo siguió aterrizando a las gentes durante el resto de la Edad Media, y aún en los siglos posteriores. El momento álgido de estas epidemias fue en los siglos XI-XII^{16, 17, 18}. Mas tarde en los siglos XVIII, y XIX, la enfermedad ya fue menos frecuente, aunque después hubo brotes aislados aún en el siglo XX, como en los Montes Urales (1926), Irlanda (1929), Francia (Pont de Saint Esprit) (1951), en la India (1977) y Etiopía (2011)¹⁰.

¿Se conocía la causa? Durante muchos siglos se desconoció la causa que producía esta enfermedad. En la Edad Media se atribuía esta enfermedad a la cólera divina, pues la enfermedad, el dolor y la muerte se consideraban como un castigo por los pecados cometidos. Pero también la enfermedad era considerada como una ocasión para glorificar a Dios.

En la actualidad sabemos que el ergotismo es una intoxicación alimentaria (micotoxicosis), pero fue solo a partir del siglo XVII cuando se fue conociendo la relación causal con la harina de centeno. Y es a finales del XIX cuando se estableció la relación con el centeno contaminado por un hongo parásito. Hoy está bien establecida la causa micológica del ergotismo: un hongo parásito preferentemente *claviceps purpurea*, y también *claviceps fusiformis*. Pero en la Edad Media, el origen de la enfermedad era desconocido. Se observaba con más frecuencia después del tiempo de cosecha, en los meses de julio a octubre, o en épocas en las que había mucha humedad, con inviernos fríos o en periodos de hambruna. Por lo general afectaba a las personas más humildes. Así, en épocas de penuria y de hambre, las personas recogían el centeno antes de su maduración, cuando todavía tenía prendido el cornezuelo, por lo que este pasaba a formar parte de la harina, desencadenándose así las epidemias¹⁹. El poder tóxico de estos alcaloides, y por ende la severidad de esta enfermedad, dependía de su concentración en la harina y de la posible mezcla con harina trigo, entre otros factores.

¿Tenía tratamiento esta enfermedad? El mal de los ardientes sembró el pánico en la Edad Media, y para su curación se recurría a una ayuda e intervención sobrenatural. Por ello, se imploraba a Dios un milagro^{20, 21}, es decir conseguir la curación, tanto a nivel personal como colectivo mediante la intervención de algún santo o santa, o de la mismísima Virgen. Las Cantigas de Santa María recogen los milagros que las gentes atribuían a su mediación. Pero la curación debía estar precedida de un arrepentimiento por las faltas cometidas, pues antes de curar el cuerpo, debía curarse el alma²².

Se rezaba a santos y santas, como San Marcial, Santa Genoveva o San Antonio, para que pudieran interceder ante Dios, y por esta razón la enfermedad fue conocida también como “fuego de San Marcial”, el “fuego de San Fermín” o “fuego de San Antón”. En Francia y en la región de Limousin, en el año 994, la población sufrió una terrible epidemia del mal de los ardientes. Los monjes de la abadía de San Marcial, y todas las gentes de la región, se reunieron en Limoges. Se ofició una misa de madrugada. Se cuenta que una luz iluminó el cielo sobre la tumba de San Marcial y que todos los enfermos y enfermas, eran varios miles los allí reunidos, se curaron. Los restos de San Marcial se depositaron en una urna de oro, que se trasladó a un lugar denominado Montjaudí, para que toda la población pudiese acercarse¹⁶. La curación se denominó “el milagro de los ardientes”. Y en recuerdo de aquellas curaciones milagrosas por mediación de San Marcial, se viene celebrando en Limoges y otras localidades cercanas, y cada 7 años, les Ostensions Septennales Limousines.

En el año 1131, París sufrió una terrible epidemia de ergotismo, y el pueblo se encomendó a Santa Genoveva. Se relata que por su mediación hubo muchas curaciones por lo que Inocencio II, instituyó la fiesta anual del milagro de los ardientes (26 de noviembre de 1131).

También en Francia, surgió la devoción a san Antonio, creándose la orden de los monjes “Antonitas o Antonianos” así como los hospitales de “desmembrados”, donde estos monjes realizaban curaciones e incluso cirugía, amputando los miembros gangrenados¹⁶. El gran hospital de esa orden se ubicó en Saint-Antoine-en-Viennois. El primer monasterio de esta orden en Castilla fue el de San Antón y se ubicó en las cercanías de Castrogeriz (1146). Este monasterio, que hoy es una triste ruina, fue un hospital para atender a los peregrinos enfermos y que caminaban por el camino de Santiago de Compostela para hacer penitencia e implorando su curación. En este hospital los monjes ofrecían pan de trigo a los peregrinos, que después mejoraban pues ya no consumían pan de centeno. Otros cuidados eran el aseo corporal y el “bálsamo de San Antón” con vinagre, miel y diversas plantas con efectos vasodilatadores y sedantes y el saint vinage, un vino macerado que había tenido contacto con las reliquias del Santo. Otro remedio era proceder a la amputación de los miembros gangrenados¹⁶. En las Cantigas de Santa María se citan otros remedios, como la ingesta de jugo de uvas y el empleo de la cera de la santa Candela de Arras (Sainte Chandelle d'Arras)^{1,2}.

Este trabajo ha recordado el ergotismo, una misteriosa y atroz enfermedad que afectó a las gentes en la Edad Media, y aún en siglos posteriores; pero este tipo de enfermedades vinculadas a la alimentación no son solo patrimonio del pasado, pues lo que una vez se ha producido, puede volver a suceder. Un proceso reciente y lamentable ocurrió en nuestro país hace 40 años, una terrible e inicialmente misteriosa enfermedad, el síndrome por aceite tóxico de colza, (aceite desnaturalizado) que afectó a miles de personas, cursando con una elevada mortalidad y además con graves secuelas permanentes. En este sentido, la OMS nos informa que aún existen cerca de 200 enfermedades producidas o transmitidas por los alimentos, que, por estar en mal estado, o contaminados con productos químicos o microbiológicos, pueden ser nocivos para la salud. Un informe reciente (Conferencia Internacional de Addis Abeba, 2019)²³ refiere que en 2010 se detectaron 31 agentes nocivos contenidos en alimentos, estimándose su vinculación con 600 millones de casos de enfermedades transmitidas por alimentos y de 420.000 muertes a nivel mundial, afectando sobre todo a niños y niñas de corta edad. Estos contaminantes fueron algunos tipos de virus y bacterias causantes de enfermedades diarreicas. Además, otros agentes con mayor dificultad de identificación como aflatoxinas, determinados metales, como mercurio, plomo, pueden también generar enfermedades. Se observaron con preferencia en determinados países de Asia, África y Mediterráneo oriental con bajo nivel económico. Sin embargo, no son problemas locales pues el comercio, la circulación y los viajes internacionales, plantean un riesgo global. Estos desequilibrios pueden y deben solucionarse a nivel mundial, eliminando la pobreza, elevando la cultura, y mejorando la salud pública.

La historia debe conocerse, entre otras razones, para no repetir los errores cometidos, por lo que debemos evitar aquellos alimentos en mal estado, y rechazar todos aquellos que, por su origen, conservación, elaboración, ausencia de control sanitario, falta del preceptivo etiquetado y presentación, pudieran ocasionar riesgos para la salud.

BIBLIOGRAFIA

1. METTMANN W. (ed.). Cantigas de Santa María, Alfonso X el Sabio, Madrid, Castalia, 1988, vol. I, y vol. II
2. FILGUEIRA VALVERDE J. Cantigas de Santa María, Madrid, Castalia, Odres nuevos, 1985.
3. SOUBRIE L. De l'interprétation des signes d'une maladie en fonction des connaissances médicales au Moyen Âge : l'exemple du mal des ardents, Montpellier, Medicine humaine et pathologie, 2020, Tesis doctoral.
4. ARRANZ GUZMÁN A. “Enfermedades y pestes”, en MITRE E., AZCÁRATE P. y ARRANZ A. Catástrofes Medievales, Cuadernos historia 16, Madrid, Grupo 16, (1985): 24.
5. LE GOFF J. “La civilización medieval” en LE GOFF J. La civilización del Occidente Medieval, Barcelona, Paidós, 1999: 206.
6. ARQUIOLA E. “Las enfermedades en la Europa Medieval (y II)”, en ALBARRACÍN TEULÓN A. (coord.), Historia de la enfermedad, Madrid, Saned, 1987: 172-181.
7. LABARGE Margaret W. “El molde de las mujeres medievales” en LABARGE, Margaret W. La mujer en la Edad Media, Madrid, Nerea, 1986: 43-44.
8. DEVALETTE J, BARRIÈRE B, COMET G. y CONTE P. La peste de feu: le miracle des Ardents et l'ergotisme en Limousin au Moyen-âge, Limoges, Archea, 1994 : 17 y 40-41.
9. LAVAL E.” Sobre las epidemias del fuego de San Antonio”. Rev. Chil. Infect, 21, (2004): 74.

10. ILLANA-ESTEBAN C. "El cornezuelo del centeno (I): Biología, Historia y Ergotismo", BSMM, Madrid, 32, (2008): 293-297.
11. SURÓS FORNS J., "Intoxicaciones, enfermedades profesionales y por agentes físicos", en PEDRO PONS A, FARRERAS VALENTÍN P, SURÓS FORNS J, SURYNYANCH R. y FOUCHTMAN R. Tratado de patología y clínica médica, Tomo VI: Enfermedades infecciosas, intoxicaciones, enfermedades profesionales y por agentes físicos, enfermedades alérgicas, Barcelona, Salvat, 1968: 1175.
12. COUMANS V. "Notes sur l'ergotisme en Brabant au Moyen Âge, particulièrement à Oplinter", Revue belge de Philologie et d'Histoire, 80/4 (2002) : 1125-1141
13. IMBAULT-HUART MJ. "Le mal des ardents", en LE GOFF J et SOURNIA JC. Les maladies ont une histoire, París, L'histoire /Seuil,1985
14. AYESTA FJ y CAMÍ J. "Farmacodependencias", en FLÓREZ J, ARMIJO JA. y MEDIAVILLA A. Farmacología clínica, (4ª ed.), Barcelona, Masson, 2003:616-617
15. LORENZO VELÁZQUEZ B. "Medicamentos vasoconstrictores e hipertensores", en LORENZO VELÁZQUEZ B. Terapéutica con sus fundamentos de farmacología experimental, Barcelona, Científico Médica, 1966: 781-782
16. MARTÍN ANSÓN ML., "El fuego de San Marcial y el fuego de San Antón en el contexto del arte medieval", Anu. Dep. Hist. Teor: Arte, (2010), Madrid, Universidad Autónoma de Madrid: 10
17. SENDRAIL M. "La época de las pestes", en SENDRAIL M. (ed.), Historia cultural de la enfermedad, Madrid, Espasa-Calpe,1983: 236-237
18. IMBAULT-HUART MJ. "Le mal des ardents", en LE GOFF, J. et SOURNIA JC. Les maladies ont une histoire, París, L'histoire /Seuil,1985 : 67
19. COUMANS V. "Notes sur l'ergotisme en Brabant au Moyen Âge, particulièrement à Oplinter", Revue belge de Philologie et d'Histoire, 80/4 (2002) :1128.
20. BATTIN J. "Le feu de Saint-Antoine ou ergotisme gangreneux et son iconographie médiévale", Histoire des Sciences Medicales, 44/4 (2010) : 373-382
21. MORENTE PARRA M. "La Enfermedad del Fuego o el Mal de los Ardientes", en MORENTE PARRA. Imagen y cultura de la enfermedad en la Europa de la Baja Edad Media, Tesis Doctoral, Madrid, Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Geografía e Historia, 2016 :325-394, disponible en <https://eprints.ucm.es/id/eprint/39239/>
22. MITRE FERNÁNDEZ E. "Sobre algunos males de la Sociedad Medieval", en MITRE FERNÁNDEZ E. Fantasmas de la Sociedad Medieval. Enfermedad. Peste. Muerte, Valladolid, Secretariado de Publicaciones e Intercambio Editorial, Universidad de Valladolid, 2004: 49-84.
23. Primera Conferencia Internacional FAO/ OMS/ UA sobre inocuidad alimentaria, 2019, disponible en https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/noticias_y_actualizaciones/noticias

José Ramón de Miguel Sesmero
Catedrático de Obstetricia y Ginecología (jubilado). Universidad de Cantabria
migueljr@unican.es



XIX JORNADAS NACIONALES HM GABINETE VELÁZQUEZ

Actualizaciones en Ginecología y Obstetricia

3 y 4 de marzo 2022

www.jornadashmgabinetevelazquez.com





BIODEFENCE®

Fábrica Española de Mascarillas FFP2 y FFP3

Envíos desde Fábrica en 24h

Haz tu pedido en central@biodefence.es

Envío gratuito MRW 24h



Certificado de Examen UE de Tipo



Test Report Laboratorio



Evaluación de Conformidad



Declaración UE Conformidad



Módulo C2 Control Supervisado



Certificado CE por

AENOR (FFP3)

aitex (FFP2)

Fabricado y certificado en España



Distribuidor de Productos Sanitarios Autorizado



Fábrica registrada en la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU.



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 íntacto, 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 estrogénicos logre una exposición sistémica a estrógenos dentro del intervalo posmenopáusicos 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 estrogénicos. 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 posmenopáusicos 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 metanálisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en las mujeres que reciben THS sistémica con solo estrógenos, que se hace evidente a los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de ovario activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de ovario en 1.196 mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg, lo que supone una tasa de incidencia superior a la observada en la población normal de la misma edad. Hay que señalar que este caso estaba presente antes del inicio del tratamiento y que tenía una mutación de BRCA1. **Citología vaginal anómala:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con citologías vaginales anómalas (atipias en células escamosas de significado incierto (ASCUS)) o peores. Se han notificado casos de citologías vaginales anómalas que correspondían a ASCUS o a lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) en mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg (casos frecuentes). **Tromboembolismo venoso:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. La THS se asocia a un riesgo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS que después (ver reacciones adversas). Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un mayor riesgo de TEV y la THS puede contribuir a ese riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver contraindicaciones). Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), período de embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV. Como con todos los pacientes 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 Masa mamaria (benigna)
Exploraciones complementarias	Fluctuación de peso	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con estrógenos-progestágenos. **Enfermedad de la vesícula biliar.** Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.* Demencia probable después de los 65 años (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar la sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: www.notificaram.es. **Sobredosis:** En caso de sobredosis, se recomienda una ducha vaginal. **DATOS FARMACÉUTICOS:** **Lista de excipientes:** Grasa dura (*adepts solidus*). **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar por debajo de 30°C. No congelar. **Naturaleza y contenido del envase:** 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. **Baquedano L, et al.** Síndrome genitourinario de la menopausia, MenoGuía AEEM. Primera edición 2020.
2. **Labrie F et al.** Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? Menopause 2017;24(4): 452-61
3. **Labrie F et al.** Science of Intracrinology in postmenopausal woman. Menopause 2017; 24(6): 702-12
4. **Ficha técnica Intrarosa 6,5 mg óvulos.** https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171255001/FT_1171255001.pdf: 1-14
5. **BOT.** Base de Datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Julio 2021.
6. **Labrie F et al.** Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. Menopause 2009; 16(5): 907-22
7. **Mendoza N.** Intracrinología: mecanismo de acción. Clinics & Medical Advances 2018; 1-13
8. **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
9. **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
10. **Archer DF et al.** Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). Menopause. 2015;22(9):950-63
11. **Labrie F et al.** Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. Menopause. 2009;16(5):897-906
12. **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
13. **Labrie F, et al.** Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. Menopause: The Journal of the North American Menopause Society. 2009;16(5):907-22

*PVP IVA para 30 días de tratamiento de HIDROFEROL® según ficha técnica frente al PVP/IVA para 30 días de tratamiento de DELTIUS® según ficha técnica.⁹⁻¹²

Referencias: 1. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):491S-499S. 2. Orozco P, et al. Importancia de la vitamina D en la práctica clínica diaria. *Rev Medicina Clínica.* 2012; 19(7): 428-433. 3. Quesada-Gomez JM, et al. Is calcifediol better than colecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int.* 2018;29(8):1697-1711. 4. Aguilar del Rey FJ. Protocolo de tratamiento de la deficiencia de vitamina D. *Med Clin.* 2014;142(3):125-31. 5. Condorhuamán-Alvarado PY, et al. First proposal of quality indicators and standards and recommendations to improve the healthcare in the Spanish National Registry of Hip Fracture. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2019;54(5):257-264. 6. Larrosa M, et al. Colecalciferol o calcidiol, ¿qué metabolito utilizar en el dé de vitamina D? *REEMO.* 2007;16(3):48-52. 7. Navarro-Valverde C, et al. Vitamin D3 and calcidiol are not equipotent. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:205-8. 8. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al. Recommended vitamin D levels in the general population. *Recommendaciones de vitamina D para la población general.* *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64 Suppl 1:7-14. 9. Ministerio de Sanidad. Nomenclador de Facturación. Disponible en: <http://www.msbs.gob.es/profesionales/nomenclador.do> [acceso: 12/2020]. 10. Ficha técnica DELTIUS® 25000 UI cápsulas duras. 11. Ficha técnica DELTIUS® 25000 UI/2,5 ml solución oral. 12. Ficha técnica Hidroferol® 0,266 mg cápsulas blandas.

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. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3. Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalcemia (calcemia >10,5 mg/dl), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). -Litiasis cálcica. -Hipervitaminosis D. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. **Insuficiencia hepática o biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. **Insuficiencia renal:** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. **Insuficiencia cardíaca:** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producir hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. **Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxicalsitriol 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-dehidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. -Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. **-Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. -Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. -Parafina y aceite mineral: Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. **-Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. -Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. **-Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. **-Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antiangiogénica, por antagonismo de sus acciones. -Vitamina D: Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. **-Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. **-Corticosteroides:** Contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir

y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosisificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que 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 libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis. Síntomas:** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, 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 cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol). La vitamina D3 se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D3 debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroides (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroides) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroides: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroides. **5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25(OH)-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por períodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supraauricular, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Período de validez.** 4 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o 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.** 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 blancas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 EUROS (PVP IVA).

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

Siempre por delante



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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. EVOPAD 25µg/24h parches transdérmicos EVOPAD 50µg/24h parches transdérmicos EVOPAD 75µg/24h parches transdérmicos EVOPAD 100µg/24h parches transdérmicos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** EVOPAD 25 µg/24 h parches transdérmicos. 1,55 mg de estradiol formulado como 1,6 mg de estradiol formulado. EVOPAD 50 µg/24 h parches transdérmicos. 3,10 mg de estradiol formulado como 3,2 mg de estradiol hemihidratado. EVOPAD 75 µg/24 h parches transdérmicos. 4,65 mg de estradiol formulado como 4,8 mg de estradiol hemihidratado. EVOPAD 100 µg/24 h parches transdérmicos. 6,20 mg de estradiol formulado como 6,4 mg de estradiol hemihidratado Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** EVOPAD es un parche transdérmico de tipo matricial, cuadrado, transparente, auto-adhesivo, con un espesor de 0,1 mm, para la aplicación sobre la superficie de la piel. EVOPAD es un parche laminado plano de dos capas. La primera capa es una lámina protectora flexible, traslúcida y casi incolora. La segunda capa es una lámina adhesiva monocapa (matriz) formada por adhesivo acrílico y goma guar y que contiene estradiol hemihidratado (17-beta-estradiol). Este sistema está protegido por una hoja despegable de poliéster que está fijada a la matriz adhesiva y se quita antes de aplicar el parche a la piel. La hoja de poliéster está recubierta de silicona por ambos lados. La hoja despegable tiene una abertura con forma de S para facilitar su retirada antes de usar el parche. Cada EVOPAD se suministra dentro de un sobre protector herméticamente cerrado. EVOPAD está disponible en cuatro tamaños que corresponden a cuatro dosis diferentes: **EVOPAD 25 µg/24 h parches transdérmicos** tiene una superficie de 8 cm² y contiene 1,6 mg de estradiol hemihidratado, lo que corresponde a una liberación nominal de 25 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 25 en el centro del borde inferior. **EVOPAD 50 µg/24 h parches transdérmicos** tiene una superficie de 16 cm² y contiene 3,2 mg de estradiol hemihidratado, lo que corresponde a una liberación nominal de 50 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 50 en el centro del borde inferior. **EVOPAD 75 µg/24 h parches transdérmicos** tiene una superficie de 24 cm² y contiene 4,8 mg de estradiol hemihidratado, lo que corresponde a una liberación nominal de 75 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 75 en el centro del borde inferior. **EVOPAD 100 µg/24 h parches transdérmicos** tiene una superficie de 32 cm² y contiene 6,4 mg de estradiol hemihidratado, lo que corresponde a una liberación nominal de 100 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 100 en el centro del borde inferior. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** -Terapia de sustitución de estrógeno para corregir la deficiencia de estrógeno y síntomas asociados debidos a menopausia, natural o inducida quirúrgicamente, tales como trastornos vasomotores (sofocos), trastorno urogenital (atrofia vulvovaginal y uretritis atrofica). -Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis. -En mujeres con útero intacto, la administración de estrógenos deberá acompañarse siempre de la administración secuencial de un progestágeno. La experiencia en mujeres mayores de 65 años es limitada. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología Adultos. EVOPAD debe aplicarse dos veces por semana, cada parche utilizado se debe retirar después de 3-4 días y se aplica uno nuevo. EVOPAD se puede utilizar en régimen continuo (mujeres histerectomizadas o aquellas que presenten manifestaciones graves del síndrome de deficiencia de estrógenos durante el descanso terapéutico) o bien cíclico de 3 semanas seguido de un periodo de descanso terapéutico de 7 días. Durante este periodo se puede producir sangrado vaginal. Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos, deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible. En el curso del tratamiento, la dosis debe adaptarse según sea necesario, dependiendo de los signos que indican sobre-estrogenización o pérdida de eficacia. Para la terapia de mantenimiento debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Para el tratamiento de la osteoporosis se recomienda el uso de parches de 50, 75 o 100 microgramos. No se superará la dosis de 100 µg de estradiol/24 horas. No se dispone de datos suficientes para controlar el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. La THS se mantendrá solo mientras el beneficio que supone el alivio de los síntomas supere a los riesgos de la THS. En pacientes con útero, el estrógeno siempre debe complementarse con la administración secuencial de un progestágeno: Durante el tratamiento continuado con EVOPAD se recomienda la utilización concomitante de un progestágeno durante 12 a 14 días consecutivos en el mes/ciclo de 28 días. Durante el tratamiento cíclico de 21 días con EVOPAD se recomienda la utilización concomitante de un progestágeno durante los últimos 12 ó 14 días de ciclo (por ejemplo, comienzo en el día 8 u 10 del ciclo). La terapia hormonal sustitutiva (THS) debe continuarse sólo mientras los beneficios superen los riesgos para la paciente. No se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas, a no ser que exista un diagnóstico previo de endometriosis. El sangrado vaginal se produce normalmente después de empezar el tratamiento con el progestágeno. Población pediátrica. EVOPAD no está indicado en niños. Pacientes de edad avanzada. No hay datos suficientes en lo que se refiere al uso de EVOPAD en ancianos (mayores de 65 años). Forma de administración. El parche EVOPAD debe aplicarse en una zona limpia, seca, sana e intacta de la piel del tronco, por debajo de la cintura. Las cremas, lociones o polvos pueden afectar a las propiedades adherentes del parche. El parche no debe aplicarse en las mamas ni cerca de ellas. Hay que rotar la zona de aplicación; debe transcurrir una semana como mínimo para repetir la aplicación en un punto concreto. La zona de piel elegida no podrá estar herida ni irritada. No se debe aplicar en la zona de la cintura, pues se puede rozar demasiado el parche. El parche debe ser utilizado inmediatamente después de abrir la bolsita. Retire una parte de la lámina protectora. Aplique la zona expuesta del adhesivo al punto de aplicación, desde el borde hacia el centro; evite que el parche se arrugue. Se retira la segunda parte de la lámina protectora y se aplica la parte del parche recién destapada. Siga evitando que se arrugue el parche y utilice la palma de la mano para presionar el parche sobre la piel y para que adopte la temperatura de la piel, a la que el efecto de adhesión es óptimo. El paciente debe evitar el contacto entre los dedos y la parte adhesiva del parche durante la aplicación. Si se desprende un parche y no se adhiere adecuadamente a la piel, debe ser sustituido inmediatamente por otro nuevo. No obstante, se mantendrán el día normal de sustitución del parche. No es necesario quitarse el parche para bañarse o ducharse. Pero se recomienda retirarlo antes de tomar una sauna, y poner uno nuevo inmediatamente después si el anterior no se adhiere adecuadamente. Si se produce el olvido del cambio o aplicación de un parche, éste debe cambiarse o aplicarse lo más pronto posible y continuar el tratamiento de acuerdo al ciclo previsto inicialmente. El olvido de una dosis puede incrementar la posibilidad de sangrado y manchado durante el ciclo. Para retirar el parche de EVOPAD levante un borde y tire con suavidad (ver sección 6.6). Si queda adhesivo sobre la piel después de retirar el parche EVOPAD puede eliminarse lavando la zona con agua y jabón, o frotoando con los dedos. **4.3. Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1; -Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo; -Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p.ej. cáncer de endometrio); -Hemorragia genital no diagnosticada; -Tumores premalignos (por ejemplo, hiperplasia de endometrio atípica no tratada); -Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas; -Tromboembolismo venoso (TEV) idiopático o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar); -Alteración trombofílica conocida (p. ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4); -Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. accidente cerebrovascular, infarto de miocardio); -Porfiria. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos. La evidencia de riesgos asociados al tratamiento hormonal de sustitución (THS) en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, el balance beneficio riesgo para estas mujeres puede ser más favorable debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, que en mujeres maduras. Examen médico/seguimiento. Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento hormonal de sustitución (THS) debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debe de tener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de uso de la THS. Si durante el tratamiento se presentan repetidamente sangrados repentinos, sangrados vaginales inesperados y se detectan cambios durante el examen de las mamas será necesario un nuevo examen médico. Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver "cáncer de mama" más adelante). Las exploraciones, incluyendo mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta. Las mujeres histerectomizadas que requieren terapia hormonal postmenopáusica deberán recibir tratamiento sustitutivo con estrógenos solos a no ser que exista un diagnóstico de endometriosis. Condiciones que requieren una supervisión. Si aparece cualquiera de estas situaciones o ha ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. -Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis; -Antecedentes o factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación); -Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, p.ej. cáncer de mama en familiares de primer grado; -Hipertensión arterial; -Trastornos hepáticos (p. ej. adenoma hepático); -Diabetes mellitus con o sin afectación vascular; -Colelitiasis; -Migraña o cefalea (grave); -Lupus eritematoso sistémico (LES); -Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación); -Epilepsia; -Asma; -Otosclerosis; -Angioedema hereditario; -Prurito; -Mastopatia. Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante el tratamiento con THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento. Condiciones que requieren un seguimiento durante la terapia estrógena: -Los estrógenos pueden causar retención de líquidos. La disfunción cardíaca o renal se debe observar cuidadosamente. -Alteraciones o insuficiencia leve de la función hepática. -Historial de ictericia colestática. -Hipertrigliceridemia pre-existente. Con la terapia estrógena, se han notificado casos raros de aumentos importantes de los triglicéridos en plasma que provocaron pancreatitis. Razones para la retirada inmediata de la terapia: Se debe discontinuar la terapia en caso de identificar una contraindicación y en las siguientes situaciones: -Ictericia o deterioro de la función hepática; -Aumento significativo en la presión sanguínea; -Nuevo episodio de cefalea tipo migraña; -Embarazo. Hiperplasia y cáncer de endometrio. El riesgo de hiperplasia y de cáncer de endometrio se incrementa en mujeres con útero intacto que reciben estrógenos solos durante periodos prolongados (ver sección 4.8). El aumento del riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres que reciben únicamente estrógenos varía de entre 2 a 12 veces con respecto a mujeres que no son usuarias del TSH, siendo este riesgo dependiente de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno utilizada (ver sección 4.8). Después de interrumpir el tratamiento, el riesgo puede mantenerse aumentado durante al menos 10 años. Se ha estimado, en mujeres con útero tras una terapia de 1 a 5 años de duración basada sólo en estrógeno un incremento del riesgo de cáncer de endometrio de 3 veces con respecto al riesgo inicial, (aproximadamente éste es de un 3 % en el caso de mujeres de 50 años de edad) con efectos que persisten durante varios años después de interrumpir el tratamiento con estrógeno. La adición de un progestágeno de manera cíclica durante al menos 12 días al mes en ciclos de 28 días o bien de manera continua con una terapia combinada de estrógeno-progestágeno en mujeres no histerectomizadas, previene del exceso de riesgo asociado al tratamiento TSH basado sólo en estrógenos. Aunque el tratamiento con progestágeno durante al menos 10 días del ciclo reduce el riesgo de hiperplasia de endometrio, la cual puede ser precursora de cáncer endometrial, se recomienda, para maximizar la protección del endometrio, seguir un tratamiento con progestágeno de 12-14 días por ciclo. Cada ciclo secuencial estrógeno/estrógeno-progestágeno resulta en un sangrado cíclico en la mayoría de las mujeres. En mujeres con útero que no pueden tolerar o usar un progestágeno, se puede valorar el uso de terapia estrógena no opuesta con un seguimiento a largo plazo, con vigilancia endometrial que puede incluir biopsias a realizar anualmente o tan pronto como se produzcan hemorragias o sangrados. En mujeres con útero intacto, no se ha estudiado aún la seguridad endometrial del uso conjunto del progestágeno con los parches de EVOPAD 100 (100 µg/día). Durante los primeros meses de tratamiento suelen producirse hemorragias y sangrados irregulares. Si estas hemorragias o sangrados aparecen después de algún tiempo de haber iniciado el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, deberá investigarse la etiología de la hemorragia o el sangrado, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial. La estimulación estrógena no opuesta puede dar lugar a una transformación premaligna o maligna de un foco residual de endometriosis. Por ello, en mujeres histerectomizadas debido a una endometriosis, debe de considerarse la adición de un progestágeno, especialmente si se conoce que existe una endometriosis residual. Cáncer de mama. En conjunto los datos muestran un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS con estrógenos-progestágenos combinados o THS con estrógenos solo, que depende de la duración del uso de THS. Terapia de estrógenos-progestágenos combinados. -El ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés), y un metanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos coinciden en observar un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que tomaban estrógenos-progestágenos combinados como THS, que se manifiesta alrededor de 3 (1-4) años después (ver sección 4.8). Terapia basada sólo en estrógeno. -El ensayo clínico WHI identificó que no hay aumentos en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que utilizan terapia hormonal sustitutiva basada sólo en estrógenos. Los estudios observacionales han identificado un pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama menor que el encontrado en las pacientes tratadas con combinaciones de estrógeno y progestágeno (ver sección 4.8). Los resultados de un metanálisis a gran escala mostraron que después de suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de la THS. Cuando se haya usado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir más de 10 años. En el MWS el riesgo de cáncer de mama con estrógenos equinos conjugados (ECE) o estradiol (E2) resultó mayor cuando se combinaron con un progestágeno, ya sea de forma continua o secuencial, siendo esto independiente del tipo de progestágeno. Los datos no indicaron un riesgo diferente entre distintas vías de administración. En el estudio WHI, la administración en forma continua de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona se asoció con tumores de mama de tamaño ligeramente mayor y también con una mayor frecuencia de metástasis en nódulos linfáticos comparado con el placebo. La THS, especialmente la combinación estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección de cáncer de mama. Cáncer de ovario. El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama. Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos - progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinadas puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8). Tromboembolismo venoso. La THS se asocia con un mayor riesgo (1,3-3 veces) de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS (ver sección 4.8). Un ensayo controlado aleatorizado y estudios epidemiológicos han encontrado un riesgo de 2 a 3 veces mayor en las pacientes tratadas que en las no tratadas. Para mujeres no tratadas, se estima que el número de casos de TEV que aparecen en un periodo de 5 años es de unos 3 por cada 1.000 mujeres de 50-59 años y de 8 por cada 1.000 mujeres de 60-69 años. Se estima que en mujeres sanas que utilizan THS durante 5 años, el número adicional de casos de TEV en un periodo de 5 años sería de 2 a 6 (mejor estimación = 4) de cada 1.000 mujeres de 50-59 años y de 5 a 15 (mejor estimación = 9) de cada 1.000 mujeres de 60-69 años. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS (ver sección 4.8). Deberá evaluarse cuidadosamente en consulta con la paciente el balance riesgo/beneficio de la THS cuando esté presente algún factor de riesgo de aparición de TEV que no constituya una contraindicación. Entre los factores de riesgo de TEV cabe mencionar el uso de estrógenos, edades maduras, cirugía mayor, inmovilización permanente, periodo de embarazo/postparto, antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal > 30 Kg/m²), lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV. Las pacientes con antecedentes de TEV o estados trombofílicos conocidos tienen más riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Con el fin de descartar una posible predisposición trombofílica se deberá estudiar la existencia de antecedentes personales o familiares de tromboembolismo o aborto espontáneo recurrentes. En estas pacientes el uso de THS ha de considerarse contraindicado hasta que se haya realizado una evaluación a fondo de los factores trombofílicos o se haya iniciado el tratamiento anticoagulante. En las mujeres que no tengan antecedentes de TEV pero tengan familiares de primer grado con antecedentes de trombosis en edad joven, se puede ofrecer realizar una evaluación después de un cuidadoso asesoramiento de sus limitaciones (sólo una proporción de los defectos trombofílicos son identificados durante la evaluación). Si se detecta un defecto trombofílico el cual se asocia con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es "grave" (por ejemplo, deficiencia en antitrombina, proteína S, o proteína C o combinación de defectos), este medicamento sólo se debe de utilizar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo. Las mujeres que ya estén siendo tratadas con anticoagulantes requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento. El riesgo de TEV puede incrementarse temporalmente con una inmovilización prolongada, y tras un traumatismo importante o cirugía mayor. Tras una intervención quirúrgica, y al igual que a todas las pacientes en el postoperatorio, se prestará especial atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV. Es conveniente la interrupción temporal del tratamiento de 4 a 6 semanas antes de intervenciones quirúrgicas tras las que se prevea una inmovilización prolongada, como puede ser la cirugía electiva, particularmente cirugía abdominal y la cirugía ortopédica de miembros inferiores. El tratamiento no debe reinstaurarse hasta que la mujer tenga de nuevo movilidad completa. El tratamiento debe

interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Las mujeres deben ser advertidas de 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). **Enfermedad cardiovascular.** No deberá utilizarse la THS para prevenir enfermedades cardiovasculares. **Enfermedad arterial coronaria (EAC).** Los datos de ensayos clínicos controlados aleatorizados no muestran protección frente al infarto de miocardio en mujeres con o sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria, que recibieron terapia hormonal sustitutiva combinada o basada solo en estrógenos. Los datos de ensayos clínicos controlados aleatorizados no muestran beneficio cardiovascular con el tratamiento continuo combinado con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA). Dos ensayos clínicos a gran escala (WHI y HERS: Heart and Estrogen/progestin replacement Study) han demostrado un posible aumento de riesgo de morbilidad cardiovascular en el primer año de uso y ningún beneficio global. **Terapia basada solamente en estrógenos:** Datos controlados y aleatorizados no sugieren aumentos en el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres histerectomizadas que usan terapia basada exclusivamente en estrógenos. Hay una evidencia de que el inicio de terapia basada solo en estrógenos al comienzo de la menopausia puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. **Terapia combinada estrógenos-progestágenos:** El riesgo relativo de enfermedad cardiovascular durante el uso de terapia hormonal sustitutiva combinada estrógeno-progestágeno está ligeramente aumentado. El riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular depende fuertemente de la edad. El número de nuevos casos de enfermedad cardiovascular debido al uso de estrógeno-progestágeno es muy bajo en mujeres sanas próximas a la menopausia, pero aumenta con edad avanzada. Para otros productos de THS existen solamente datos limitados procedentes de ensayos controlados aleatorizados que evalúen el riesgo de morbilidad o mortalidad cardiovascular asociado a THS. Por lo tanto, no es seguro que estos hallazgos puedan aplicarse a otros productos de THS. **Accidente cerebrovascular.** En un gran ensayo clínico aleatorizado (ensayo WHI) se halló, como resultado secundario, un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular de tipo isquémico en mujeres sanas durante el tratamiento continuo combinado con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA). En mujeres que no utilizan THS, se estima que el número de casos de accidente vascular cerebral que aparecen en un período de 5 años es de unos 3 por cada 1.000 mujeres de 50-59 años y de 11 por cada 1.000 mujeres de 60-69 años. Se estima que para mujeres que utilizan estrógenos conjugados y MPA durante 5 años, el número de casos adicionales sería de 0 a 3 (mejor estimación = 1) por cada 1.000 mujeres tratadas de 50-59 años y de 1 a 9 (mejor estimación = 4) por cada 1.000 mujeres tratadas de 60-69 años. La terapia combinada estrógeno-progestágeno y la terapia basada solo en estrógeno está asociada a un aumento de 1,5 veces el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o momento de inicio de la menopausia. No obstante, dado que el riesgo basal de accidente cerebrovascular está fuertemente ligado a la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.8). No se conoce si el aumento del riesgo de accidente cerebrovascular también puede aplicarse a otros productos de THS. Por lo tanto, no existen datos que apoyen que la frecuencia de acontecimientos cardiovasculares o de accidentes cerebrovasculares pueda ser diferente con EVOPAD. **Demencia.** No existe evidencia que concluya una mejora de la función cognitiva. La THS no debe utilizarse para mejorar la función cognitiva o prevenir el deterioro cognitivo, ya que no se ha demostrado eficacia en esta indicación. Existen datos del ensayo WHI que muestran un incremento del riesgo de probable demencia en mujeres comienzan el tratamiento continuo combinado con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona o basado solo en estrógenos después de los 65 años. Se desconoce si estos hallazgos son aplicables a mujeres postmenopáusicas más jóvenes o a otros productos utilizados como THS. **Osteoporosis.** Al iniciar la THS para la prevención de osteoporosis en mujeres con riesgo de fracturas, deberán valorarse detenidamente los beneficios frente a los riesgos para la paciente, teniendo en cuenta posibles terapias alternativas. Se recomienda una re-evaluación periódica de los riesgos y beneficios a lo largo del tratamiento. **Otras condiciones.** Se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos. También se deberá vigilar estrechamente a las pacientes con insuficiencia renal en fase terminal ya que el nivel plasmático de los principios activos circulantes de EVOPAD es probable que aumente. Las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente deberán ser estrechamente vigiladas durante el tratamiento sustitutivo con estrógenos u hormonas, dado que se han descrito raramente casos de elevaciones importantes de triglicéridos plasmáticos, que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis con el tratamiento oral con estrógeno en pacientes con esta alteración. Aunque los datos recogidos hasta la actualidad sugieren que los estrógenos no alteran el metabolismo de los carbohidratos, las mujeres diabéticas deberán ser controladas durante el inicio del tratamiento hasta que no se disponga de más información. Los estrógenos aumentan la unión de globulina tiroidea (TBG), dando lugar a niveles aumentados de hormona tiroidea circulante, como refleja la PBI (yodo ligado a proteína), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La recaptación de T3 está disminuida, lo que refleja el aumento de TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Las concentraciones séricas de otras proteínas de unión pueden también verse modificadas, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG), la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), lo que dará lugar a una elevación de los niveles de corticosteroides y esteroides séricos respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina o ceruloplasmina, pueden verse también incrementadas. Especialmente en las mujeres con antecedentes de cloasma uterino, se puede producir en ocasiones cloasma. Las mujeres con predisposición a cloasma deben minimizar la exposición al sol o radiación ultravioleta mientras tomen THS. **Sensibilización por contacto.** La sensibilización por contacto ocurre con todas las aplicaciones tópicas. Aunque es extremadamente raro, se deberá advertir a las mujeres que desarrollen sensibilización por contacto a alguno de los componentes del parche de que podría aparecer una reacción de hipersensibilidad grave con la exposición continuada. Deberá advertirse a las mujeres que EVOPAD no es un anticonceptivo, ni restablecerá la fertilidad. Los parches deben guardarse fuera del alcance de los niños y animales. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que se conoce que inducen las enzimas metabolizadoras de fármacos, específicamente las enzimas del citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p. ej. barbitúricos (fenobarbital), hidantoínas (fenitoína), carbamazepina), meprobamato, bosentan y antiinfecciosos (p. ej. rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). Se deberá tener precaución si la mujer está tomando inhibidores de la proteasa (p.ej. ritonavir y nelfinavir), que son inhibidores potentes de las enzimas del citocromo P450 pero, por el contrario, muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante con hormonas esteroides. Preparaciones a base de plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) también pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y gestágenos. Clínicamente, un aumento en el metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede traducirse en una reducción de sus efectos y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos. La administración transdérmica de THS evita el efecto de primer paso hepático, y por lo tanto, la aplicación transdérmica de estrógenos puede estar menos afectada por los medicamentos inductores enzimáticos que la administración oral de hormonas. Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos han mostrado una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de lamotrigina cuando se coadministran debido a la inducción de la glucuronidación de lamotrigina. Esto podría reducir el control de las convulsiones. Aunque no se ha estudiado la interacción potencial entre la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos y lamotrigina, se espera que exista una interacción similar, que podría llevar a una reducción del control de las convulsiones entre mujeres que toman ambos medicamentos juntos. Por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis de lamotrigina. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** EVOPAD no debe utilizarse durante el embarazo. Si se produce el embarazo durante el tratamiento con EVOPAD, éste debe interrumpirse inmediatamente. Los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha en los que se refería una exposición fetal inadvertida a estrógenos no mostraron efectos teratogénos o fetotóxicos. **Lactancia.** EVOPAD no está indicado durante la lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han llevado a cabo estudios que valoren los efectos de EVOPAD sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** La seguridad de EVOPAD fue evaluada en 2.584 pacientes que participaron en 15 ensayos clínicos y que recibieron al menos una administración de EVOPAD. En 8 de los 15 ensayos clínicos, se les preguntó así mismo a los pacientes sobre los signos y síntomas en el lugar de aplicación (N=1.739 pacientes). Basándonos en los datos de seguridad de estos ensayos clínicos, las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) notificadas con mayor frecuencia (incidencia $\geq 5\%$) fueron (con % de frecuencia): exantema en el lugar de aplicación (20,8%), prurito en el lugar de aplicación (19,8%), eritema en el lugar de aplicación (8,5%), dolor de cabeza (7,8%) y dolor en el pecho (6,6%). Incluyendo las RAMs mencionadas con anterioridad, la siguiente tabla recoge las RAMs que han sido notificadas durante la utilización de EVOPAD en cualquier ensayo clínico o en la experiencia post comercialización. Las categorías de frecuencia se agrupan utilizando el siguiente criterio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de Órgano o Sistema	Reacciones Adversas al Medicamento. Categoría de Frecuencia.				
	Muy frecuente ($\geq 1/10$)	Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)	Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$)	No conocida
Infecciones e infestaciones		Molismias genital	Candidiasis genital		
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)				Cáncer de mama	Cáncer endometrial
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Aumento de peso o Disminución de peso			
Trastornos psiquiátricos			Depresión	Ansiedad, Disminución de libido, Aumento de libido	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Nerviosismo, Cambios de humor, Insomnio	Vértigo, Mareo	Parestesia, Epilepsia Migraña	Accidente cerebrovascular
Trastornos oculares			Alteración visual	Intolerancia a las lentes de contacto	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones		Infarto de miocardio
Trastornos vasculares			Aumento de la presión arterial	Trombosis	Trombosis venosa profunda
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					Embolismo pulmonar
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, Diarrea, Náuseas	Flatulencia, Dispepsia,	Distensión abdominal, Vómitos, Meteorismo	
Trastornos hepatobiliares				Litiasis biliar	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, Exantema, Sequedad de piel	Decoloración de la piel, Urticaria, Eritema nodoso	Hirsutismo, Acné	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Artralgia, Dolor de espalda,	Mialgia	Miastenia, Calambres musculares
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Alteraciones menstruales	Metrorragia, Menorragia, Sangrados vaginales irregulares, Espasmos uterinos, Vaginitis, Hiperplasia endometrial, Sangrados vaginales/uterinos incl. manchados	Aumento del tamaño de los pechos, Dismenoreas, Mastodinia, Dolor con la palpación de la mama	Lejoma uterino, Quistes paratubulares, Pólipos endocervicales, Dismenoreas, Leucorrea, Síndrome pre-menstrual, Aumento de tamaño de las mamas	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Prurito en el lugar de aplicación*, Exantema en el lugar de aplicación*	Dolor, Eritema en el lugar de aplicación*, Edema en el lugar de aplicación*, Reacción en el lugar de aplicación, Astenia, variaciones de peso	Edema, Edema generalizado, Edema periférico	Fatiga	
Exploraciones complementarias		Aumento de peso			
Anomalías de laboratorio			Aumento de las transaminasas		

* Signos/síntomas solicitados (recogidos como si/no) en 8 ensayos clínicos con EVOPAD. Se ha utilizado el término MedDRA más apropiado para describir cada reacción y los sinónimos y condiciones asociadas.

Riesgo de cáncer de mama: -Se ha notificado un aumento del riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama de hasta 2 veces en mujeres que toman tratamiento combinado estrógeno progestágeno durante más de 5 años. -El aumento del riesgo en mujeres que reciben tratamiento con sólo estrógenos es menor que el observado en mujeres que reciben estrógenos-progestágenos combinados. -El nivel del riesgo depende de la duración de uso (ver sección 4.4). -Se presentan las estimaciones de los cálculos del riesgo absoluto basados en resultados del mayor ensayo aleatorizado y controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios prospectivos epidemiológicos.

El mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos -Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de uso en mujeres con un IMC de 27 (kg/m²)

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 5 años (50-54 años)*	Riesgo Relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS después de 5 años
		TSH con estrógenos sólo	
50	13,3	1,2	2,7
		Estrógenos-progestágenos combinados	

50	13,3	1,6	8,0
*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m ²). Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.			
Riesgo adicional calculado de cáncer de mama tras 10 años de uso en mujeres con IMC 27 (kg/m²)			
Edad al comienzo de la TSH (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que nunca hayan usado TSH en un periodo de 10 años (50-59 años)*	Riesgo Relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman TSH tras 10 años
TSH con estrógenos sólo			
50	26,6	1,3	7,1
Estrógeno-progestágenos combinados			
50	26,6	1,8	20,8
*Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m ²) Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.			

Estudio WHI en EE.UU. – Riesgo adicional estimado de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo placebo más de 5 años	Proporción del Riesgo & IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres usuarias de TSH durante más de 5 años (IC del 95 %)
Solamente estrógenos de equinos conjugados (ECE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6 – 0)*3
ECE + MPA (estrógeno & progestágenos)			
50-79	17	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

*3 estudio WHI en mujeres que no tienen útero, que no mostraron un aumento del riesgo de cáncer de mama.

§ Cuando se realizó el análisis estrictamente a mujeres que no habían utilizado TSH antes del estudio no hubo un aumento aparente del riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de los 5 años el riesgo fue mayor que en las no usuarias.

Riesgo de cáncer de endometrio: En mujeres postmenopáusicas con útero. El riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con útero que no utilizan la TSH es de 5 de cada 1.000 mujeres. En mujeres con útero, no se recomienda el uso de TSH basada sólo en estrógeno debido a que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4). En mujeres con útero intacto, el riesgo de hiperplasia de endometrio y cáncer de endometrio aumenta con la duración del tratamiento con estrógenos solos. Dependiendo de la duración y de la dosis en los tratamientos basados sólo en estrógenos, el incremento del riesgo de cáncer de endometrio identificado en los estudios epidemiológicos varía entre 5 y 55 nuevos casos diagnosticados por cada 1.000 mujeres entre 50 y 65 años. Cuando se añade un progestágeno a la TSH con estrógenos solos se reduce de manera muy importante este incremento del riesgo. La adición de un progestágeno a la terapia con estrógenos durante al menos 12 días por ciclo puede prevenir este incremento del riesgo. En el estudio Million Women el uso durante cinco años de terapia TSH combinada (secuencial o continua) no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)). **Riesgo de cáncer de ovario:** El uso de TSH con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4). Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres a tratamiento con TSH en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con TSH (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con TSH durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con TSH, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años. **Riesgo de trombosis venosa:** La TSH está asociada a un aumento de 1,3 a 3 veces el riesgo relativo de desarrollo de trombosis venosa profunda (TEV), por ejemplo, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La frecuencia de cada acontecimiento es más probable durante el primer año de uso de TSH (ver sección 4.4). Resultados de los estudios WHI se presentan a continuación:

Estudios WHI – Riesgo adicional de TEV a partir de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo de placebo más de 5 años	Proporción de Riesgo & IC del 95 %	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de TSH
Solamente estrógeno, oral*4			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)
Estrógeno-progesterona, oral combinada			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 – 13)

*4 Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad coronaria arterial: El riesgo de enfermedad coronaria arterial está ligeramente aumentado en las mujeres que utilizan TSH combinada estrógeno-progestágeno a partir de los 60 años (ver sección 4.4). **Riesgo de accidente cerebrovascular:** -El uso de estrógenos solos y de terapia estrógeno progestágeno está asociada a un aumento del riesgo relativo de accidente cerebrovascular de hasta 1,5 veces. El riesgo de accidente cerebrovascular con hemorragia no está aumentado durante el uso de TSH. -Este riesgo relativo no depende de la edad o de la duración de uso, pero dado que el riesgo basal depende fuertemente de la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan TSH aumentará con la edad, ver sección 4.4.

Estudios combinados WHI – Riesgo adicional de accidente cerebrovascular*5 a partir de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo de placebo más de 5 años	Proporción de Riesgo & IC del 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de TSH
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

*5 No hubo diferencias entre el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

Se han descrito otras reacciones adversas asociadas con el tratamiento de estrógeno solo o combinado estrógeno/progestágeno: -neoplasias estrógeno-dependientes benignas o malignas, p.ej. cáncer de endometrio, -tromboembolismo venoso, p.ej. trombosis venosa profunda en piernas o pelvis y embolismo pulmonar, exacerbación de venas varicosas, hipertensión (ver secciones 4.3 Contraindicaciones y 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo). -infarto de miocardio, -accidente vascular cerebral, -alteraciones del tejido subcutáneo y de la piel: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular, dermatitis de contacto, alteraciones de la pigmentación, prurito generalizado, exantema, urticaria y angioedema. -alteración de la vesícula biliar -Probable demencia a partir de 65 años (ver sección 4.4.). Si se presentan algunos de estos efectos el tratamiento con EVOPAD debe discontinuarse inmediatamente. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es/> **4.9. Sobredosis.** Es poco probable que se produzca sobredosis con este tipo de aplicación. Los síntomas de sobredosis pueden consistir en sensibilidad o dolor de las mamas, hemorragia intercurrente. En algunas mujeres también pueden producirse náuseas, vómitos e interrupción del sangrado. No existe un antídoto específico y el tratamiento a administrar deberá ser sintomático. Se pueden revertir estos síntomas retirando el parche. Los estudios de toxicidad aguda no indican un riesgo de efectos adversos agudos en el caso de ingesta inadvertida de varias dosis terapéuticas diarias. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** EVOPAD 25 µg/24 h parches transdérmicos. -Adhesivo: copolímero de acrilato-vinilacetato: 59,20 mg; -Goma guar: 1,92 mg; -Lámina protectora: lámina de polietileno tereftalato: 21,12 mg; -Hoja despegable: polietileno tereftalato; -Siliconizado (se retira antes de la aplicación). EVOPAD 50 µg/24 h parches transdérmicos. Adhesivo: copolímero de acrilato-vinilacetato: 118,40 mg; -Goma guar: 3,84 mg; -Lámina protectora: lámina de polietileno tereftalato: 42,24 mg; Hoja despegable: polietileno tereftalato siliconizado (se retira antes de la aplicación). EVOPAD 75 µg/24 h parches transdérmicos. Adhesivo: copolímero de acrilato-vinilacetato: 117,60 mg; -Goma guar: 5,76 mg; -Lámina protectora: lámina de polietileno tereftalato: 63,36 mg; -Hoja despegable: polietileno tereftalato siliconizado (se retira antes de la aplicación). EVOPAD 100 µg/24 h parches transdérmicos. -Adhesivo: copolímero de acrilato-vinilacetato: 236,80 mg; -Goma guar: 7,68 mg; -Lámina protectora: lámina de polietileno tereftalato 84,88 mg; -Hoja despegable: polietileno tereftalato siliconizado (se retira antes de la aplicación). **6.2. Incompatibilidades.** No se deben aplicar cremas, lociones o polvos en la zona de la piel donde se aplica el parche para impedir la interferencia en las propiedades adhesivas de EVOPAD. **6.3. Periodo de validez.** EVOPAD tiene un periodo de validez de 2 años si se conserva a una temperatura no superior a 25°C. El producto puede usarse hasta la fecha de caducidad indicada en el envase. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25°C. Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños. Esto también es aplicable a los parches usados y desechados. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Cada envase tiene 8 parches en sobres recubiertos individuales. El sobre consta de un laminado de cuatro capas que incluye una barrera de aluminio antihumedad y una superficie externa de papel. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Los parches deben ser doblados y tirados a la basura (no por el inodoro), y deben mantenerse fuera del alcance de los niños. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Theramex Ireland Limited. 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1. D01 YE64. Irlanda. **8. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Aportación reducida. Tratamiento de larga duración. Financiado por la Seguridad Social. **9. PRECIOS.** Evopad 25 µg/24 h parches transdérmicos – 8 parches, PVP IVA: 6,09€. Evopad 50 µg/24 h parches transdérmicos – 8 parches, PVP IVA: 6,92€. Evopad 75 µg/24 h parches transdérmicos – 8 parches, PVP IVA: 7,37€. Evopad 100 µg/24 h parches transdérmicos – 8 parches, PVP IVA: 7,65€. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 12/2020.