

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Marzo - Abril 2020

Año MMXX

769

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio clínico para evaluar el efecto de un simbiótico oral, complemento alimentario, que contiene Lactobacilos Crispatus sobre la salud vaginal. Estudio SIMBOLAC

Palacios S

Prevención y tratamiento de las lesiones cervicales de bajo grado causadas por VPH: evidencias de un gel vaginal basado en Coriolus versicolor

Dexeus D, Agüera J, Calderón MA, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, De Santiago J, Donaire MC, Fiol G, García C, González S, Gurrea M, Hernández JJ, Lago V, Lobo I, López AC, López JA, Losa F, Lubrano A, Mancebo G, Palacios S, Quesada A, Riera M, Rodríguez I, Serrano L, Solé-Sedeno JM, Valenzuela O, Vanrell C, Mallafre A, Cortés J

Formación quirúrgica del residente de ginecología, experiencia en nuestro centro: "el quirófano del residente"

Vergara Ibáñez A, Orribo Morales O, Hernández Suárez M, Rodríguez Reyes R, Vásquez Carlón D, Martín Mederos JI

REVISIÓN

Realmente la endometriosis puede producir cáncer? Revisión de la literatura

Alonso-Espías M, Spagnolo E, García-Pineda V, Hernández-Gutiérrez A, Zapardiel I

Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico del endometrioma ovárico

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Apuntes emocionados sobre Cádiz Milenaria

Bajo Arenas, JM

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida

Cruz y Hermida, J





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

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

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

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

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

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

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

Correl electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

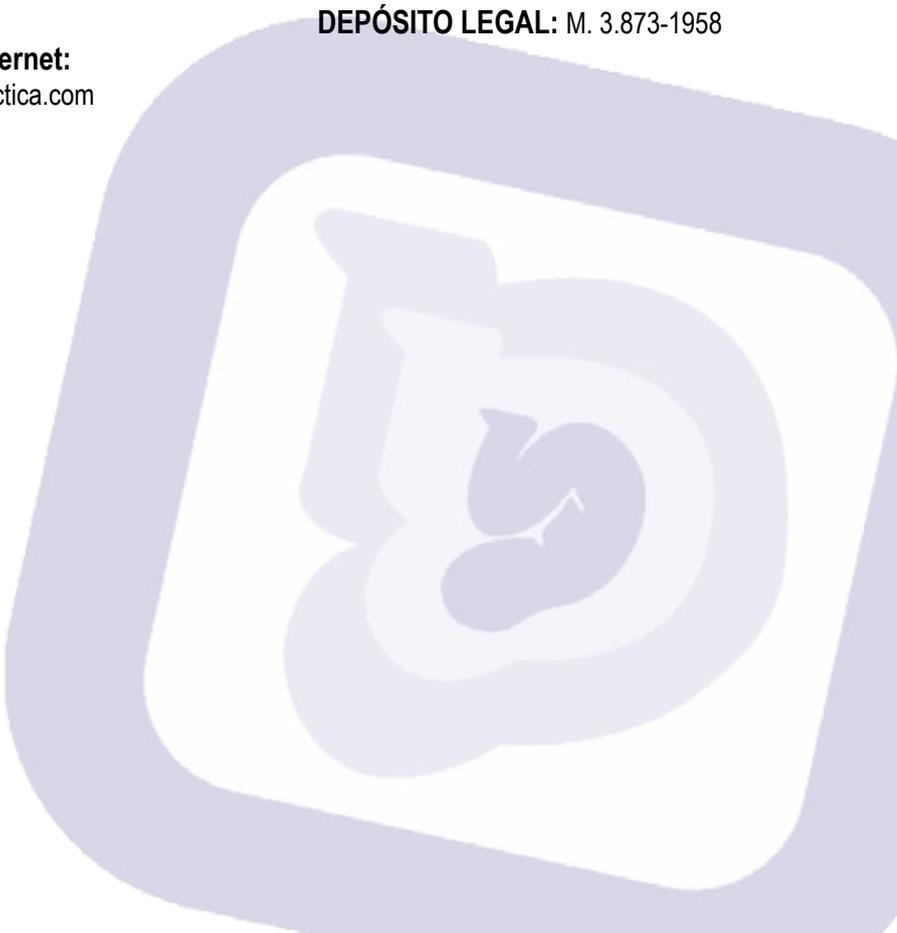
PUBLICACIÓN AUTORIZADA
como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.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

Zapardiel Gutiérrez, I

Mendoza, N

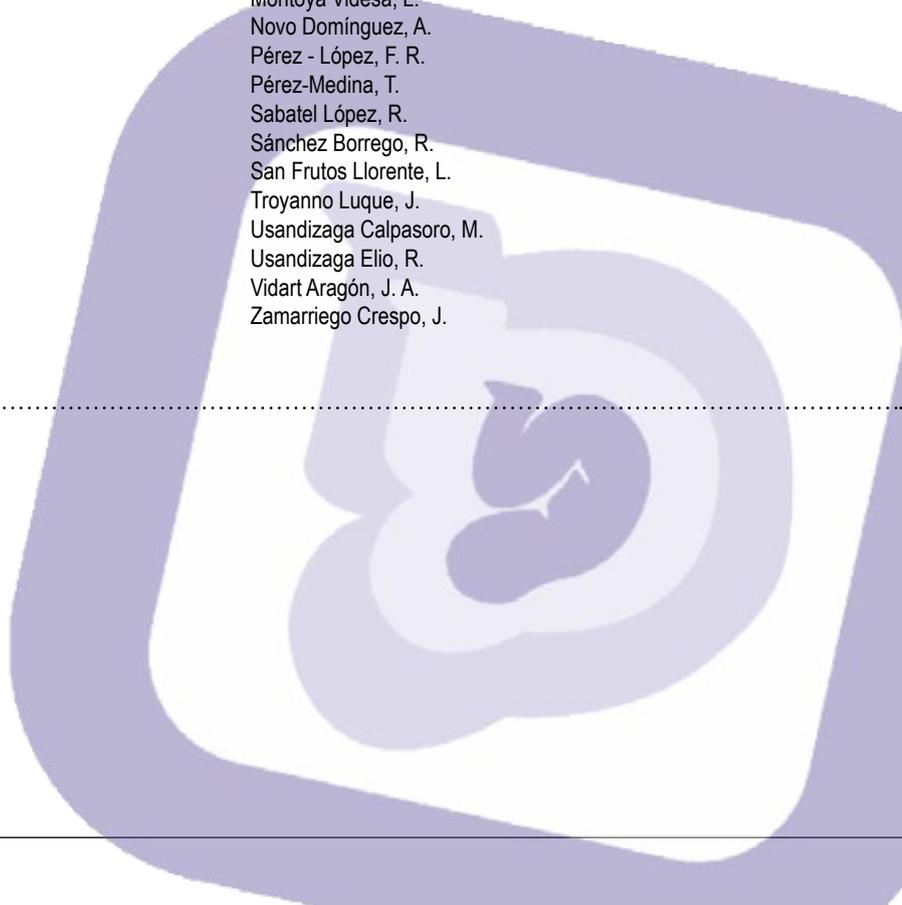
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano Tórtola, J.J

COMITE CIENTÍFICO

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

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





SUMARIO

AÑO MMXX ♦ MARZO - ABRIL 2020 ♦ NÚMERO 769

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio clínico para evaluar el efecto de un simbiótico oral, complemento alimentario, que contiene Lactobacilos Crispatus sobre la salud vaginal.

Estudio SIMBOLAC

Palacios S 68

Prevención y tratamiento de las lesiones cervicales de bajo grado causadas por VPH: evidencias de un gel vaginal basado en *Coriolus versicolor*

Dexeus D, Agüera J, Calderón MA, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, De Santiago J, Donaire MC, Fiol G, García C, González S, Gurrea M, Hernández JJ, Lago V, Lobo I, López AC, López JA, Losa F, Lubrano A, Mancebo G, Palacios S, Quesada A, Riera M, Rodríguez I, Serrano L, Solé-Sedeno JM, Valenzuela O, Vanrell C, Mallafre A, Cortés J 76

Formación quirúrgica del residente de ginecología, experiencia en nuestro centro: “el quirófano del residente”

Vergara Ibáñez A, Orribo Morales O, Hernández Suárez M, Rodríguez Reyes R, Vásquez Carlón D, Martín Mederos JI 84

REVISIÓN

¿Realmente la endometriosis puede producir cáncer? Revisión de la literatura

Alonso-Espías M, Spagnolo E, García-Pineda V, Hernández-Gutiérrez A, Zapardiel I 88

Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico del endometrioma ovárico

..... 98

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Apuntes emocionados sobre Cádiz Milenaria

Bajo Arenas, JM 104

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida

Cruz y Hermida, J 108



CONTENTS

MMXX YEARS ♦ MARCH-APRIL 2020 ♦ NUMBER 769

ARTÍCULO ORIGINAL

Clinical study to evaluate the effect of an oral symbiotic, food supplement, containing *Lactobacilli Crispatus* on vaginal health. SIMBOLAC study
Palacios S 68

Prevention and treatment of low-grade cervical lesions caused by HPV. PALOMA clinical trial
Dexeus D, Agüera J, Calderón MA, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, De Santiago J, Donaire MC, Fiol G, García C, González S, Gurrea M, Hernández JJ, Lago V, Lobo I, López AC, López JA, Losa F, Lubrano A, Mancebo G, Palacios S, Quesada A, Riera M, Rodríguez I, Serrano L, Solé-Sedeno JM, Valenzuela O, Vanrell C, Mallafré A, Cortés J 76

Surgical training for gynecology residents, our experience: "resident's day"
Vergara Ibáñez A, Orribo Morales O, Hernández Suárez M, Rodríguez Reyes R, Vásquez Carlón D, Martín Mederos JI 84

REVISIÓN

Can endometriosis really cause cancer? Literature review
Alonso-Espías M, Spagnolo E, García-Pineda V, Hernández-Gutiérrez A, Zapardiel I 88

Recommendations for the surgical treatment of ovarian endometrioma 98

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Excited notes about millennial Cadiz
Bajo Arenas, JM 104

Appointment with my memories at the end of the road of life
Cruz y Hermida, J 108

Artículo Original

Estudio clínico para evaluar el efecto de un simbiótico oral, complemento alimentario, que contiene Lactobacilos Crispatus sobre la salud vaginal. Estudio SIMBOLAC

Clinical study to evaluate the effect of an oral symbiotic, food supplement, containing Lactobacilli Crispatus on vaginal health. SIMBOLAC study

Palacios S

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

ABSTRACT

Introducción. El uso por vía vaginal de probióticos en la prevención de infecciones vaginales está bien documentado. Se reconoce como saludable la presencia de la mayor cantidad de lactobacilos crispatus (*L.crispatus*). Los simbióticos nacen para que el prebiótico, mantenga y hagan crecer los probióticos beneficiosos. Esta poco documentada la eficacia de los simbióticos por vía oral, para el mantenimiento del equilibrio y mejora de la microbiota vaginal.

Objetivos. El presente estudio evalúa el efecto de un simbiótico, en el que el probiótico oral que contiene varios lactobacilos (L): *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. fermentum*, *L. acidophilus* y *L. casei* a niveles altos de 1×10 a la 10 UFC, sobre la salud vaginal a través del análisis de los lactobacilos vaginales.

Metodos. Estudio clínico de intervención, prospectivo

CORRESPONDENCIA:

Santiago Palacios

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

y aleatorizado y con grupo control en 40 mujeres premenopáusicas sanas. Se estudió, en la basal a los 7 días y a los 60 (más menos 4 días), la composición de la microbiota vaginal por técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).

Resultados. El *Lactobacillus crispatus* a los 7 días resultó significativamente superior con respecto a la visita inicial en el grupo activo ($p=0,03$). Del mismo modo se observó un claro aumento entre la visita de los 60 días respecto la visita inicial. También, se observó diferencia estadísticamente significativa en el *Lactobacillus crispatus* en la visita de los 60 días entre las pacientes del grupo control y las del grupo activo $p=0,039$, donde la cantidad de resultados positivos al *L. crispatus* fue claramente superior en el grupo con tratamiento (81.3%) versus el grupo control (47,4%).

Conclusión. Podemos concluir que la utilización de un comprimido diario de un simbiótico oral en el que el probiótico contiene *L. crispatus* 1×10^{10} UFC, *L. gasseri* 1×10^{10} UFC, *L. fermentum* 1×10^{10} UFC *L. acidophilus* 1×10^{10} UFC y *L. casei* 1×10^{10} UFC, aumenta de forma significativa los *Lactobacillus crispatus* vaginales, tan pronto como a los 7 días, manteniéndose el efecto durante el tiempo de administración del simbiótico en este estudio (60 días).

Palabras claves: Simbiótico oral, lactobacilos vaginales, *Lactobacillus crispatus*.

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1892 A.S.G. Döderlein realizó el primer estudio microbiológico de la vagina, se describen los lactobacilos como los microbios vaginales dominantes. La microbiota vaginal es el conjunto de microorganismos presentes en la vagina y se compone de más de 200 bacterias con predominio de los lactobacilos (L) (1).

El equilibrio de la microbiota vaginal es un factor clave para la salud femenina que puede variar con la edad y con los niveles hormonales (principalmente estrógenos) (2,3). Cuando el equilibrio de la microbiota vaginal se altera, proliferan otros microorganismos como la *Gardnerella*, o la *Candida* hasta hacerse dominantes, produciendo infecciones vaginales de sintomatología muy molesta (picor, escozor, leucorrea, mal olor...). Los lactobacilos son claves en el mantenimiento de la homeostasis, y juegan un papel fundamental en la protección de la mucosa vaginal contra estos microorganismos patógenos (4). Se ha demostrado que actúan principalmente por las siguientes vías: la adherencia específica a las células epiteliales, formando una biopelícula que impide el asentamiento de microorganismos invasores; y la producción de compuestos antimicrobianos (5,6).

Los probióticos pueden definirse como microorganismos vivos que, ingeridos en cantidad adecuada, ejercen efectos beneficiosos en la salud, más allá de los inherentes a la nutrición básica. Los diversos estudios realizados con probióticos y sus nuevas formas galénicas están demostrando su eficacia en la diversas patologías que alteran el equilibrio dinámico vaginal y por tanto, un lugar en ese contexto, son los lactobacilos capaces de desarrollar diversas acciones reguladoras de la respuesta inmunitaria a nivel local y sobre todo liberando sustancias bactericidas, tales como peróxido de hidrógeno, ácido láctico, o péptidos antibacterianos como las bacteriocinas teniendo como resultado de todo ello una opción de restitución fisiológica de la microbiota vaginal.

Varios estudios confirman el efecto de los probióticos orales en la microbiota vaginal de forma segura. Así, los preparados orales parecen ser interesante ya que los estudios han demostrado que el recto era el reservorio natural de los lactobacilos vaginales comensales (5,6). De hecho, otros estudios confirman la efectividad de la administración de lactobacilos por vía oral en el mantenimiento de la calidad de la microbiota vaginal (5). Además de los beneficios descritos es muy poco frecuente que los lactobacilos causen patologías (raramente en casos de pacientes inmunodeprimidos), y no se han descrito patologías genitales por lactobacilos (6).

La microbiota vaginal alberga lactobacilos propios siendo los más saludables por su capacidad de producir

peróxido de hidrógeno y por tanto de mantener un pH ácido y proteger de infecciones; los *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. fermentum* y *L. acidophilus*. Sería entonces lógico tener un compuesto con todos estos lactobacilos. Por otra parte, puede ser interesante aumentar y proteger la microbiota intestinal utilizando otros lactobacilos propios intestinales como son *L. casei* (7,8). Sin embargo, al administrar el probiótico por vía oral, sabemos que hay que aumentar las unidades formadoras de colonias de los lactobacilos para conseguir que llegue buen nivel de los mismos a la vagina (5,7). Pero es interesante conseguir probióticos por vía oral, ya que se consigue la mejora del cumplimiento (9) y además un buen equilibrio de la microbiota intestinal (7).

Los simbióticos son aquellos que contienen una mezcla de productos, por una parte los prebióticos (fructanos o bifidobacterias) y por otra los probióticos. La razón es que el prebiótico favorezca el efecto del probiótico asociado (10).

El presente estudio evalúa el efecto de un simbiótico, en el que el probiótico contiene varios lactobacilos orales: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. fermentum*, *L. acidophilus* y *L. casei* a niveles altos de 1×10^8 a 10^9 UFC por vía oral, sobre la salud vaginal, a través del análisis de los lactobacilos vaginales. La fórmula empleada está exenta de gluten, de azúcar y es apta para intolerantes a lactosa y durante el embarazo y la lactancia.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un ensayo clínico de intervención, prospectivo y aleatorizado y con grupo control en 40 mujeres sanas para evaluar el impacto vaginal de la administración oral diaria de una dosis de simbiótico en el que el probiótico contiene *L. crispatus* 1×10^{10} UFC, *L. gasseri* 1×10^{10} UFC, *L. fermentum* 1×10^{10} UFC *L. L. acidophilus* 1×10^{10} UFC y *L. casei* 1×10^{10} UFC, durante 60 días.

El presente protocolo se ha llevado a cabo en consonancia con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki (1964) y enmiendas posteriores y ha realizado de acuerdo con la normativa vigente (Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre; Circular 07/2004 sobre investigaciones con Productos Sanitarios), las normas de Buenas Prácticas Clínicas y código deontológico. El Protocolo y todos los materiales del estudio han sido sometidos a un Comité Ético de Investigación Clínica para su evaluación (Hospital de la Princesa de Madrid) quienes, emitieron una autorización y una opinión favorable. Los investigadores han informado a todas las pacientes sobre los diferentes aspectos del estudio mediante la Hoja de Información a la Paciente y han obtenido la firma del consentimiento

informado por escrito, antes de incluirla en el estudio.

Estudio de intervención y diseño del estudio

Este estudio clínico de intervención se realizó en un solo centro (Instituto Palacios de Medicina y Salud de la Mujer de Madrid) incluyó a 40 mujeres sanas que tras firmar el consentimiento, fueron aleatorizadas en dos grupos de veinte mujeres cada una.

Los criterios de inclusión fueron mujeres sanas entre 18 y 45 años, premenopáusicas, no embarazadas, que utilizan métodos anticonceptivos efectivos (es decir, todo tipo de anticonceptivos (hormonales, DIU, químicos, condones), sin sintomatología vaginal ni toma de ningún tratamiento antiinfeccioso y con examen clínico y bacteriológico vaginal negativo y que no estuvieran tomando ningún tipo de probiótico. Fueron excluidas cualquier tipo de mujer con patología sistémica y de aparato genital, así como mujeres con sangrado vaginal no diagnosticado. Las participantes han sido reclutadas por el ginecólogo de forma consecutiva, es decir, a medida que han acudido a la consulta y han aceptado participar en el estudio, una vez comprobados los criterios de inclusión/exclusión.

El estudio se ha desarrollado en 2 (en un subgrupo 3) visitas presenciales y un contacto telefónico:

• VISITA 1:

Se explicaron a la paciente todos los aspectos del estudio y se verificaron todos los criterios de inclusión y de exclusión. Se firmó el consentimiento informado, se recogieron los antecedentes médicos de la paciente y/o patologías y tratamientos actuales; se realizó un cultivo vaginal para comprobar la presencia o no de infección y análisis de lactobacilos vaginales.

• CONTACTO TELÉFONICO (CT):

En este contacto, se informó a la paciente del resultado del cultivo realizado y se dieron las indicaciones pertinentes en caso de necesitar tratamiento. Se informó a las pacientes de grupo activo de la fecha de inicio del tratamiento.

• VISITA 1B (a los 7 días para un pequeño subgrupo)

Se realizó análisis de RT-PCR de la microbiota vaginal

• VISITA 2 (a los 60 días +/- 4 días)

Esta fue la segunda visita, para la mayoría de las pacientes excepto el pequeño subgrupo que se hizo un análisis de lactobacilos a los 7 días. En esta visita se realizó análisis de RT-PCR de microbiota vaginal a todas las pacientes y se recogieron los acontecimientos adversos

y la medicación concomitante. Se realizó el cuestionario de satisfacción y efectos adversos.

Procedimiento del estudio

El cultivo vaginal se realizó tras toma por el medico con hisopo estéril, conservado en temperatura entre +5 y +25, para posteriormente utilizar placas de cultivo de *Gardnerella*, agar-chocolate, Sabouraud y granada. Con estos cultivos se pueden detectar *Gardnerella*, levaduras, gonococo, *Haemophilus*, *S. agalactae*, *S. aureus* y *S. pyogenes*.

Tras demostrarse el cultivo vaginal negativo, se incluyeron mujeres y se asignaron de forma aleatorizada en dos grupos y se les administró el tratamiento. (I) Grupo 1 (20 mujeres): 1 cápsula del probiótico por vía oral y por día por 60 días. (II) Grupo 2 (20 mujeres): sirvieron de grupo control durante el mismo tiempo.

Se eligió el período de 60 (+/- 4 días) para la visita de control de la microbiota vaginal evitando el periodo de menstruación. A un pequeño subgrupo (6 pacientes) se hizo, además la determinación a los 7 días para ver si ya es un periodo de tiempo donde se ven diferencias entre ambos grupos.

Identificación de la microbiota vaginal

En la basal y los días 7 y 60 (+/- 4), se determinaron através de hisopos vaginales y por técnica de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, del inglés *Reverse transcription polymerase chain reaction*), los diferentes componentes de la microbiota vaginal. La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa, es una variante de la PCR, una técnica de laboratorio comúnmente usada en biología molecular para generar una gran cantidad de copias de ADN, proceso llamado "amplificación". En la RT-PCR, se retrotranscribe una hebra de ARN en ADN complementario (ADNc) usando una enzima llamada transcriptasa inversa o transcriptasa reversa, y el resultado se amplifica mediante una PCR tradicional.

Criterios de eficacia y seguridad

Variable principal

Objetivo Principal

Evaluar el efecto a los dos meses de un simbiótico oral que contiene *Lactobacillus crispatus* en la microbiota vaginal, a través del análisis de los lactobacilos vaginales. Determinar las diferencias en lactobacilos *crispatus* entre la basal y a los 60 días del grupo activo así como las diferencias con el grupo control. Para evaluar la salud vaginal de las participantes se analizarán cambios en

los niveles de *Lactobacillus crispatus* vaginales entre la Visita V1 y la Visita V2 entre ambos grupos.

VARIABLES SECUNDARIAS

- Establecer si a los 7 días, el tratamiento de choque produce cambios en la microbiota vaginal. Se comparó el resultado del *L Crispatus* obtenidos en Visita V1 con el de la Visita V1b.

- Para evaluar la satisfacción de la participante se analizarán las respuestas del cuestionario de satisfacción TSMQ 14 (11) realizado en visita V2 solo al grupo activo.

Se les dijo a los pacientes que noten cualquier evento adverso (local o general) durante el estudio y que consulten a su médico si es necesario. En la visita de control, el médico preguntó a los pacientes sobre los síntomas genitales o generales y tomas de cualquier tipo de medicamentos durante el estudio.

Análisis estadístico

Estadística descriptiva

Se realiza una estadística descriptiva de todas las variables necesarias para evaluar los objetivos primarios y secundarios del estudio. Se presentan los resultados con los intervalos de confianza al 95 %.

Objetivos del estudio

Las pruebas de Friedman han sido realizadas para estudiar la evolución de las variables en las pacientes del brazo activo en las tres visitas realizadas. Para determinar las diferencias entre los brazos control y activo en cada una de las visitas se realizaron las pruebas Chi-cuadrado.

RESULTADOS

La edad media de las mujeres incluidas fue de 31.13 años en el grupo activo y de 31,63 años en el grupo control ($p=0,86$) años. No se observaron diferencias significativas en cuanto a las características demográficas (edad, peso, altura, IMC) entre los grupos 1 y 2.

La muestra final del estudio se ha constituido con 35 pacientes de los cuales un 54,3% ($n = 19$) formaron el grupo control, ya que una no volvió y un 45,7% ($n = 16$) formaron el grupo activo, dos pacientes no volvieron, una se trasladó de ciudad y a otra paciente la operaron de fractura por caída haciendo deporte.

En la Tabla 1 se muestra el descriptivo y los resultados

Tabla 1. Descriptivo y evolución de los valores de las pruebas realizadas entre visitas

	Visita, mediana (RI)			Prueba de Friedman	
	Visita 1	Visita 1b	Visita 2	$\chi^2(2)$	p-valor
L Crispatus	0,9 (0,9 - 6,06)	4,97 (2,35 - 7,39)	2,27 (0,9 - 6,31)	6	0,05
Lact Gasseri	1,46 (0,9 - 1,88)	1,27 (0,9 - 3,37)	2,05 (1,46 - 2,34)	0,636	0,727
Jensenii	0,9 (0,9 - 4,47)	3 (1,2 - 5,14)	3,66 (1,38 - 5,88)	3,364	0,186
Iners	6,77 (2,12 - 7,7)	5,72 (0,9 - 7,5)	5,13 (1,91 - 6,07)	3,545	0,17
Gardnerella Vaginal	3,16 (2,27 - 6,66)	3,18 (3,03 - 3,87)	2,22 (1,53 - 2,5)	4,333	0,115

RI: rango intercuartílico

de las pruebas de Friedman realizadas para estudiar la evolución de las variables en las pacientes del brazo activo en las tres visitas realizadas. Las pruebas evidenciaron que en *L crispatus* se observaron cambios estadísticamente significativos. En *L crispatus* el valor en la visita a los 7 días (1b) resultó significativamente superior con respecto a la visita inicial (1) ($p=0,03$). Del mismo modo se observó un claro aumento entre la visita

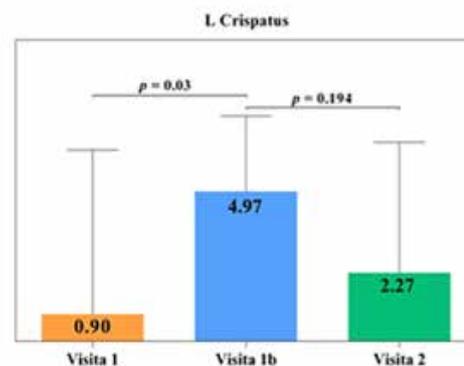


Figura 1

de los 60 días (Visita 2) que en la visita inicial (V1) (Fig 1).

En la Tabla 2 se muestra el descriptivo de las pruebas realizadas en ambos grupos de tratamiento. Se observa como el porcentaje de pacientes en las que ha resultado claro el aumento del *L crispatus* en la visita de los 60 días es de 81%, versus 47% en el grupo control. También es interesante observar como a los 60 días no existe ningún caso en el que haya aumentado la *Gardnerella vaginalis* en el grupo activo, versus 15,8% en el grupo control.

Para determinar las diferencias entre los brazos control y activo en cada una de las visitas se realizaron las pruebas Chi-cuadrado cuyos resultados se muestran en la Tabla 3. En *L crispatus* se observó diferencia estadísticamente significativa en la visita 2 entre las pacientes del grupo

Tabla 2. Descriptivo de los resultados pruebas según brazo de tratamiento

	Control, n (%)		Activo, n (%)	
	Visita 1	Visita 2	Visita 1	Visita 2
L Crispatus				
Negativo	9 (47,4)	10 (52,6)	4 (25)	3 (18,8)
Positivo	10 (52,6)	9 (47,4)	12 (75)	13 (81,3)
Lact Gasseri				
Negativo	6 (31,6)	10 (52,6)	10 (62,5)	8 (50)
Positivo	13 (68,4)	9 (47,4)	6 (37,5)	8 (50)
Jensenii				
Negativo	7 (36,8)	1 (5,3)	6 (37,5)	3 (18,8)
Positivo	12 (63,2)	18 (94,7)	10 (62,5)	13 (81,3)
Iners				
Negativo	3 (15,8)	8 (42,1)	2 (12,5)	4 (25)
Positivo	16 (84,2)	11 (57,9)	14 (87,5)	12 (75)
Gardnerella Vaginal				
Negativo	15 (78,9)	16 (84,2)	13 (81,3)	16 (100)
Positivo	4 (21,1)	3 (15,8)	3 (18,8)	0 (0)

Tabla 3. Comparaciones entre grupos según visita (Chi-cuadrado)

	Visita 1	Visita 2
	Control vs Activo	Control vs Activo
L Crispatus	0,172	0,039
Lact Gasseri	0,067	0,877
Jensenii	0,968	0,212
Iners	0,782	0,288
Gardnerella Vaginal	0,865	0,096
Gardnerella Atopobium	0,865	0,492

control y las del grupo activo $p=0,039$

El cuestionario de satisfacción con el tratamiento (TSQM), dio como conclusión que las pacientes están entre satisfechas y muy satisfechas (Tabla 4)

Seguridad

No se informaron efectos secundarios ni la retirada del tratamiento por parte de los pacientes o del médico durante el ensayo con las 16 mujeres del grupo activo.

DISCUSIÓN

Al final del tratamiento, se identificó que el *Lactobacillus crispatus* en vagina aumentaba claramente un 252% con respecto a la basal, y que esta diferencia a los dos meses era claramente significativa respecto al grupo control

($p=0,039$). Por RT-PCR se ha visto como en un 81% de las mujeres aumentaron de forma significativa los *L crispatus* a diferencia de un 47,4% en el grupo control. Por lo tanto, la dosis diaria de una cápsula de este simbiótico hace que exista una absorción importante vaginal de *Lactobacillus crispatus* tras la ingesta oral.

Otro hallazgo interesante ha sido el encontrar una clara significación estadística de *Lactobacillus crispatus* (un 552%, $p=0,03$) solo a los 7 días de tomar el simbiótico. Es cierto que no tenemos aquí grupo control y además son pocos casos, pero si se confirmaran apuntaría a que con un tratamiento tan solo de 7 días seríamos capaces de aumentar de forma clara el número de *Lactobacillus crispatus* vaginales.

Otro hallazgo interesante en nuestro estudio ha sido también ver que al final del tratamiento no existe ningún caso en el que haya aumentado la *Gardnerella vaginalis* en el grupo activo y si existió en el grupo control. Posiblemente si hubiéramos continuado más tiempo con el estudio se podría demostrar que en el grupo activo existirían menos vaginosis bacterianas clínicas que en el grupo control. Esto justificaría el uso de este simbiótico para la prevención de la vaginosis bacteriana.

Se han realizado pocos estudios sobre la absorción vaginal de lactobacilos después de una dosis oral de un probiótico y a nuestro entender ninguno con simbióticos. Parte de esta absorción es a través de las paredes intestinales y parte a través del periné al ser, el recto, un reservorio natural. Por lo que podemos confirmar la eficacia de la administración de este simbiótico oral, para el aumento de *Lactobacillus crispatus*. Gracias a la técnica RT-PCR se ha podido determinar la diversidad y la cantidad de la microbiana vaginal (12,13). Donde ha quedado clara la importancia de la presencia y cantidad del *Lactobacillus crispatus* (14).

Además la mayoría de los estudios que existen por vía oral, no señalan determinaciones de lactobacilos por RT-PCR, sino dan datos indirectos de menor prevalencia de infecciones clínicas mediante el puntaje de Nugent (15,16). Recientemente, Vladareanu R y cols (17) demuestra que la administración de probióticos orales *Lactobacillus plantarum* P17630 mejora la colonización vaginal de bacterias ácido lácticas y sugiere el uso de este producto oral para prevenir con éxito episodios de candidiasis vulvovaginal.

La exclusión de mujeres con signos clínicos o detección de infección vaginal está justificada por razones éticas. Hubiera sido controvertido no comenzar un tratamiento específico de la infección y esto, nuevamente, habría

introducido un sesgo en el ensayo. Sin embargo, posiblemente el impacto en el restablecimiento del equilibrio de los lactobacilos vaginales debe de ser mayor si existe una alteración de base y no en mujeres sanas, que ha sido nuestro caso.

Las dos muestras bacteriológicas se tomaron en un intervalo o de una semana para el subgrupo incluido a los 7 días y de 60 días para aproximar que las mujeres estuvieran cerca del punto de su ciclo o en la toma de anticonceptivos, es decir, bajo las mismas condiciones de impregnación hormonal, ya que hay estudios que han demostrado ligeros cambios en microbiota durante el ciclo menstrual (18,19).

Uno de los prebióticos más utilizados es la inulina. La inulina es el nombre con el que se designa a una familia de glúcidos complejos (polisacáridos), compuestos de cadenas moleculares de fructosa. Es, por lo tanto, un fructosano o fructano, que se encuentran generalmente en las raíces, tubérculos y rizomas de ciertas plantas fanerógamas (bardana, achicoria, diente de león, yacón, etc.) como sustancia de reserva. Forma parte de la fibra alimentaria (20).

La inulina atraviesa el estómago y el duodeno prácticamente sin sufrir cambios y alcanza el intestino delgado casi sin digerir. Aquí está disponible para ser metabolizada por algunos de los microorganismos intestinales, como las bifidobacterias y los lactobacilos, promoviendo su asentamiento y desarrollo (21). Por favorecer el crecimiento de las bifidobacterias se dice que la inulina tiene un efecto bifidogénico y por promover el crecimiento de microorganismos beneficiosos para la salud se considera que tiene actividad prebiótica (18).

Por lo tanto, los resultados de nuestro estudio concuerdan con los resultados de los pocos estudios que existen y que utilizan otras cepas de lactobacilos. Señalando que la administración de probióticos por vía oral, en la cantidad adecuada, aumenta la proporción de lactobacilos saludables en vagina. En este caso es la primera vez que se ha estudiado la técnica de RT-PCR en la determinación de los lactobacilos vaginales, tras la toma de un simbiótico con unos lactobacilos y en una cantidad determinada.

El uso de probióticos por vía vaginal con la intención de la mejora de la microbiota vaginal es sin lugar a dudas el más utilizado, sin embargo su cumplimiento es bajo. Por ello, la importancia de este estudio es haber demostrado que la toma por vía oral de este simbiótico es eficaz y podría facilitar el cumplimiento.

Podemos concluir que la utilización de un comprimido diario de un simbiótico oral en el que el probiótico contiene *L. crispatus* 1x10¹⁰ UFC, *L. gasseri* 1x10¹⁰ UFC, *L. fermentum* 1x10¹⁰ UFC *L. L. acidophilus*

1x10¹⁰ UFC y *L. casei* 1x10¹⁰ UFC, aumenta de forma significativa los lactobacilos *crispatus* vaginales, tan pronto como a los 7 días, manteniéndose el efecto durante el tiempo de administración del simbiótico en este estudio (60 días).

BIBLIOGRAFIA

1. France MT, Mendes-Soares H, Forney LJ. Genomic Comparisons of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus iners* Reveal Potential Ecological Drivers of Community Composition in the Vagina. *Appl Environ Microbiol*. 2016 Nov 21;82(24):7063-7073
2. Kovachev S. Defence factors of vaginal lactobacilli. *Crit Rev Microbiol*. 2018 Feb;44(1):31-39
3. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, Grob P, Ortmann O. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):140-147
4. G. Reid, J. Burton, E. Devillard. The rationale for probiotics in female urogenital healthcare. *Med Gen Med*, 29 (2004), pp. 6-49
5. Santamaría Orleans, Alicia [et al.]. Estudio PROBIT sobre la utilización de probióticos orales en las infecciones vaginales. *Nutrición clínica y dietética hospitalaria*. 2017; 37(4):60-68.
6. Martín R, Soberón N, Vázquez F, Suárez J.E. Vaginal microbiota: Composition, protective role, associated pathologies, and therapeutic perspectives. 2008.; 26 (3) 125-183
7. Heczko PB, Tomusiak A, Adamski P, Jakimiuk AJ, Stefański G, Mikołajczyk-Cichońska A, Suda-Szczurek M, Strus M. Supplementation of standard antibiotic therapy with oral probiotics for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Womens Health*. 2015 Dec 3;15:115
8. Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of *Lactobacilli*. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jun 13;5:181
9. Srikrishna S, Cardozo L. The vagina as a route for drug delivery: a review. *Int Urogynecol J*. 2013 Apr;24(4):537-43
10. Seraj Zohurul Haque, Mainul Haque. The ecological community of commensal, symbiotic, and pathogenic gastrointestinal microorganisms – an appraisal. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017; 10: 91–103
11. Trujol SJ. Treatment satisfaction questionnaire for medication. *Health Qual life Outcomes* 2004;2:12

12. Gloor, G.B.; Hummelen, R.; Macklaim, J.M.; Dickson, R.J.; Fernandes, A.D.; MacPhee, R.; Reid, G. Microbiome profiling by illumina sequencing of combinatorial sequence-tagged PCR products. PLoS ONE 2010, 5,
13. Hummelen, R.; Fernandes, A.D.; Macklaim, J.M.; Dickson, R.J.; Chagalucha, J.; Gloor, G.B.; Reid, G. Deep sequencing of the vaginal microbiota of women with HIV. PLoS ONE 2010, 5
14. Reid, G.; Bocking, A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003, 189, 1202–1208.
15. Mezzasalma V, Manfrini E, Ferri E, Boccarusso M, Di Gennaro P, Schiano I, Michelotti A, Labra M. Orally administered multispecies probiotic formulations to prevent uro-genital infections: a randomized placebo-controlled pilot study. Arch Gynecol Obstet. 2017 Jan;295(1):163-172
16. Reid, G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. Am. J. Clin. Nutr. 2001, 73, 437S–443
17. Vladareanu R, Miha D, Mitran M, Mehedintu C, Boianu A, Manolache M, Vladareanu S. New evidence on oral *L. plantarum* P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a randomized double-blind placebo-controlled study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 Jan;22(1):262-267
18. Bonnie Chaban, Matthew G Links, Teenus Paramel Jayaprakash, Emily C Wagner, Danielle K Bourque, Zoe Lohn, Arianne YK Albert, Julie van Schalkwyk, Gregor Reid, Sean M Hemmingsen, Janet E Hill, Deborah M Money Characterization of the vaginal microbiota of healthy Canadian women through the menstrual cycle Microbiome. 2014; 2: 23
19. Sharon L. Achilles, Michele N. Austin, Leslie A. Meyn, Felix Mhlanga, Zvavahera M. Chirenje, Sharon L. Hillier. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota Am J Obstet Gynecol. 2018 Jun; 218(6): 622–626.
20. Doris Vandeputte, Gwen Falony, Sara Vieira-Silva, Jun Wang, Manuela Sailer, Stephan Theis, Kristin Verbeke, Jeroen Raes Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota .Gut. 2017 Nov; 66(11): 1968–1974
21. Paulina Markowiak, Katarzyna Śliżewska Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health .Nutrients. 2017 Sep; 9(9): 1021.

PANTALLA DE PROTECCIÓN PARA EXPLORACIÓN CLÍNICA ANTI COVID-19

Pántico

Protection Screen

La solución para la protección del profesional y de su paciente

- Aumentamos la seguridad para el profesional y para el paciente.
- Ganamos confianza durante la exploración.
- Mayor tranquilidad durante el procedimiento para todos.
- Altura ajustable para mayor versatilidad de uso.
- PVC FLEXIBLE. Se adapta al contorno del paciente.
- Pantalla transparente que facilita la comunicación.
- Manejo sencillo, ligereza y movilidad 100%.
- VÁLIDO PARA TODAS LAS ESPECIALIDADES.

Espacio personalizable con tu logo o marca



TOKO-GINECOLOGÍA
PRÁCTICA

Si está interesado contacte con nosotros a través de:
mpazle@tocoginecologiapractica.com

Artículo Original

Prevención y tratamiento de las lesiones cervicales de bajo grado causadas por VPH: evidencias de un gel vaginal basado en Coriolus versicolor

Prevention and treatment of low-grade cervical lesions caused by HPV. PALOMA clinical trial

Dexeus D¹, Agüera J², Calderón MA³, Centeno C⁴, Coronado P⁵, de la Fuente J⁶, De Santiago J⁷, Donaire MC⁸, Fiol G⁹, García C¹⁰, González S¹¹, Gurrea M¹², Hernández JJ¹³, Lago V¹⁴, Lobo I¹⁵, López AC¹⁶, López JA¹⁷, Losa F¹⁸, Lubrano A¹⁹, Mancebo G²⁰, Palacios S²¹, Quesada A²², Riera M²³, Rodríguez I²⁴, Serrano L²⁵, Solé-Sedeno JM²⁶, Valenzuela O²⁷, Vanrell C²⁸, Mallafré A²⁹, Cortés J³⁰

1 Womens Health Institute, Barcelona. damiandexeus@gmail.com

2 Hospital de Manacor, Baleares. jaguera@hmanacor.org

3 Hospital Virgen de las Nieves (FIBAO), Granada. mangelos00@gmail.com

4 Clínica Diatros, Barcelona. crisent@telefonica.net

5 Hospital Clínico San Carlos, Madrid. pcoronadom@gmail.com

6 Hospital Infanta Leonor, Madrid. delavalero@gmail.com

7 MD Anderson, Madrid. jsantiagog@hotmail.es

8 Hospital General Universitario, Alicante. conchi-don@gmail.com

9 Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. gabrielfiol@sego.es

10 Centro ginecológico, HM San Francisco. León. carmengarciaferreiro@yahoo.com

11 HM Gabinete Velázquez, Madrid. silviapgonzalez@yahoo.es

12 Hospital Universitari i Politécnic La Fe, Valencia. martagurrea@gmail.com

13 Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. jihemandeza@salud.madrid.org

14 Hospital Universitari i Politécnic LaFe, Valencia. victor.lago.leal@hotmail.com

15 Hospital de Basurto, Bilbao. ilobol@hotmail.com

16 Hospital Quirónsalud, Málaga. alopezdiaz@gmail.com

17 Hospital General Universitario, Alicante. lopez_josfer@gva.es

18 Clínica Sagrada Familia, Barcelona. losa.fernando@gmail.com

19 Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria. alubranrosales@gmail.com

20 Hospital del Mar, Barcelona. gmancebo@psmar.cat

21 Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer, Madrid. spalacios@institutopalacios.com

22 Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Sta Cruz de Tenerife. aquelop@gmail.com

23 ASSIR Hospitalet de Llobregat mrierablasco@hotmail.com

24 Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla Rodríguezjimenezinmaculada@gmail.com

25 HM Gabinete Velázquez, Madrid. luisseranocogollor@gmail.com

26 Hospital del Mar, Barcelona. jsole@psmar.cat

27 Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo. orvabe@hotmail.com

28 Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. cvanrell@santpau.cat

29 Procure Health Iberia, Castelldefels. mallafre.a@procurehealth.com

30 Práctica Privada, Palma de Mallorca. cortes@oceas.es

CORRESPONDENCIA:

Damian Dexeus

Women Health Institute

Barcelona.

damiandexeus@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el impacto del virus del papiloma humano (VPH) y de las lesiones de cérvix en España es extremadamente importante. Cada año se diagnostican en nuestro país alrededor de 370.000 lesiones de bajo grado (LSIL o ASCUS) y 2.500 casos de cáncer de cérvix. Sin embargo, el dato más impactante es que aproximadamente 2 millones de mujeres presentan un test positivo para VPH¹. La magnitud del problema del VPH en la sociedad

se refleja claramente en esta pirámide, en la que el cáncer de cérvix es una rara y evitable complicación de una infección muy frecuente. Fig.1.

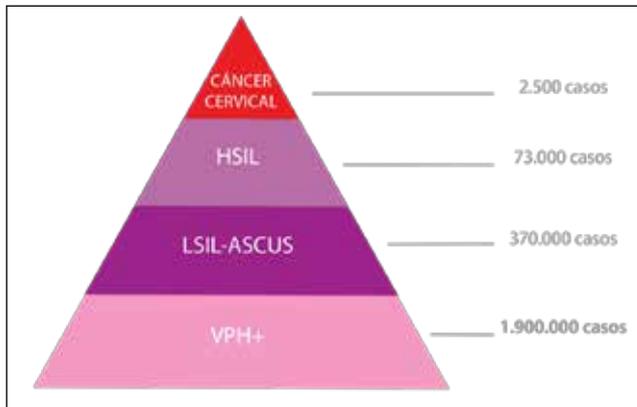


Fig.1. Pirámide de incidencia de VPH en España (adaptado de la Guía de vacunación-AEPCC 2014)²

La infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente del mundo y el cáncer de cérvix es el segundo más frecuente del mundo en las mujeres². Se sabe que existen más de 150 subtipos de VPH, de los cuáles unos 40-50 son capaces de producir lesiones genitales. Según Bouvard, estos virus se pueden clasificar en dos grupos dependiendo de su capacidad oncogénica: los virus de bajo riesgo para desarrollar lesiones cancerosas (VPH-BR) y los virus de alto riesgo para cáncer de cérvix (VPH-AR); en este grupo cabe destacar los serotipos VPH 16, 18 y 31 que son los más directamente relacionados con la persistencia y con el cáncer de cérvix³.

En mujeres menores de 30 años se ha visto que existe una gran prevalencia de VPH, y a su vez una gran tasa de aclaramiento de VPH. Sin embargo, el aclaramiento de los VPH-AR a los 6 y 18 meses se sitúa en el 29% y 41%, respectivamente; si se considera solo el VPH-16, el aclaramiento es tan solo del 9% a los 6 meses y del 19% a los 18 meses, muy inferior a los demás serotipos y concuerda muy bien con el potencial de malignidad de este serotipo⁴.

Hoy sabemos que la infección por VPH es una condición necesaria pero no suficiente para desarrollar la enfermedad. Conocer el serotipo de VPH responsable de la infección no es el único determinante de la evolución de la enfermedad. Otros factores como la inmunidad del huésped, la estructura histológica del exocérvix y de

la zona de transformación y el estado de la microbiota vaginal, juegan también un papel, todavía hoy mal definido, pero muy probablemente fundamental en la progresión o regresión de la infección⁵.

GEL VAGINAL BASADO EN CORIOLUS VERSICOLOR

Con este planteamiento inicial, se empezó a evaluar un gel vaginal (Papilocare®, Procure Health Iberia) constituido por ingredientes que de manera sinérgica pudieran incidir positivamente en estos factores modificables: mejorar la epitelización del cérvix para minimizar la ventana de oportunidad de entrada del virus, mejorar la microbiota para llevarla a un estado menos favorable para la persistencia vírica y generar las condiciones favorecedoras de la inmunidad natural, responsables del aclaramiento vírico y la reparación de las lesiones.

El desarrollo clínico de este producto consta de varios ensayos y estudios llevados a cabo en estos últimos años, incluido uno inicial en pacientes sin VPH en el cual ya se observó una mejora significativa de la epitelización cervical y la salud vaginal⁶. El primero de los estudios en mujeres VPH+ fue el estudio piloto EPICERVIX⁷, que incluyó una muestra de 21 pacientes con test VPH+ sin lesiones en la citología y con colposcopia normal, en las que se evaluó, de forma exploratoria, el efecto de la aplicación vaginal diaria del gel durante 21 días sobre la epitelización del cuello uterino y sobre la microbiota vaginal.

El nivel de ectopia se evaluó mediante colposcopia y fue calificado por el investigador con una escala tipo Likert de 1 = ectopia severa y sangrado a 5 = sin ectopia. La determinación de la composición de la microbiota se realizó mediante pirosecuenciación del gen 16S rRNA (Illumina MiSeq sequencing); se valoraron los cambios en la biodiversidad con el índice de Shannon (< 2 baja biodiversidad, 2-3 normal y > 3 alta biodiversidad) y en la proporción de microorganismos presentes en la vagina.

El 52,6% de las pacientes mejoraron la epitelización del cérvix y un 47,7% la mantuvo estable. Ningún paciente empeoró. Al término del estudio un 63,2% de pacientes presentó una epitelización normal del cuello uterino frente al 38,1% al inicio. Por lo que respecta a la microbiota vaginal, se observaron cambios significativos en su composición al término del estudio. La biodiversidad disminuyó significativamente, a la vez

que aumentó la concentración de especies autóctonas y disminuyó la de especies patógenas, como se observa en la figura 2.

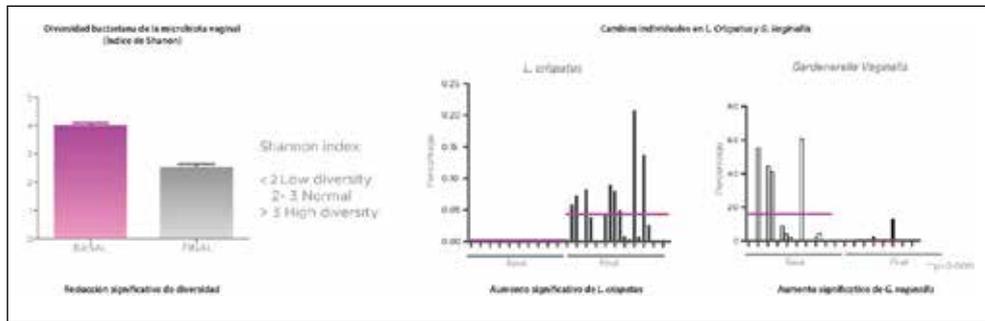


Fig.2. Resultados en microbiota vaginal del estudio Epicervix⁷

El Estudio EPICERVIX demostró mejorar significativamente la epitelización del cérvix en la población VPH+ en ausencia de lesiones y confirmó la capacidad de modificar la composición de la microbiota, reduciendo la alta biodiversidad asociada a estados de disbiosis vaginal y aumentando la concentración de lactobacilos.

Para avanzar en el desarrollo del producto y confirmar estos hallazgos se puso en marcha otro estudio clínico de más envergadura: el Ensayo PALOMA.

ENSAYO CLÍNICO PALOMA

Métodos

El ensayo clínico PALOMA⁸⁻¹⁰ es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, de grupos paralelos y con un grupo control para explorar la eficacia del gel Papilocare® en la reparación de las lesiones de la mucosa cervical causadas por VPH.

Se incluyeron pacientes de entre 30 y 65 años con VPH positivo, resultado citológico ASCUS o LSIL, e imagen colposcópica concordante.

Los criterios de exclusión fueron vacunación previa a VPH, embarazo y presencia de alteraciones clínicamente relevantes como estados de inmunosupresión o hemorragia genital anormal.

Las pacientes incluidas fueron aleatorizadas en tres brazos: dos brazos de tratamiento con pautas diferentes de Papilocare® y un tercer brazo control

(práctica clínica habitual-sin tratamiento-). Fig.3.

La variable principal del estudio fue el porcentaje de pacientes con reparación de las lesiones cervicales por citología y con colposcopia concordante a los 6 meses desde el inicio del tratamiento.

Las variables secundarias analizadas fueron, entre otras, el porcentaje de pacientes con aclaramiento del VPH medido por PCR genotipado (Clart HPV4®) y la evolución del estrés percibido por la paciente mediante el cuestionario PSS-14.

Por último, se evaluó la tolerabilidad, la satisfacción y la adherencia del tratamiento con gel Papilocare®.

La detección e identificación de VPH y la evaluación de las citologías se realizó de forma centralizada, en condiciones de “evaluación ciega por terceros”, en el laboratorio del Instituto de estudios celulares y Moleculares (ICM) de Lugo.

El análisis principal se hizo entre dos grupos: el grupo de tratamiento (ambos brazos) frente al grupo control. Se analizó la población por intención de tratar: pacientes en el estudio que recibieron como mínimo una aplicación del producto en investigación y que dispusieron de como mínimo de los valores basales y un valor postratamiento de la variable principal.

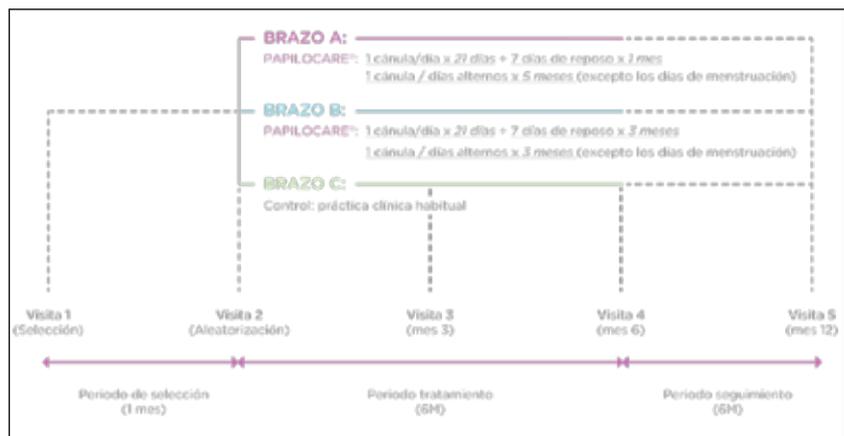


Fig.3. Esquema del diseño del Ensayo PALOMA⁸

Asimismo, se llevó a cabo un subanálisis de la reparación por lesiones y el aclaramiento en la población con infección de VPH-AR incluyendo los serotipos 16, 18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 68.

Resultados

Se reclutaron un total de 91 pacientes, de las cuales 84 realizaron la visita final a los 6 meses de tratamiento. La edad media de las pacientes fue de 41.3 años en el grupo tratamiento y de 39.2 años en el grupo control. La proporción de VPH-AR en ambos grupos fue del 75%. Ambos grupos fueron homogéneos para todas las características basales.

A los 6 meses, en la población total (n=84), la reparación de las lesiones (normalización de las citologías ASCUS/LSIL junto con colposcopia concordante) fue del 85% en el grupo tratado frente a un 65% en el grupo control, mientras que en la población de VPH-AR (n=66) la reparación de lesiones fue del 88% de frente a un 56% en los grupos Papilocare® y control, respectivamente. En ambos casos las diferencias fueron significativas. Fig.4.

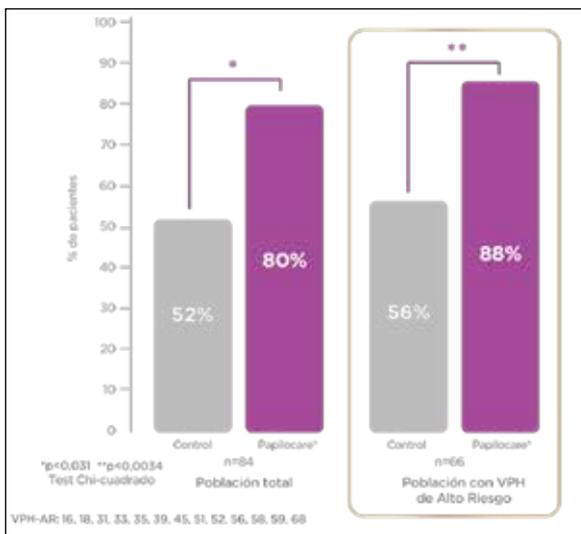


Fig.4. Reparación de lesiones de cuello uterino a los 6 meses en el ensayo Paloma⁹

En lo que concierne al aclaramiento del VPH-AR cabe destacar que el grupo tratado con Papilocare® aclaró una 63% el virus a los 6 meses, mientras que en el grupo

control se limitó a un 40%, lo que significa un 57% más de tasa de aclaramiento. Fig.5.

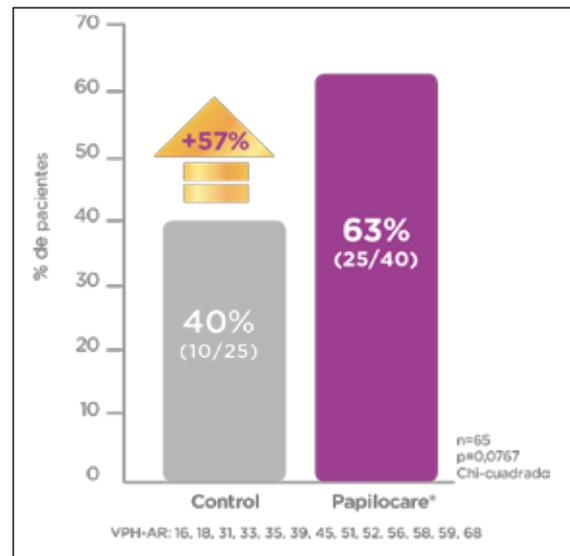


Fig.5. Aclaramiento de VPH de alto riesgo a los 6 meses en el ensayo Paloma⁹

Otro aspecto muy importante fue la evolución del estrés a lo largo de estos 6 meses. Se observó una tendencia a una mayor reducción del estrés tanto por la diferente evolución de la puntuación media del PSS-14 en ambos grupos como por el porcentaje de pacientes que mejoraron dicha puntuación: un 58% frente a un 39% de las pacientes mejoraron su sensación de estrés en los grupos Papilocare® y control, respectivamente.

Asimismo, Papilocare® mostró un buen perfil de tolerabilidad y de seguridad: ningún efecto grave ni inesperado fue reportado relacionado con el uso del producto. El efecto adverso más frecuente fue picor o irritación. El 87% de las pacientes reportó algún grado de satisfacción y cabe destacar la alta adherencia al tratamiento: el 93,4% de la población estudiada realizó un cumplimiento terapéutico correcto a los 6 meses.

DATOS DE VIDA REAL

Siguiendo el plan de desarrollo del producto, se desarrolló un estudio, llamado PAPILOBS, orientado a la práctica clínica diaria¹¹.

Se trata de un estudio observacional multicéntrico, no comparativo, actualmente en marcha cuyo objetivo principal es evaluar la efectividad de Papilocare® en la reparación de lesiones cervicales de bajo grado causadas por VPH (normalización de las alteraciones citológicas ASCUS o LSIL con imagen colposcópica concordante) en mujeres mayores de 25 años con test VPH positivo. Asimismo, se estableció como objetivo secundario el aclaramiento total o parcial del VPH. Las pacientes son tratadas con la pauta habitual de Papilocare® (1 cánula diaria durante el primer mes y 1 cánula a días alternos durante 5 meses). Se realiza una evaluación a los 6 meses y, en caso de no obtener los resultados esperados, se da la opción de una segunda tanda de tratamiento y nueva evaluación a los 6 meses.

En la actualidad se dispone de resultados intermedios correspondientes a 97 pacientes evaluadas. La edad media de la población analizada fue 38,6 años y el 92,1 % de la población presentó VPH-AR. Se observó que después de 6 meses de tratamiento, el 66% de las pacientes presentaban citología normal y colposcopia concordante negativa, llegando a un 91% de normalización a los 12 meses. Este último aspecto es muy relevante: continuar el tratamiento 6 meses más permitió reparar un mayor número de lesiones cervicales.

Por otro lado, el aclaramiento de VPH a los 6 meses se produjo en el 63 % de las pacientes, alcanzando un 82% de aclaramiento a los 12 meses.

En este análisis intermedio, Papilocare® ha mostrado un efecto notable tanto en la reparación de lesiones cervicales de bajo grado dependientes del VPH como en la eliminación del VPH, en condiciones de vida real. El objetivo terapéutico se puede conseguir después de un período de tratamiento de 6 meses en la mayoría de las pacientes, alcanzándose porcentajes superiores al extender el tratamiento a 12 meses.

La efectividad de Papilocare® en el aclaramiento del VPH-AR ha sido también evaluada en estudios clínicos observacionales independientes, algunos de ellos prospectivos, realizados en 3 Hospitales públicos

españoles¹²⁻¹⁴ y en un centro privado de Italia¹⁵. Fig 6. Como se observa en la figura 7, los resultados de aclaramiento mostrados por Papilocare® son especialmente coherentes y reproducibles tanto en condiciones de ensayo clínico como en vida real: entre un



Fig.6. Diseño y características de estudios observacionales independientes realizados con Papilocare®¹⁷

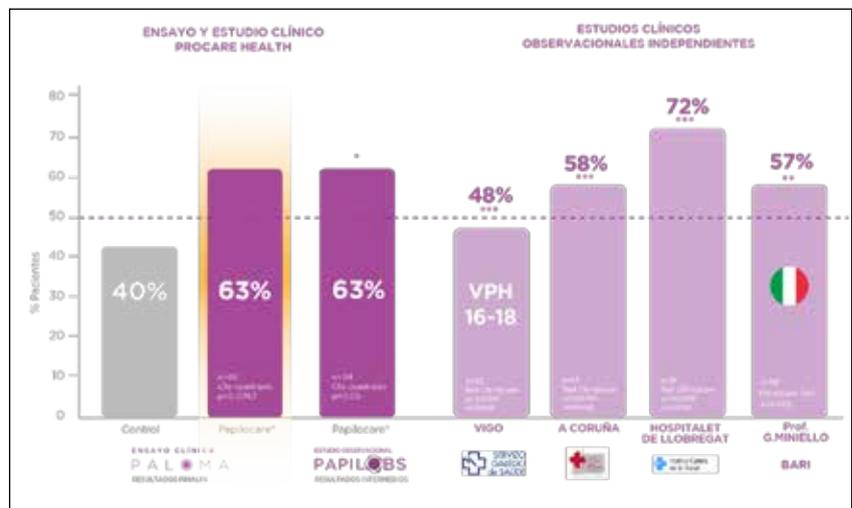


Fig.7. Resultados del aclaramiento de VPH de alto riesgo en el ensayo Paloma y en distintos estudios observacionales realizados con Papilocare®¹⁷

50% y un 70% de tasa de aclaramiento de VPH-AR a los 6 meses en más de 700 pacientes^{16,17}.

CONCLUSIONES

Como conclusión, Papilocare® es el primer y único tratamiento indicado en Europa para prevenir y tratar las lesiones VPH-dependientes de bajo grado.

Es una combinación única de ingredientes naturales seleccionados para actuar sobre 3 de los factores modificables en el aclaramiento del virus.

Las tasas alcanzadas de reparación de lesiones y de aclaramiento vírico a los 6 meses en pacientes VPH-AR, además de la reducción del nivel de estrés y del buen grado de satisfacción y tolerabilidad del tratamiento mostrados en los estudios arriba mencionados, abren la posibilidad de ofrecer un tratamiento a las pacientes VPH + con lesiones cervicales de bajo riesgo (ASCUS o LSIL) frente a la opción de seguir la práctica clínica habitual basada en controles a controles tipo “wait and see”.

Con el fin de profundizar en el conocimiento y la magnitud de los efectos del gel vaginal Papilocare[®], se está llevando a cabo un plan de desarrollo clínico importante a nivel internacional con más de 1000 pacientes con varios estudios en activo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castellsagué X. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol.* 2012;84:947-56.
2. Campins M, Alemany L, Bayas JM, Borruel N, Campins M, Castellsagué X et al. AEPCC-Guía: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. AEPCC. 2014 p.1-46.
3. Puig Tintoré LM. Neoplasia intraepitelial de cérvix (CIN). Diagnóstico, tratamiento y seguimiento. En: Cabero Roura, L. editor. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. SEGO. Madrid. 2003 p.1544-58.
4. Bulkman NW, Berkhof J, Bulk S, Bleeker MC, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Snijders PJ, Meijer CJ. *Br J Cancer.* 2007;96(9):1419–24.
5. Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Apr;220(4):324-35.
6. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés. Beneficial effects of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Women's Health.* 2017;17:21.
7. Serrano L, González S, Gálvez J, Rodríguez Nogales A, Vezza T, Garrido Mesa J, Algeri F, Rodríguez Cabezas ME. Effect of a *Coriolus Versicolor*-Based Vaginal Gel in HPV+ Women With No Colposcopy Cervical Lesions [Abstract]. A Pilot Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2018 Apr; 22(2S): S22.
8. Palacios S, Dexeus D, Serrano L, González S, López AC, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández J, Vanrell C, Cortés J. Design of a phase 2 randomised, controlled, parallel-group, open-label, multicenter trial to explore the effectiveness of a *Coriolus versicolor*-based gel on restoration of cervicovaginal mucosal lesions caused by human papilloma virus (The Paloma Clinical Trial.) *ClinicalTrials.gov Identifier NCT04002154.*
9. Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C, Cortés J. Effect of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel in HPV infected women: normalizing HPV-dependent cervical lesions (ASCUS/LSIL) and high-risk HPV clearance. [Abstract]. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29:A206-07.
10. Seydoux G, Cortés J, Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C,. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in HPV+ women: cervical reepithelization, stress and tolerability. [Abstract]. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 April; 24(1S):S16. doi:10.1097/LGT.0000000000000538
11. Emsellem C, Cortés J, De Santiago J, Cos A, Lago I, Espinosa G, Olalla MA, Fiol G, Lozada C, García C, Agenjo M. Efficacy of a multi-ingredient vaginal gel in repairing HPV-dependent cervical lesions in real-life: interim analysis. [Abstract]. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 April; 24(1S):S16-S17. doi:10.1097/LGT.0000000000000538
12. Riera Blasco MR, Rupérez Pérez B, Lázaro Vicario I, Felgueroso A, Fontanet Pérez E, Aguayo Alba A. *Coriolus versicolor* and treatment of high-risk HPV. [Abstract]. *J Low Genit Tract Dis.* 2018 April; 22(2S):S9.
13. Marín Ortiz E, Vázquez Caamaño MP, Porto Quintans M, Valenzuela Besada O, Gil Andrés M, Iñarrea Fernández A. Efficacy of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel in high-risk HPV+ women. Preliminary results. [Abstract]. International Papillomavirus Conference, IPVC 2018. Sydney, Australia. Disponible en: https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18_-_All_abstracts_for_website.pdf
14. Gajino Suárez C. Use and results of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel in women HPV+ and/or abnormal pap smear attended in a regional

- Spanish hospital. Preliminary analysis. [Abstract]. International Papillomavirus Conference, IPVC 2018. Sydney, Australia. Disponible en: https://ipvc2018.org/PublishingImages/abstract-information/ipvc-2018-submitted-abstracts/IPVC18_-_All_abstracts_for_website.pdf
15. Minniello G. Prevenzione e Trattamento Coadiuvante delle Lesioni della Cervice Uterina indotte da HPV: un'Esperienza di "Real Life". *Momenti di Medicina e Chirurgia*. 2018 Dec;4(1):1-18.
 16. Riera M, Rupérez B, Lázaro I, Felgueroso A, Fontanet E, Tena Y, Combalia J. Effect of a Multi-Ingredient Vaginal Gel on Clearance and/or Cytology Normalization in High-Risk HPV Positive Patients [Abstract]. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 April; 24(1S):S16. doi: 10.1097/LGT.0000000000000538
 17. Gaslain Y, Cortés J, Dexeus D, Palacios S, Serrano L, Seydoux G, Gajino C, Marín E, Riera M. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in high-risk HPV infected patients: results of different studies [Abstract]. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 April; 24(1S):S15-S16. doi: 10.1097/LGT.0000000000000538.

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos



✓ 4-5 veces más efectivo
que colecalciferol¹

🕒 Más rápido y 3-6
veces más potente²

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

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

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

10 cápsulas blandas



FINANCIADO POR EL SNS

Calcifediol



Fácil
deglución

Sin
lactosa

Apto para
celíacos

Apto para
diabéticos



La vitamina D referencia

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



35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE
LA HIPOVITAMINOSIS D

FAES FARMA

Artículo Original

Formación quirúrgica del residente de ginecología, experiencia en nuestro centro: "el quirófano del residente"

Surgical training for gynecology residents, our experience: "resident's day".

Vergara Ibáñez A, Orribo Morales O, Hernández Suárez M, Rodríguez Reyes R, Vázquez Carlón D, Martín Mederos JI

Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Canarias (Tenerife)

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Los residentes perciben déficits en el curriculum formativo quirúrgico tanto en cantidad como en calidad. Nos propusimos como objetivo establecer un "día de quirófano del residente" y evaluar su funcionamiento.

Material y métodos: Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo de las intervenciones realizadas por residentes de cuarto año durante la rotación en el programa "día de quirófano del residente". Se evaluó el tiempo quirúrgico, las complicaciones, los reingresos, y la satisfacción del residente.

Resultados: Tres residentes realizaron un total de 60 intervenciones, el 51,6% laparoscopias y el 40,6% laparotomías, y 8,4% cirugías vaginales. El tiempo quirúrgico medio fue muy variable. Hubo un 10% de complicaciones leves y dos reingresos. No se registraron

complicaciones intraoperatorias. La satisfacción del residente con este programa fue muy buena.

Conclusiones: Parece factible que los servicios quirúrgicos se comprometan a establecer una jornada en la que el residente de cuarto año sea cirujano principal, bajo tutorización directa.

Palabras clave: educación médica, cirugía, ginecología.

ABSTRACT

Objective: Residents perceive deficits in the surgical training curriculum in both quantity and quality. Our goal was to establish a "resident's operating day" and evaluate its performance.

Material and methods: This is a descriptive, retrospective study of the interventions carried out by fourth-year residents during rotation in the "resident's operating room day" program. Surgical time, complications, readmissions, and resident satisfaction were evaluated.

Results: Three residents performed a total of 60 interventions, 51.6% laparoscopies and 40.6% laparotomies, and 8.4% vaginal surgeries. The average surgical time was highly variable. There were 10% mild complications and two readmissions. There were no

CORRESPONDENCIA:

Olivia Orribo Morales

Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).
38320 La Laguna. Tenerife.
ooribomoraes@gmail.com

intraoperative complications. Resident satisfaction with this program was very good.

Conclusions: It seems feasible that the surgical services undertake to establish a day in which the fourth-year resident is a main surgeon, under direct supervision.

INTRODUCCIÓN

La guía formativa del residente de Ginecología y Obstetricia incluye la adquisición progresiva de competencias en cirugía ginecológica benigna y oncológica a lo largo de los cuatro años de la formación. El programa oficial de la especialidad obliga al conocimiento avanzado de la técnica de histerectomías, laparotomías y laparoscopias, en el cuarto año de la residencia. El programa no especifica un determinado número de intervenciones a realizar, pero sí están definidos los niveles de autonomía por año de residencia, siendo el máximo en el cuarto año. (<https://www.msssi.gob.es/profesionales/formacion/docs/obstetricoGinecologico.pdf>). Algunos estudios han demostrado los déficits que perciben los residentes en el curriculum formativo quirúrgico (1, 2), tanto en cantidad como en calidad.

En nuestro centro se comenzó el programa "quirófano del residente" con el fin de garantizar la formación en cirugía ginecológica benigna abierta y laparoscópica. El programa surgió del compromiso de que el residente de cuarto año realice al menos dos intervenciones por jornada como cirujano teniendo al tutor de residentes (miembro senior del staff) como primer ayudante. Nos propusimos como objetivo determinar el número promedio de intervenciones quirúrgicas por residente, el tipo de intervenciones, el tiempo quirúrgico empleado, y el porcentaje de complicaciones y reingresos así como la satisfacción del residente con dicho programa.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo en un centro docente de tercer nivel con 20 camas de ginecología donde se realizan anualmente 622 intervenciones programadas con ingreso. Durante el cuarto año de residencia el médico interno residente rota el equivalente a 3 meses en quirófano a lo largo del año. Un día concreto (día del "quirófano del residente") ejerce de cirujano principal en todos los procedimientos quirúrgicos programados, ayudado por los tutores u otros adjuntos formados en cirugía ginecológica.

Se revisaron las memorias formativas de los residentes para extraer los números de historia clínica de las pacientes intervenidas por dichos residentes de cuarto año durante la rotación en el programa "quirófano del

residente". Se consideró tiempo quirúrgico el reseñado en la hoja quirúrgica como "entrada-salida de quirófano". Se evaluaron los reingresos como la re-admisión de la paciente por una causa directamente relacionada con la intervención en los siguientes 30 días.

Se evaluó la satisfacción del residente con este programa mediante la "hoja de evaluación de la rotación", que contiene una puntuación de 1-3 (poco, bastante, muy satisfecho) así como un campo de texto libre (anexo I),

Tabla 1. Intervenciones realizadas por los residentes, tiempo quirúrgico medio empleado, complicaciones y necesidad de reingreso en los primeros 90 días

TIPO INTERVENCIÓN (n) Total=60	TIEMPO QUIRÚRGICO MEDIO (RANGO) (minutos)	COMPLICACIONES n=3	REINGRESO n=2
LAPAROSCOPIAS			
Anexectomía doble (13)	62 (30-100)	Ileo paralítico	Tratamiento médico
Anexectomía simple (3)	58 (50-70)		
Quistectomía (6)	115 (55-225)		
Salpinguectomía bilateral (1)	85		
Ligadura tubárica (8)	36 (10-65)		
LAPAROTOMÍAS			
Histerectomía simple (7)	118 (75-150))		
Histerectomía con doble anexectomía (12)	124 (110-185)	Hematoma subcutáneo	
Miomectomía (3)	118 (110-125)		
Anexectomía bilateral (2)	57 (50-65)		
CIRUGÍA VAGINAL			
Histerectomías plastia/bandas (2)	159 (135-184)	Absceso.	Reintervención
Plastias (2)	50 (45-55)		

que es cumplimentada por el residente durante la rotación. Se anonimizaron los datos de las pacientes asignándoles un número en una base de datos custodiada y protegida por contraseña. Las variables recogidas se trataron con Excel (Microsoft).

RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de 60 intervenciones realizadas por 3 residentes de cuarto año que rotaron en quirófano, obtenidas con permiso de los mismos, a partir de sus memorias formativas o libro del residente.

El número promedio de intervenciones (como cirujano principal) por residente durante su rotación en este programa de quirófano fue de 20, cada mañana se intervenían dos pacientes.

De los 60 procedimientos, 31 intervenciones fueron laparoscópicas (51,66%), 24 laparotomías, principalmente hysterectomías abdominales (40,65%), 4 cirugías vaginales (8,4%).

El tiempo quirúrgico medio fue de 2 horas para hysterectomías abdominales, y una hora para anexectomías laparoscópicas. La tabla 1 muestra los tipos de intervención, los tiempos medios según tipo de intervención, el rango, las complicaciones y los reingresos.

Se identificaron un total de 7 complicaciones post-quirúrgicas leves (10%) (1 hematomas subcutáneos, 6 diagnósticos de anemias moderadas con hemoglobina mayor de 8). Tuvimos dos reingresos (3%), uno por sospecha de íleo paralítico que cedió con tratamiento sintomático, y un absceso de cúpula vaginal tras hysterectomía vaginal que fue reintervenido. No se registraron complicaciones intraoperatorias.

La satisfacción del residente con este programa es excelente (puntuación media 3/3) no así con el resto de los días de actividad quirúrgica.

DISCUSIÓN

En el Hospital Universitario de Canarias hemos implantado el programa "quirófano del Residente". El número total de intervenciones parece ser suficiente para la adquisición de competencias.

El tiempo quirúrgico es muy variable, dependiendo de factores como principalmente la complejidad del caso (obesidad, adherencias,...), ya que no son pacientes escogidas expresamente sino que reflejan la lista de espera quirúrgica de la cirugía benigna en una población con alta prevalencia de obesidad y un 20% de cesáreas previas. El número de complicaciones no supera lo esperado en cirugía ginecológica, por ejemplo las complicaciones de la hysterectomía por causa benigna alcanzan el 5,4% (3) según las series consultadas. Se ha publicado que la intervención de un residente en la cirugía aumenta el tiempo operatorio sin que esto se

relacione con aumento de la morbimortalidad para el paciente (4). No se discuten hoy en día los beneficios de ser operado en un hospital docente. Incluso en términos de costes, se ha publicado recientemente que si existe un aumento del mismo sería marginal, y que los hospitales docentes ofrecen coste-beneficio óptimo (5).

Basados en los datos obtenidos y según el programa de formación de especialistas en obstetricia y ginecología (con respecto a la cirugía programada del MIR4), se ha cumplido totalmente el nivel de autonomía 1 y 2 para cirugía benigna.

Consideramos aceptable la formación en quirófano mediante este programa, y consideramos que los Servicios quirúrgicos se deben comprometer a establecer una jornada en la que el residente de cuarto año sea cirujano principal, bajo tutorización directa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Husslein H, Shirreff L, Shore EM, Lefebvre GG, Grantcharov TP. The Generic Error Rating Tool: A Novel Approach to Assessment of Performance and Surgical Education in Gynecologic Laparoscopy. *J Surg Educ.* 2015;72(6):1259-65.
2. Einarsson JI, Young A, Tsien L, Sangi-Haghepeykar H. Perceived proficiency in endoscopic techniques among senior obstetrics and gynecology residents. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* 2002;9(2):158-64.
3. Lonky NM, Mohan Y, Chiu VY, Park J, Kivnick S, Hong C, et al. Hysterectomy for benign conditions: Complications relative to surgical approach and other variables that lead to post-operative readmission within 90 days of surgery. *Women's health.* 2017;1745505717714657.
4. Saliba AN, Taher AT, Tamim H, Harb AR, Mailhac A, Radwan A, et al. Impact of Resident Involvement in Surgery (IRIS-NSQIP): Looking at the Bigger Picture Based on the American College of Surgeons-NSQIP Database. *Journal of the American College of Surgeons.* 2016;222(1):30-40.
5. Silber JH, Rosenbaum PR, Niknam BA, Ross RN, Reiter JG, Hill AS, et al. Comparing Outcomes and Costs of Medical Patients Treated at Major Teaching and Non-teaching Hospitals: A National Matched Analysis. *Journal of general internal medicine.* 2020;35(3):743-52.

SEIDIBIOTICS PLUS®

Simbiótico ORAL multiespecie a la máxima potencia 5×10^{10}

Coloniza la zona vaginal en 7 días y previene la proliferación de patógenos¹



Resultados del Estudio SIMBIOLAC 2020 con SEIDIBIOTICS PLUS®

- ✓ SEIDIBIOTICS PLUS® aumenta significativamente en un 552% la presencia de *L. crispatus* a los 7 días de tratamiento.¹
- ✓ A los 2 meses, ninguna paciente en tratamiento presentó cultivo positivo por *Gardnerella v.* vs un 15,8 % de positivos en el grupo de control.¹
- ✓ El impacto en el restablecimiento del equilibrio de la flora vaginal habría sido mayor en caso de existir alteración basal.¹



Apto para diabéticos



Apto para celíacos



Apto para intolerantes a la lactosa



Apto para el embarazo y lactancia



5×10^{10} UFC*
por cápsula

L. crispatus
(CNCM I-5095)

L. gasseri (SGL 09)
L. acidophilus (SGL 11)
L. fermentum (SGL 10)
L. casei (SGL 15)
+ inulina



1
Cápsula
al día
(7 días)

SEID LAB

Revisión

¿Realmente la endometriosis puede producir cáncer? Revisión de la literatura

Can endometriosis really cause cancer? Literature review

Alonso-Espías M¹, Spagnolo E², García-Pineda V¹, Hernández-Gutiérrez A^{1,2}, Zapardiel I¹

1 Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

2 Unidad de Endometriosis. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

RESUMEN

La endometriosis es una patología benigna que afecta fundamentalmente a mujeres en edad reproductiva y que desde hace décadas se ha relacionado con cáncer ginecológico con una incidencia aproximada del 0,7-2,5%. El objetivo de este artículo es revisar la incidencia descrita en la literatura acerca de la asociación entre endometriosis y cáncer, así como las posibles causas desencadenantes de este hecho.

Para ello se ha realizado una búsqueda electrónica de artículos en inglés en la base de datos de PubMed y EMBASE, así como de las referencias bibliográficas de los diferentes artículos encontrados.

Parece existir suficiente evidencia para concluir que existe mayor riesgo de desarrollo de carcinoma de células claras y carcinoma endometriode en aquellas pacientes con confirmación histológica de endometriosis. Este tipo de tumores tiende a aparecer en mujeres más jóvenes comparado con otros tipos de cáncer de ovario, y los estadios y grados tumorales son generalmente menores,

por lo que el pronóstico y la supervivencia son más favorables. El mecanismo implicado en la transformación maligna del tejido endometriósico es aún desconocido, aunque diferentes cambios genéticos y moleculares han sido propuestos como posibles factores favorecedores. Sin embargo, son necesarios más estudios prospectivos para confirmar y ampliar estos datos.

A día de hoy, la endometriosis no se considera una lesión premaligna y la extirpación quirúrgica de las lesiones de endometriosis como mecanismo preventivo no está recomendada, ya que no parece reducir el riesgo de cáncer.

Palabras clave: carcinoma de ovario, endometriosis

ABSTRACT

Endometriosis is a benign condition present commonly in women in reproductive-age. It has been related since several decades with gynaecological cancer with an estimated incidence of 0,7-2,5%. The objective of this article is to evaluate the reported incidence in the literature on the association between endometriosis and cancer, and its possible causes.

An electronic search of articles in English has been carried out in PubMed and EMBASE databases as well as the review of the bibliographic references of the different articles found.

As reported in the literature, there is sufficient evidence to conclude that there is an increased risk of developing clear cell carcinoma and endometrioid carcinoma in patients

CORRESPONDENCIA:

María Alonso Espías

mariaalonsoespias@gmail.com

Paseo de la Castellana, 261. 28046. Madrid

with histological confirmation of endometriosis. This histotypes tend to appear in younger women with lower grades and tumoral stages than in general population, so the prognosis and survival rates are usually good. The mechanisms that lead to malignant transformation of endometriosis are still unknown. However, some molecular and genetic changes have been proposed. Despite all this information, more prospective studies are needed to confirm and expand the information in this regard.

Nowadays, endometriosis is not considered a premalignant lesion and endometriotic lesion removal only preventively is not recommended, as it doesn't seem to reduce the risk of developing cancer.

Key words: ovarian cancer, endometriosis

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad ginecológica frecuente caracterizada por el crecimiento ectópico de glándulas y estroma endometrial. Es una enfermedad inflamatoria, estrógeno-dependiente, presente en aproximadamente el 10% de las mujeres en edad reproductiva (1). La teoría más aceptada a través de la cual se produce la implantación del tejido endometrial en la cavidad peritoneal es la menstruación retrógrada. Sin embargo, la etiología exacta es aún desconocida (2).

Las lesiones de endometriosis afectan típicamente a la superficie ovárica y al peritoneo pélvico, aunque pueden ocurrir en múltiples localizaciones incluyendo intestino, diafragma y cavidad pleural. La inflamación producida por el tejido ectópico puede producir dismenorrea, dispareunia, dolor pélvico crónico e infertilidad, siendo muy variable la intensidad de la sintomatología, pudiendo oscilar desde una mínima afectación de la calidad de vida hasta la incapacidad severa (3).

Aunque la endometriosis es una condición benigna, se ha asociado con transformación maligna en aproximadamente 0,7-2,5% de los casos, con variaciones según diferentes fuentes (4,5).

La asociación entre endometriosis y cáncer fue documentada por primer vez por Sampson en 1925 (6), quién además propuso tres criterios para el diagnóstico de malignidad a partir de endometriosis: 1- Debe existir una clara evidencia de presencia de endometriosis cerca del tumor; 2- La apariencia histopatológica debe ser tal, que el origen del tumor a partir de tejido endometriósico sea plausible; 3- No se debe encontrar otro origen primario del tumor. En 1953, Scott (7) añadió un cuarto criterio, que consiste en la demostración histológica de una transición desde tejido endometriósico benigno hacia

cáncer. Actualmente, la mayoría de estudios utilizan estos criterios para determinar malignidad a partir de endometriosis.

Desde entonces, numerosos estudios han descrito la relación entre endometriosis y cáncer ginecológico, especialmente cáncer de ovario. De la misma forma que el tejido ortotópico endometrial puede derivar en metaplasia, hiperplasia, atipia o transformación maligna, el tejido ectópico endometriósico podría sufrir los mismos cambios. Aún así, el mecanismo por el cual se produce la carcinogénesis a partir del tejido endometriósico no es aún bien conocido.

El objetivo principal de este artículo es revisar la incidencia descrita en la literatura acerca de la asociación entre endometriosis y cáncer, así como las posibles causas desencadenantes de este hecho.

MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda electrónica de artículos en inglés en la base de datos de PubMed y EMBASE publicados hasta octubre 2019. Las palabras clave empleadas fueron “endometriosis”, “cancer”, “malignancy” y “ovarian cancer”, empleando diferentes combinaciones de los términos. Se revisaron además las referencias bibliográficas de cada uno de los artículos, con el fin de incluir estudios que hubieran sido pasados por alto. Todos los artículos revisados son artículos en inglés. No se establecieron límites temporales de búsqueda.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Subtipos específicos de cáncer asociados a endometriosis

De acuerdo con el modelo dualista de carcinogénesis del cáncer de ovario propuesto por Kurman et al (8), que divide los cánceres de ovario epiteliales en dos grandes categorías: Tipo I (carcinomas seroso de bajo grado, endometriode de bajo grado, célula clara, mucinoso y tumor de Brenner) y Tipo II (carcinomas seroso de alto grado, endometriode de alto grado, tumores mesodérmicos mixtos malignos y carcinomas indiferenciados), los cánceres de ovario asociados a endometriosis pertenecerían al tipo I, que son generalmente indolentes, aparecen en estadios precoces, y se caracterizan por mutaciones específicas que incluyen los genes KRAS, BRAF, ERBB2, CTNNB1, PTEN, PIK3CA, ARID1A y PPP2R1A, y rara vez mutaciones en p53 que son típicas de los tumores Tipo II.

Además, este grupo también propuso que ambos tipos de tumores se desarrollan fuera del ovario, afectándolos

secundariamente. Esta teoría podría ser factible en los tumores de ovario asociados a endometriosis, ya que está ampliamente aceptado que se desarrollan a partir de tejido mülleriano como resultado de la menstruación retrógrada (8).

La mayoría de estudios coinciden que el carcinoma de célula clara y el carcinoma endometriode son los subtipos histológicos más frecuentes (9–13).

Pearce et al (14) llevaron a cabo un metaanálisis de 13 estudios caso-control de cáncer de ovario para analizar la magnitud de la asociación entre endometriosis y el riesgo de desarrollar los distintos subtipos histológicos de cáncer de ovario invasor. Confirmaron que existía asociación entre endometriosis y cáncer de ovario, y encontraron que aquellas mujeres con historia previa de endometriosis tenían tres veces más posibilidades (OR 3.05; IC95 2.43-3.84) de desarrollar carcinoma de célula clara y el doble de riesgo de desarrollar carcinoma endometriode (OR 2.04; IC95 1.67-2.48) y carcinoma seroso de bajo grado (OR 2.11; IC95 1.39-2.20). Sin embargo, no encontraron diferencias significativas con respecto al desarrollo de carcinomas mucinosos ni serosos de alto grado.

Otro metaanálisis que aglutinaba 20 estudios caso-control y 15 estudios de cohorte coincidió en que el carcinoma endometriode y el carcinoma célula clara eran mucho más frecuentes en los cánceres de ovario asociados a endometriosis que en los no asociados, mientras que para el riesgo de carcinoma seroso esta frecuencia era bastante menor. Además no encontraron diferencias en ambos grupos en cuanto al desarrollo de carcinoma de tipo mucinoso (15).

Un estudio caso-control llevado a cabo por Erzen et al (16) coincidió en que en las pacientes con tumores ováricos asociados a endometriosis la incidencia de los subtipos endometriode y célula clara era mayor (respectivamente 56.9% y 10.3% en los cánceres de ovario asociados a endometriosis vs 26.7% y 4.7% en los cánceres de ovario no asociados a endometriosis; X2 59,51; p=0,000).

Características de los tumores asociados a endometriosis

La mayoría de estudios coinciden en que, en general, los tumores de ovario asociados a endometriosis, aparecen en mujeres más jóvenes, presentando menor estadio y grado tumorales, con una consiguiente mayor supervivencia en comparación con los tumores serosos de alto grado (10–12,17–20).

En el estudio caso-control de Erzen et al (16) las pacientes con tumores ováricos asociados a endometriosis tenían menor estadio tumoral (X2 38,53; p=0.0001) y

menor grado tumoral (X2 7,06; p=0,029). Además, la supervivencia era mejor en estas pacientes (OR 2.89; IC95 1.56–5.34).

Melin et al (21) llevaron a cabo un estudio de cohorte retrospectivo en mujeres con distintos tipos de cáncer, con el objetivo de averiguar si en el subgrupo de pacientes con endometriosis difería en la supervivencia con respecto al grupo sin endometriosis. Encontraron que las pacientes con endometriosis tenían un mejor pronóstico general (HR 0.92; IC95 0.86–0.98). Además, la supervivencia global era mayor en los casos de cáncer de ovario (HR 0.81; IC95 0.65-1.01) y mama (HR 0.86; IC95 0.75-0.97), aunque peor en los melanomas (HR 1.52; IC95 1.02-2.27).

Mecanismos patogénicos de la carcinogénesis del tejido endometriótico

En la literatura se han propuesto numerosos mecanismos para explicar las posibles vías de carcinogénesis a partir del tejido endometriótico. Wei et al (11) y Munksgaard et al (22) resumieron los distintos hallazgos histológicos y genéticos descritos en la literatura que parecen ser principalmente los cinco siguientes: 1. presencia endometriosis atípica; 2. alteraciones genéticas en el tejido endometriótico; 3. estrés oxidativo inducido por el hierro hemo y el hierro libre; 4. inflamación tisular; 5. acción de hormonas esteroideas.

En primer lugar, con respecto a la endometriosis atípica (EA), esta fue descrita por primera vez por LaGrenade et al (23) y hace referencia a la presencia de cambios glandulares atípicos en el tejido endometriótico. El término “endometriosis atípica” incluye dos hallazgos histológicos distintos: uno de ellos es la “atipia citológica”, que indica la presencia de atipias dentro del revestimiento de los quistes de endometriosis (células poligonales con citoplasma eosinofílico denso y pleomorfismo nuclear con hiper cromatismo variable y aumento de la relación núcleo/citoplasma, sin componente glandular endometriótico asociado); el otro es la “hiperplasia”, refiriéndose a los mismos cambios encontrados en la hiperplasia endometrial (proliferación celular con alteraciones arquitecturales que van desde la dilatación glandular hasta configuraciones glandulares complejas como ramificaciones, crecimientos villoglandulares o estructuras cribiformes) (24–27).

Czernobilsky et al (24) reportaron que en el 3.6% de los casos de cáncer de ovario asociado a endometriosis existía atipia epitelial severa. Fukanawa et al (28) encontraron EA en el 60% de los cánceres de ovario asociados a endometriosis, mientras que se encontraba únicamente en el 1,7% de los casos de endometriosis no asociada a cáncer. Similares fueron los datos obtenidos por Ogawa et al (20) donde la EA se encontraba en el 78% de los

casos de cáncer asociados a endometriosis. Muchos otros estudios coinciden en que la presencia de EA aparece en muchos casos de cáncer asociado a endometriosis, y solo en un escaso porcentaje de casos de endometriosis benigna (9,14). Además, se han descrito varios casos en los que se ha podido demostrar la transición histológica entre endometriosis atípica y cáncer (29–32). Estos datos sugieren que la EA podría constituir una lesión de transición entre la endometriosis benigna y el carcinoma, y por ello estos autores recomiendan un seguimiento estricto en aquellas pacientes en las que se detectaron atipias en el espécimen quirúrgico.

En segundo lugar, existen numerosos estudios que hablan de alteraciones genéticas presentes en el tejido endometriótico, así como en la EA y en los subtipos endometriótico y célula clara de cáncer de ovario. Estas alteraciones incluyen monoclonalidad (33–36), pérdida de heterocigosidad e inestabilidad de microsatélites (37–40), mutaciones en el gen CTNNB1 (41), mutaciones en PIK3CA (42,43) y mutaciones en genes supresores de tumores como PTEN (41,44,45), TP53 (46–49) y ARID1A (22,50–53). Estas alteraciones genéticas parecen estar relacionadas con la carcinogénesis de la endometriosis, por lo que en el futuro podrían ser útiles como marcadores de transformación maligna.

Por otra parte, debido a la ampliamente aceptada teoría de la menstruación retrógrada como mecanismo etiológico de la endometriosis, el estrés oxidativo inducido por el hierro hemo y el hierro libre presente en los quistes endometrióticos se han propuesto como posibles carcinógenos. Este estrés oxidativo favorece la aparición de mutaciones en el DNA que, finalmente, dan lugar a la transformación tumoral del tejido (54–56).

Como cuarto posible mecanismo, se sabe que la presencia de inflamación en los tejidos contribuye al crecimiento y progresión tumorales debido a la inducción de angiogénesis, la elevación de citoquinas y factores de crecimiento, la inhibición de la apoptosis, la estimulación de proliferación celular, y la producción de especies reactivas de oxígeno. Al ser la endometriosis un proceso inflamatorio, este podría ser otro mecanismo que contribuya al proceso de malignización del tejido endometriótico (22,57–59).

Por último, dado que los estrógenos están relacionados con la patogénesis de los cánceres de mama, ovario y endometrio, y que la endometriosis es una enfermedad estrógeno-dependiente, la presencia de una actividad

estrogénica aumentada en el tejido endometriótico se ha estudiado y propuesto como posible desencadenante de cáncer en la endometriosis. Existen numerosos mecanismos que facilitan el exceso de estrógenos en los endometriomas, como son la elevación del enzima aromatasa (cataliza la conversión de androstendiona y testosterona en estrona y estradiol), y el déficit del enzima 17 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 2 (convierte el estradiol en la menos potente estrona) (60). El exceso de estradiol puede desencadenar proliferación celular a través de la estimulación de producción de citoquinas, dando lugar a un aumento de actividad reparativa con la consiguiente mayor probabilidad de mutaciones en el DNA (61).

A pesar de estas cinco teorías, el mecanismo molecular exacto que conduce a la transformación maligna de la endometriosis no se conoce completamente. Se necesitan más estudios para demostrar las alteraciones moleculares y el incremento de la susceptibilidad genética. Aún así, se puede concluir que la potencial etiología del cáncer relacionado con la endometriosis es multifactorial teniendo una influencia relativa cada uno de ellos en el desarrollo final de cáncer.

Factores de riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con endometriosis

El mayor estudio prospectivo realizado hasta la fecha pertenece a Kobayashi et al (13) quienes realizaron seguimiento de un total de 6398 participantes durante 12,8 años de media, con el objetivo de evaluar los factores de riesgo de desarrollo de endometriosis en pacientes japonesas con diagnóstico de endometriosis.

Encontraron que el 78% de las mujeres que desarrollaron cáncer tenían una edad de 45 años o mayor (HR 8.12; IC95 5.21-11.7; p 0.027). Además, el estado menopáusico también resultó estadísticamente significativo para riesgo de desarrollo de cáncer (HR 8.68; IC95 5.01-12.8; p 0.011). Por último, un tamaño tumoral mayor o igual a 9cm también resultó significativo como factor de riesgo de desarrollar cáncer (HR 13.5; IC96 8.98-19.3; p 0.010). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en paridad, historia familiar de cáncer, uso de hormonas, estado civil o tabaquismo.

Marcadores tumorales para la predicción de transformación maligna de endometriomas

Existen diferentes estudios que han analizado marcadores tumorales en pacientes con endometriosis con el objetivo de valorar su utilidad para detectar malignidad.

El marcador Ca125 puede llegar a estar muy elevado en pacientes con endometriosis, por ello tiene un papel limitado en el diagnóstico diferencial entre endometriosis y cáncer de ovario debido a su escasa especificidad. Por otro lado, el HE4 (proteína epididimal humana 4) es un marcador que se expresa en los cánceres epiteliales de ovario, pero no en el epitelio ovárico normal. El índice ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) utiliza los niveles de los marcadores Ca125 y HE4 junto con el estado menopáusico de la paciente para estimar la probabilidad de malignidad de un quiste o masa pélvica.

Un estudio caso-control realizado por Kadan et al (62) que tenía como objetivo evaluar posibles factores predictivos de transformación maligna de endometriosis, no halló diferencias estadísticamente significativas en los valores de Ca125 como factor predictor de malignidad, aunque éstos tendían a ser más elevados en pacientes con tumoraciones malignas.

Moore et al (63) realizaron mediciones de Ca125 y HE4 en pacientes con masas pélvicas, previo a la intervención quirúrgica. Encontraron que los valores de HE4 estaban elevados con menos frecuencia que el Ca125 (8% vs 29%, $p < 0,001$).

Resultados similares fueron obtenidos por Zapardiel et al (64), quienes llevaron a cabo un estudio prospectivo observacional con el objetivo de evaluar la utilidad del marcador HE4 en el diagnóstico diferencial entre endometriosis y tumoraciones anexiales malignas. Analizaron los marcadores tumorales Ca125, HE4 y el índice ROMA en 65 pacientes con diagnóstico de endometriosis y encontraron que el HE4 sólo fue positivo en 1.5% de ellas. Además, en el subgrupo de pacientes con elevación intermedia de Ca125 ($> 35-150$ U/mL) donde este marcador no sirve para discriminar entre endometrioma y malignidad por su bajo valor predictivo positivo, el HE4 resultó ser altamente específico para clasificar correctamente a las pacientes con afectación benigna, aunque con una tasa de falsos negativos de malignidad del 33,9%. El uso del índice ROMA en estos casos resultó tener una alta sensibilidad (89,3%) con una especificidad del 57,8%. Concluyeron, por tanto, que tanto el HE-4 como el índice ROMA son muy útiles para excluir malignidad en endometriosis.

Anastasi et al (65) analizaron el valor del marcador CA72-4 en el diagnóstico diferencial entre endometriosis y cáncer de ovario. Encontraron una marcada diferencia en los valores de CA72-4 entre las mujeres con cáncer de ovario (71.0%) y las pacientes con endometriosis (13.8%) ($P < 0.0001$), lo que sugiere que la determinación de CA72-4 puede ser útil para confirmar la naturaleza benigna de los endometriomas ováricos.

Shin et al (66) coincidieron en que ni el HE-4 ni el CA 72-4 estaban elevados en pacientes con endometriosis.

Manejo preventivo de pacientes con endometriosis

El hecho de que exista esta relación entre endometriosis y cáncer de ovario ha generado controversias a la hora de establecer el manejo de esta enfermedad.

Algunos autores consideran la endometriosis un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer (67,68) y por ello proponen un manejo activo de las lesiones endometriósicas, especialmente en mujeres perimenopáusicas (69).

Otros autores, sin embargo, consideran que la asociación entre endometriosis y cáncer no es clínicamente relevante y que, en base a los conocimientos actuales, las modificaciones en seguimiento y tratamiento estándar de la enfermedad no son justificables (70).

Rossing et al (71) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en mujeres con cáncer de ovario y encontraron que en el grupo de mujeres con endometriosis sometidas a cirugía, el riesgo de desarrollo de cáncer de ovario era significativamente menor (OR 1.6; IC95 1.9-5.6) con respecto al grupo de mujeres con endometriosis no intervenidas (OR 3.2; IC95 0.4-5.7). Sin embargo, el escaso número de pacientes del subgrupo de mujeres con cáncer de ovario y endometriosis limita la precisión del resultado, por lo que se necesitarían más estudios para corroborar esta afirmación.

Murakami et al (72) realizaron recientemente una revisión de un total 79 casos a partir de 32 artículos de cáncer de ovario asociado a endometriosis con el objetivo de determinar el período de tiempo entre el diagnóstico de endometriosis y el desarrollo de cáncer. Encontraron que el tiempo medio era de únicamente 36 meses, sugiriendo que los quistes detectables clínicamente podrían contener ya células cancerígenas, y por ello, defienden modificar el manejo de estas pacientes en las guías clínicas, aunque no realizan una propuesta de cómo creen que debería llevarse a cabo.

Anglesio et al (19) proponen un modelo teórico predictivo individual de cáncer de ovario en función de la presencia o no de distintos factores de riesgo. De esta manera, en función del riesgo determinado para cada paciente, se llevaría a cabo una intervención determinada: cirugía definitiva, terapia hormonal supresora o seguimiento estrecho. De esta manera proponen, por ejemplo, realizar determinaciones de mutaciones somáticas en aquellas pacientes en las que se extirpa un endometrioma benigno. En caso de que sean positivas, habría que evaluar el riesgo de desarrollar un cáncer para esa paciente en

función de otros factores (demográficos, quirúrgicos, histológicos...) y si fuera alto, habría que llevar a cabo algún tipo de intervención (bien sea supresión hormonal o extirpación quirúrgica).

De todas formas, no existen, a día de hoy, guías sobre las medidas adecuadas de prevención de cáncer en pacientes con diagnóstico de endometriosis.

La guía clínica de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología no recomienda, a día de hoy, cambiar el manejo actual de la endometriosis, ya que no existe suficiente evidencia clínica que demuestre que la cirugía o un mayor seguimiento reduzcan el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en mujeres con endometriosis (73).

Kvaskoff et al. tampoco recomiendan la cirugía ya que consideran que los riesgos asociados a la intervención quirúrgica y las consecuencias posteriores (menopausia precoz en los casos de ooforectomía bilateral) son mucho mayores a los beneficios de reducción del riesgo de cáncer, al ser éste es bajo (1,8% más con respecto a la población general) (4).

Quizás, en el futuro, se pueda desarrollar una combinación de marcadores moleculares, patológicos y de herencia que pueda definir un grupo de pacientes de alto riesgo que se beneficie de estrategias de prevención y reducción de riesgo de desarrollo de cáncer. (74)

CONCLUSIONES

Aunque la endometriosis es una condición benigna, se ha descrito su transformación maligna en el 0,7-2,5% de los casos. La endometriosis atípica se encuentra en una proporción significativa de tumores asociados a endometriosis, por lo que podría ser una lesión intermedia en la transformación neoplásica. Los tumores asociados a endometriosis aparecen típicamente en mujeres jóvenes y están habitualmente asociados a un menor estadio y grado tumorales con un mejor pronóstico. A pesar de la relación entre endometriosis y cáncer, la endometriosis no se considera una lesión premaligna en la actualidad y hoy en día no están recomendados ni un seguimiento más estricto, ni la extirpación quirúrgica de las lesiones de endometriosis de forma preventiva. Aún así, la determinación de HE4 y CA 72-4 podría ser un buen método para descartar malignidad en las pacientes con endometriosis. Además, en caso de pacientes perimenopáusicas o con elevados niveles de Ca125 o presencia de tumoraciones grandes o con componente sólido, se debería descartar malignidad. Por último, comprender la biología molecular de la endometriosis

será la clave para guiar las futuras estrategias de detección y prevención temprana, y reducir así la incidencia y mortalidad de los cánceres asociados a endometriosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS, Allen L, Arendas K, et al. Endometriosis: Diagnosis and Management. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2010;32(7):S1-3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34589-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34589-3)
2. Brosens I, Gargett CE, Guo SW, Puttemans P, Gordts S, Brosens JJ, et al. Origins and Progression of Adolescent Endometriosis. *Reprod Sci*. 2016;23(10):1282-8.
3. S Schenken MD R. Endometriosis: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis [Internet]. Barbieri LR, ed, Eckler K E, editor. UpToDate. Waltham, MA. Available from: <https://www.uptodate.com>
4. Kvaskoff M, Horne AW, Missmer SA. Informing women with endometriosis about ovarian cancer risk. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10111):2433-4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33049-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33049-0)
5. Gadducci A, Lanfredini N, Tana R. Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(9):612-7.
6. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg*. 1925;10(1):1-72.
7. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1953;2(3):283-9.
8. Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer - Shifting the paradigm. *Hum Pathol* [Internet]. 2011;42(7):918-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humphath.2011.03.003>
9. Bas-Esteve E, Pérez-Arguedas M, Guardia-Muratori GA, Acién M, Acién P. Endometriosis and ovarian cancer: Their association and relationship. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;3:5-7.
10. Acién P, Velasco I, Acién M, Capello C, Vela P. Epithelial ovarian cancers and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 2015;79(2):126-35.
11. Wei JJ, William J, Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer: A review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int J Gynecol Pathol*. 2011;30(6):553-68.
12. Modesitt SC, Tortolero-Luna G, Robinson JB,

- Gershenson DM, Wolf JK. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol*. 2002;100(4):788–95.
13. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, et al. Ovarian endometrioma-Risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;138(2):187–93.
 14. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: A pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(4):385–94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70404-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70404-1)
 15. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: A meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2014;110(7):1878–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.29>
 16. Eržen M, Rakar S, Klančar B, Syrjänen K. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): An entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol*. 2001;83(1):100–8.
 17. Kumar S, Munkarah A, Arabi H, Bandyopadhyay S, Semaan A, Hayek K, et al. Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;204(1):63.e1-63.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.08.017>
 18. Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E, Venturini PL. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol*. 2002;84(2):280–4.
 19. Anglesio MS, Yong PJ. Endometriosis-associated Ovarian Cancers. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(4):711–27.
 20. Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi H, Hirakawa T, Ariyoshi K, et al. Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: A clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol*. 2000;77(2):298–304.
 21. Melin A, Lundholm C, Malki N, Swahn ML, Sparen P, Bergqvist A. Endometriosis as a prognostic factor for cancer survival. *Int J Cancer*. 2011;129(4):948–55.
 22. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: A review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012;124(1):164–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.10.001>
 23. LaGrenade A, Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Hum Pathol*. 1988;19(9):1080–4.
 24. Czernobilsky, Bernard Morris WJ. A Histologic Study of Ovarian Endometriosis with Emphasis on Hyperplastic and Atypical Changes. *Obstet Gynecol*. 1979;53(3):318–23.
 25. Clement P. The pathology of endometriosis. A Survey of the Many Faces of a Common Disease Emphasizing Diagnostic Pitfalls and Unusual and Newly Appreciated Aspects. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(4):241–60.
 26. Thomas EJ, Campbell IG. Endometriosis. 2000;50(suppl 1):44–50.
 27. Mills AM, Longacre TA. Endometrial hyperplasia. *Semin Diagn Pathol* [Internet]. 2010;27(4):199–214. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semdp.2010.09.002>
 28. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: Its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology*. 1997;30(3):249–55.
 29. DePriest,PD Banks,ER Powell,DE van Nagell,JRJ Gallion,HH Puls,LE et al. Endometrioid carcinoma of the ovary and endometriosis: the association in postmenopausal women. *Gynecol Oncol*. 1992;47(7):1–5.
 30. Hyman M. Extraovarian Endometrioid Carcinoma: Review of the Literature and Report of Two Cases with Unusual Features. *Am J Clin Pathol*. 1977;68(5):522–527.
 31. Tanase Y, Furukawa N, Kobayashi H, Matsumoto T. Malignant transformation from endometriosis to atypical endometriosis and finally to endometrioid adenocarcinoma within 10 years. *Case Rep Oncol*. 2013;6(3):480–4.
 32. Moll, UM Chumas, JC Chalas, E Mann W. Ovarian carcinoma arising in atypical endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1990;75(3):537–9.
 33. Jimbo H, Hitomi Y, Yoshikawa H, Yano T, Momoeda M, Sakamoto A, et al. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cysts. *Am J Pathol*. 1997;150(4):1173–8.
 34. Jimbo H, Hitomi Y, Yoshikawa H, Yano T, Momoeda M, Yasugi T, et al. Clonality analysis of bilateral ovarian endometrial cysts. *Fertil Steril*. 1999;72(6):1142–3.
 35. Nabeshima H, Murakami T, Yoshinaga K, Sato K, Terada Y, Okamura K. Analysis of the clonality of ectopic glands in peritoneal endometriosis using laser microdissection. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1144–50.
 36. Wu Y, Basir Z, Kajdacsy-Balla A, Strawn E,

- Macias V, Montgomery K, et al. Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and the human androgen receptor (HUMARA) assay. *Fertil Steril*. 2003;79(3 SUPPL. 1):710–7.
37. Prowse AH, Manek S, Varma R, Liu J, Godwin AK, Maher ER, et al. Molecular genetic evidence that endometriosis is a precursor of ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2006;119(3):556–62.
 38. Obata K, Hoshi ai H. Common genetic changes between endometriosis and ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(SUPPL. 1):39–43.
 39. Jiang X, Hitchcock A, Bryan EJ, Watson RH, Englefield P, Thomas EJ, et al. Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer Res*. 1996;56(15):3534–9.
 40. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: Possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res*. 2000;60(24):7052–6.
 41. McConechy MK, Ding J, Senz J, Yang W, Melnyk N, Tone AA, et al. Ovarian and endometrial endometrioid carcinomas have distinct CTNNB1 and PTEN mutation profiles. *Mod Pathol*. 2014;27(1):128–34.
 42. Kuo KT, Mao TL, Jones S, Veras E, Ayhan A, Wang TL, et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol*. 2009;174(5):1597–601.
 43. Schuijjer M, Berns EMJJ. TP53 and ovarian cancer. *Hum Mutat*. 2003;21(3):285–91.
 44. Martini MM, Icarone MC, Arganese GG, Aggioro CM, Vangelista AE, Ahimi SR, et al. Possible involvement of hMLH1, p16 INK4a and PTEN in the malignant transformation of endometriosis. 2002;406(August):398–406.
 45. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med*. 2005;11(1):63–70.
 46. Sáinz De La Cuesta R, Izquierdo M, Cañamero M, Granizo JJ, Manzarbeitia F. Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;113(1):87–93.
 47. Nezhat F, Cohen C, Rahaman J, Gretz H, Cole P, Kalir T. Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts. *Cancer*. 2002;94(11):2935–40.
 48. Bischoff FZ, Heard M, Simpson JL. Somatic DNA alterations in endometriosis: High frequency of chromosome 17 and p53 loss in late-stage endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2002;55(1–2):49–64.
 49. Akahane T, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nagatsuka M, Okai T. The role of p53 mutation in the carcinomas arising from endometriosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(3):345–51.
 50. Wiegand K, Shah S, Al-Agha O, Zhao Y, Tse K, Al E. ARID1A Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *N Engl J Med*. 2010;363:1532–43.
 51. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Tamai S, Matsubara O. Loss of ARID1A protein expression occurs as an early event in ovarian clear-cell carcinoma development and frequently coexists with PIK3CA mutations. *Mod Pathol*. 2012;25(4):615–24.
 52. Jones S, Wang T-L, Shih L-M, Mao T-L, Nakayama K, Roden R, et al. Frequent Mutations of Chromatin Remodeling Gene ARID1A in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Science* (80-). 2010;330(October):228–31.
 53. Guan B, Mao TL, Panuganti PK, Kuhn E, Kurman RJ, Maeda D, et al. Mutation and loss of expression of ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(5):625–32.
 54. Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, Hamanishi J, Higuchi T, Takakura K, et al. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin Cancer Res*. 2008;14(1):32–40.
 55. Kobayashi H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(1):39–52.
 56. Toyokuni S. Role of iron in carcinogenesis: Cancer as a ferrotoxic disease. *Cancer Sci*. 2009;100(1):9–16.
 57. Wu MY, Ho HN. The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2003;49(5):285–96.
 58. Fuseya C, Horiuchi A, Hayashi A, Suzuki A, Miyamoto T, Hayashi T, et al. Involvement of

- pelvic inflammation-related mismatch repair abnormalities and microsatellite instability in the malignant transformation of ovarian endometriosis. *Hum Pathol* [Internet]. 2012;43(11):1964–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2012.02.005>
59. Lebovic D, Mueller M, Taylor R. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(1):1–10.
 60. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, Johns A, Meng L, Putman M, Carr B, Bulung S. Deficient 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Expression in Endometriosis: Failure to Metabolize 17 β -Estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4474–80.
 61. Grandi G, Toss A, Cortesi L, Botticelli L, Volpe A, Cagnacci A. The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during Reproductive Life. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
 62. Kadan Y, Fiascone S, McCourt C, Raker C, Granai CO, Steinhoff M, et al. Predictive factors for the presence of malignant transformation of pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2015;185(2015):23–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.029>
 63. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):351.e1-351.e8.
 64. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, Allende MT, Silveira M, Abehsera D, et al. Utility Serum Marker HE4 for the Differential Diagnosis between Endometriosis and Adnexal Malignancy. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):52–5.
 65. Anastasi E, Manganaro L, Granato T, Panici PB, Frati L, Porpora MG. Is CA72-4 a useful biomarker in differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer? *Dis Markers*. 2013;35(5):331–5.
 66. Shin KH, Kim HH, Kwon BS, Suh DS, Joo JK, Kim KH. Clinical Usefulness of Cancer Antigen (CA) 125, Human Epididymis 4, and CA72-4 Levels and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Values for Diagnosing Ovarian Tumors in Korean Patients With and Without Endometriosis. *Ann Lab Med*. 2020;40(1):40–7.
 67. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - A review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(1):20–31.
 68. Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: A population-based study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):968–76.
 69. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):349–71.
 70. Somigliana E, Vigano' P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: A comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol*. 2006;101(2):331–41.
 71. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, WN. Risk of Epithelial Ovarian Cancer in Relation to Benign Ovarian Conditions and Ovarian Surgery. *Cancer Cases Control*. 2008;19(10):1357–64.
 72. Murakami K, Kotani Y, Shiro R, Takaya H, Nakai H, Matsumura N. Endometriosis-associated ovarian cancer occurs early during follow-up of endometrial cysts. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01536-5>
 73. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400–12.
 74. Dawson A, Fernandez ML, Anglesio M, Yong PJ, Carey MS. Endometriosis and endometriosis-associated cancers: New insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:1–16.



PAPILOCARE®

1ER TRATAMIENTO PARA PREVENIR Y TRATAR LAS LESIONES CERVICALES CAUSADAS POR EL VPH^Ø

Ensayo clínico de fase II, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos y con grupo control, para explorar la eficacia del gel PAPILOCARE® en la reparación de la mucosa cérvico-vaginal con lesiones causadas por VPH^{1,2}

**NUEVO
FORMATO**

**21% MÁS
ECONÓMICO**

**RESULTADOS
FINALES
SOBRE VPH DE
ALTO RIESGO**

REPARACIÓN DE LESIONES CERVICALES CAUSADAS POR VPH
88%*
de la población con VPH de Alto Riesgo a los 6 meses vs 56% en el grupo control

ACLARAMIENTO DE VPH:
63%
de la población con VPH de Alto Riesgo a los 6 meses vs 40% en el grupo control

**p=0,0034

VPH-AR: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68



Presentación 21 cánulas de 5ml

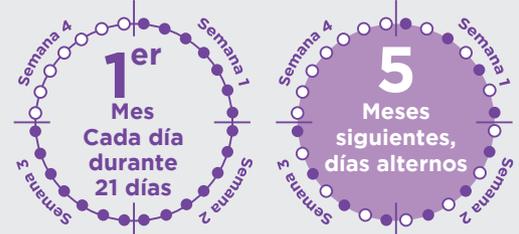
Presentación 7 cánulas de 5ml

**x21
CÁNULAS**

**ADHERENCIA
CONVENIENCIA
PRECIO**

DURACIÓN RECOMENDADA DEL TRATAMIENTO: 6 MESES

Instrucciones de uso:



- Comenzar el tratamiento después del periodo menstrual
- Insertar la cánula dentro de la vagina antes de acostarse
- Descansar durante el periodo menstrual, si existe



Ø Lesiones de bajo grado: ASCUS/LSIL
1. Serrano L, López A, González S, Palacios P, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C, Combalia J and Cortés J. EP274 Effect of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in HPV infected women: normalizing HPV-dependent cervical lesions (ASCUS/LSIL) and high-risk HPV clearance. International Journal of Gynecologic Cancer 2019;29:A206. 2. Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexeus D, Centeno C, Coronado P, de la Fuente J, López Fernández JA, Vanrell C, Cortés J. Effect of a multi-ingredient vaginal gel in normalizing HPV+ dependent cervical lesions and clearance. J Low Genit Tract Dis. 2020 April; 24(15):S9-S25. doi: 10.1097/LGT.

Artículo Original

Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico del endometrioma ovárico Adaptado de ESGE, ESHRE y WES

Recommendations for the surgical treatment of ovarian endometrioma Adapted from ESGE, ESHRE and WES

Grupo de trabajo de ESGE, ESHRE y WES

Los endometriomas (quistes endometrióticos ováricos) son una forma comúnmente diagnosticada de endometriosis, debido a la relativa facilidad y precisión del diagnóstico por ultrasonido. Con frecuencia presentan un dilema clínico en cuanto a respetarlos o cómo tratarlos. Las guías publicadas anteriormente han proporcionado recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, pero sin detalles técnicos sobre el tratamiento de la endometriosis y pocas se centran en aspectos prácticos de la cirugía de endometrioma. Debido a la limitada evidencia disponible, las recomendaciones se basan principalmente en la experiencia clínica.

CONCEPTOS

La endometriosis es una afección inflamatoria común que afecta a las mujeres, principalmente durante sus años reproductivos. La endometriosis puede ser asintomática, pero los síntomas asociados incluyen dolor abdominal, periodos dolorosos, dispareunia, disuria e infertilidad. Como tal, la endometriosis no solo tiene un impacto

significativo en la vida de millones de mujeres y sus familias, sino que también se asocia con una enorme carga socioeconómica.

Se acepta que la endometriosis se presenta en tres entidades diferentes, que con frecuencia se encuentran juntas: lesiones peritoneales, endometriosis profunda y quistes endometrióticos que es la forma más comúnmente diagnosticada debido a la relativa facilidad y precisión del diagnóstico por ultrasonido. Aunque se desconoce su prevalencia e incidencia exactas, se han informado en el 17-44% de las mujeres con endometriosis. La presencia de endometriomas ováricos es un marcador de endometriosis profunda y lesiones multifocales profundas vaginales, intestinales y ureterales.

Se pueden usar terapias farmacológicas para tratar la endometriosis, pero cuando se encuentran endometriomas y necesitan tratamiento, casi siempre se usa cirugía pero sabemos que hay riesgos asociados con ella, ya que puede dañar los folículos en los ovarios y reducir la fertilidad.

Los principales tipos de cirugía que se usan para tratar los endometriomas en mujeres que desean tener hijos en el futuro la abarcan la cistectomía, donde se corta el quiste, la ablación, donde se quita el revestimiento del quiste utilizando un rayo láser o energía de plasma, y la electrocirugía, donde se usa una corriente eléctrica.

Este documento analiza cómo se deben realizar los diferentes tipos de cirugía teniendo en cuenta los riesgos potenciales y subraya que una planificación cuidadosa es esencial para garantizar los mejores resultados.

CORRESPONDENCIA:

Ertan Saridogan

Grupo de trabajo de ESGE, ESHRE y WES

La patogenia de los endometriomas sigue siendo polémica, con una variedad de teorías ofrecidas, que incluyen: invaginación y posterior recolección de restos menstruales de implantes endometrióticos, que se encuentran en la superficie ovárica y el peritoneo adherente colonización de quistes ováricos funcionales por células endometrióticas, metaplasia celómica de linclusiones epiteliales invaginadas .

Los endometriomas con frecuencia presentan un dilema clínico sobre si tratarlos y cómo tratarlos cuando se diagnostican por ecografía . En general, las opciones de tratamiento actualmente disponibles para todos los tipos de endometriosis incluyen supresión de estrógenos, progestágenos, cirugía o una combinación de estos .

El tratamiento quirúrgico es la base de la aproximación al endometrioma cuando se busca la eliminación del tejido endometriótico, además de proporcionar tejido para la evaluación histológica intentando preservar una cantidad máxima de tejido ovárico normal cuando se desea fertilidad y el riesgo de menopausia se debe evitar. Se ha demostrado que el tratamiento quirúrgico de los quistes endometrióticos está asociado con la extracción o destrucción involuntaria de los folículos ováricos, lo que puede ser objetivado por una reducción posoperatoria medible en los niveles séricos de la hormona antimulleriana (AMH) o el recuento de folículos antrales (AFC) con ultrasonidos.

Las técnicas descritas aquí pueden tener diferentes niveles de eficacia para lograr objetivos de gestión individualizados; por lo tanto, factores de fondo como:

- la edad de la mujer
- sus síntomas (dolor, infertilidad)
- objetivo primario del tratamiento (eliminar / mejorar el dolor)
- mejorar la fertilidad, descartar malignidad),
- reserva ovárica, unilateralidad / bilateralidad,
- número y tamaño (s) de el quiste (s),
- afecciones asociadas (endometriosis profunda, anormalidades uterinas u ováricas
- parejas infértiles: estado tubárico y factor masculino)
- el historial de cirugía previa (es decir, recurrencia) deberán tenerse en cuenta cuando se decida la cirugía se realiza y se elige el tipo de técnica.

RECUERDO ANATÓMICO

Los endometriomas a menudo se adhieren densamente a las estructuras circundantes, como la pared lateral pélvica ipsilateral, la trompa de Falopio, el útero posterolateral y

el intestino. Como parte de la planificación preoperatoria, el cirujano debe considerar la posibilidad de hidro-uréteres e hidronefrosis asintomática. El uréter ingresa en la pelvis pequeña cruzando los vasos ilíacos y luego se dirige hacia el peritoneo de la pared lateral pélvica directamente debajo del ovario. Los ovarios con quistes endometrióticos generalmente se adhieren a la fosa ovárica, donde el uréter también puede estar involucrado en la enfermedad. Ocasionalmente, la obstrucción ureteral se puede ver en este punto. Esto deberá tenerse en cuenta durante la cirugía.

El ovario recibe su suministro de sangre de dos fuentes:

- la arteria ovárica, que surge de la aorta abdominal debajo de la arteria renal y se acerca lateralmente al ovario a través del ligamento ovárico suspensorio (infundibulopélvico);
- una anastomosis entre la arteria ovárica y la rama ascendente de la arteria uterina / arteria tubárica en el ligamento ovárico.

Por lo tanto, los vasos intraováricos más grandes se encuentran en la cara anterolateral del ovario, el hilio en la inserción del mesovario. El cirujano debe ser consciente de esto y, en particular para el endometrioma que involucra esa área, debe poseer las habilidades para evitar el sangrado excesivo que podría conducir a la destrucción del tejido ovárico sano a través de la cauterización y la interrupción del suministro de sangre ovárica.

RECOMENDACIONES

Evaluar la posible extensión de la enfermedad y el tamaño, el número y la ubicación (unilateral o bilateral) de los quistes endometrióticos de ovario antes de la cirugía. La planificación preoperatoria meticulosa es parte del procedimiento y debe incluir:

- un examen bimanual para verificar masas anexiales y nódulos endometrióticos;
- ultrasonido pélvico (y / o resonancia magnética) para determinar
 - el número, tamaño y ubicación (unilateral o bilateral) de los quistes,
 - presencia de nódulos endometrióticos,
 - extensión de la obliteración de la bolsa de Douglas,
 - presencia de hidronefrosis,
 - presencia de hidrosalpinx;
- pruebas de reserva ovárica (AFC, AMH) cuando la fertilidad futura es una preocupación.

Evalúe los marcadores tumorales séricos en caso de sospecha de malignidad en la imagen, ya que esto puede ser útil para excluir malignidad. El riesgo de malignidad inesperada es pequeño, pero es posible que deba tenerse en cuenta. La precisión de los marcadores tumorales séricos puede ser limitada ya que algunos de estos se elevan en presencia de endometriosis.

Obtenga el consentimiento apropiado de la mujer antes de la cirugía. Debe estar completamente informada de todos los posibles riesgos asociados con el procedimiento quirúrgico, incluidos los riesgos generales de la cirugía laparoscópica, una reserva ovárica potencialmente reducida y el riesgo (aunque pequeño) de pérdida del ovario y sus consecuencias. Aunque todavía es controvertido, la mujer también debe ser informada sobre la posibilidad de congelación preoperatoria de los ovocitos, especialmente en caso de enfermedad bilateral.

Maneje el tejido ovárico lo más atraumáticamente posible.

Tenga en cuenta el riesgo de daño a la reserva ovárica en la cirugía de endometrioma. La preservación de la fertilidad debe considerarse cuando la reserva ya está comprometida.

Considere el uso de medidas antiadhesión como celulosa regenerada oxidada, membrana quirúrgica de politetrafluoroetileno y productos de ácido hialurónico, ya que estos pueden ser beneficiosos para reducir la formación de adherencias postoperatorias. La suspensión ovárica podría ser un método alternativo de prevención de adherencias.

PROCEDER INICIAL de la cirugía laparoscópica para endometriomas ováricos

-Inspeccione los órganos pélvicos, la parte superior del abdomen y el apéndice.

- Obtenga lavados peritoneales y biopsias antes de movilizar el ovario con endometrioma en presencia de ascitis clínicamente relevante, lesiones peritoneales sospechosas o quistes ováricos de apariencia anormal. Sin embargo, para un supuesto endometrioma, el lavado peritoneal no se recomienda de forma rutinaria.
- Considere usar tres puertos de trabajo laparoscópicos, ya que pueden facilitar la cirugía.
- Separe el ovario con endometrioma de la pared lateral pélvica, donde generalmente se adhiere, mediante adheriolisis. Esto generalmente producirá el drenaje del endometrioma.
- Es importante visualizar el uréter en esta etapa para evitar daños, ya que el ovario puede estar adherido a él.
- En presencia de adherencia densa, comience

la cirugía disecando el uréter del tejido sano proximal al punto de adherencia. También será necesario extirpar el tejido endometriótico de la pared lateral de la pelvis

- Donde se haya roto el quiste, extienda la abertura para exponer la cavidad del quiste. Se deben evitar incisiones múltiples y una apertura excesiva para evitar dañar la corteza ovárica, el tejido ovárico funcional y el hilio.
- Cuando el ovario no es adherente, hay que hacer incisión que debería ser sobre la parte más delgada de la superficie ovárica o, si esto no es visible, en el borde antimesentérico.
- Irrigue e inspeccione la cavidad del quiste para descartar malignidad. Se debe realizar una biopsia de cualquier área sospechosa para confirmar histológicamente cualquier diagnóstico.
- Riegue y aspire a fondo para verificar la hemostasia y para eliminar cualquier líquido quístico restante o coágulos de sangre de la cavidad abdominal-pélvica.

OPCIONES TRATAMIENTO QUIRURGICO CONSERVADOR

- 1-Cistectomía
- 2-Ablación por láser o por energía de plasma
- 3-Electrocoagulación

1-Cistectomía

Después de la movilización del ovario y el drenaje del quiste, amplie la incisión como hemos dicho y divida el quiste en dos mitades. La incisión debe estar lejos de los vasos sanguíneos en el hilio / mesovario. El uso de corte en frío en el borde de la abertura del quiste puede ayudar a identificar el plano de escisión.

Para ayudar a la disección e identificación de la pared del quiste, se puede inyectar solución salina o solución sintética diluida de vasopresina (0.1-1 unidad / ml) debajo de la cápsula del quiste. La inyección de vasopresina sintética diluida tiene la ventaja adicional de reducir el sangrado durante la extracción del quiste. La vasopresina sintética no está disponible en todos los países y, aunque es poco frecuente, puede causar complicaciones cardiovasculares intraoperatorias, como bradicardia e hipertensión.

En algunos casos, un plano de escisión puede no identificarse fácilmente. En tales casos, puede ser mejor tomar una pequeña parte de la pared del quiste para el diagnóstico histológico y luego usar un método de ablación, en lugar de arriesgarse al daño del ovario por los intentos persistentes de realizar una cistectomía.

Una vez que se identifica el plano de escisión, use una

tracción y una contracción suaves con los instrumentos apropiados para separar la cápsula del quiste, del parénquima ovárico. La tracción y la contracción pueden ser efectivas durante la parte inicial de la disección. Evite el uso de fuerza excesiva para separar un quiste altamente adherente del ovario, ya que esto probablemente causará desgarro del tejido ovárico, sangrado excesivo, más la necesidad de coagulación o diatermia y, por lo tanto, dañará aún más el tejido ovárico normal.

La identificación cuidadosa del plano de escisión y la coagulación bipolar puntual precisa es la clave para lograr la hemostasia, evitar daños innecesarios en el tejido sano y evitar la diatermia ciega o excesiva.

Asegure la hemostasia final después de la extracción completa de la cápsula del quiste. La coagulación bipolar, la sutura o los agentes selladores hemostáticos intraováricos también pueden usarse para este propósito. Es importante evitar dañar el suministro principal de sangre en el hilio que proviene de los ligamentos ovárico e infundibulopélvico en esta etapa.

Después de la extracción de endometriomas grandes, puede ser necesario reconstruir el ovario y lograr la hemostasia con suturas de monofilamento. Para endometriomas pequeños, a menudo no se requiere sutura ya que la abertura ovárica generalmente se aproxima espontáneamente. Si se utiliza una sutura, lo ideal sería colocarla dentro del ovario, ya que la sutura expuesta puede ser propensa a la formación de adherencias.

Pequeñas paredes de quistes pueden dividirse y recuperarse directamente a través de un puerto. Las paredes de quistes grandes se pueden quitar en una bolsa de recuperación de muestras. La colpotomía posterior se usa muy raramente para la recuperación de endometriomas.

2-Ablación laser

Ablacione toda la superficie interna de la pared del quiste utilizando el rayo láser. Por lo general, se utilizan configuraciones de potencia de 30–55 W para haz láser de CO₂ y 6–10 W para fibra de CO₂ (según datos de animales). El láser debe estar en la función de ablación para ampliar el haz. El láser debe aplicarse de tal modo que pueda extirpar el tejido mientras preserva el tejido sano subyacente.

Procure vaporizar el revestimiento del quiste endometriótico solo hasta que el tejido teñido con pigmento de hemosiderina ya no sea visible (hasta que el color cambie de rojizo a blanco amarillento). Use

riego intermitente para mantener una buena visibilidad y eliminar los restos de carbono.

Asegúrese de que el borde de la abertura del quiste esté completamente vaporizado.

Ablacione toda la superficie interna de la pared del quiste

si utiliza energía plasmática en modo de coagulación establecido en 10 a 40, a una distancia promedio de 5 mm.

Procure vaporizar el revestimiento del quiste endometriótico solo hasta que el tejido teñido con pigmento de hemosiderina ya no sea visible (hasta que el color cambie de rojizo a blanco amarillento). La profundidad total de la cápsula del quiste no necesita vaporización, ya que el tejido endometriótico está presente solo superficialmente. Procure tratar todas las áreas y extirpar los bordes del sitio de invaginación.

Cuando la eversión del quiste no es factible, exponga el interior del quiste progresivamente para aplicar la energía en un ángulo perpendicular a la superficie interna del quiste.

3-Electrocoagulación

La electrocirugía se usa ampliamente para el tratamiento del endometrioma ovárico. Los modos de coagulación con diferentes técnicas y electrodos conducen a diferentes niveles de voltaje, incluida la modulación de corriente de alta frecuencia (HF) con coagulación suave, coagulación forzada o coagulación por pulverización. Estos diversos modos de aplicación producen diferentes efectos sobre el tejido diana y causan diferentes grados de daño tisular.

Coagular el revestimiento del quiste sistemáticamente con pinzas bipolares. La configuración de potencia depende del generador y el tipo de pinzas utilizadas, pero puede usarse una configuración de 25–40 W. Es aconsejable comenzar con una configuración de potencia más baja y ajustarla según la efectividad de la coagulación lograda. El punto clave es usar tiempos de coagulación muy cortos para minimizar el daño al tejido ovárico, ya que la profundidad de la destrucción puede ser difícil de juzgar. La energía monopolar se puede usar en áreas seleccionadas donde hay tejido endometriótico fibrótico ubicado en el hilio. Con frecuencia se usa una configuración de potencia de 15-20 W. El daño tisular tiende a ser más profundo que con la ablación con láser y energía de plasma, por lo tanto, el ovario debe enfriarse con frecuencia con lavados.

Técnica combinada

Se puede usar una técnica combinada que use tanto la escisión como la ablación para prevenir el sangrado excesivo y la eliminación / daño del tejido ovárico del hilio ovárico, particularmente para endometriomas más grandes.

Abra y drene el quiste seguido de la identificación del plano de escisión, como se describió anteriormente.

Pele el 80-90% de la pared del quiste y realice una cistectomía parcial, como se describió anteriormente, hasta

el hilio ovárico. Luego se puede aplicar láser, energía plasmática o bipolar para tratar el tejido endometriótico restante (10-20%).

Se puede considerar la sutura del ovario para restaurar la anatomía.

Enfoque de dos o tres pasos para endometriomas grandes

Para endometriomas grandes, se puede considerar un procedimiento de dos o tres pasos.

El primer paso consiste en abrir y drenar el endometrioma como se describe en la sección de etapas iniciales.

Inspeccione la cavidad del quiste y tome una biopsia.

Después de este paso inicial, administre la terapia con agonista de GnRH (GnRHa) durante 3 meses, tiempo durante el cual el grosor de la pared del quiste disminuye significativamente, con atrofia y reducción de la vascularización estromal del quiste. Complete la cirugía con una segunda laparoscopia en forma de cistectomía, vaporización con CO₂, diatermia bipolar o ablación con plasma del revestimiento de la pared del quiste.

Aunque las mujeres tienen que someterse a dos procedimientos invasivos, el beneficio potencial es que esto puede facilitar el manejo de endometriomas ováricos más grandes, reducir las tasas de recurrencia y limitar la disminución de la reserva ovárica.

Consideraciones adicionales

La laparotomía rara vez está indicada para endometriomas ováricos benignos, independientemente del diámetro del quiste y / o las adherencias asociadas. Si la cirugía es demasiado difícil de realizar por laparoscopia, es mejor detener el procedimiento después del drenaje del endometrioma, prescribir GnRHa durante 3 meses y volver a operar de 3 a 6 meses después. Alternativamente, la mujer puede ser derivada a un centro con la experiencia quirúrgica necesaria.

La ooforectomía puede considerarse después de una discusión cuidadosa con la mujer, particularmente en presencia de endometriomas unilaterales recurrentes

o grandes, o sospecha de posible malignidad. El consentimiento informado, como se describió anteriormente, debe obtenerse en todos los casos, y las consideraciones sobre su fertilidad deben ser discutidas.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Ata B, Uncu G. Impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:235–241.
2. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:511–519.
3. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:453–457.
4. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400–412.
5. Hoo WL, Stavroulis A, Pateman K, Saridogan E, Cutner A, Pandis G, Tong EN, Jurkovic D. Does ovarian suspension following laparoscopic surgery for endometriosis reduce postoperative adhesions? An RCT. *Hum Reprod* 2014;29:670–676.
6. Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier C. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28:1552–1568.
7. Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, Mol BW, Johnson N, Hull ML. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(5):CD012179. doi: 10.1002/14651858.CD012179.
8. Roman H, Auber M, Bourdel N, Martin C, Marpeau L, Puscasu L. Postoperative recurrence and fertility after endometrioma ablation using plasma energy: retrospective assessment of a 3-year experience. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:573–582.

Intrarosa®

6,5mg Óvulos PRASTERONA

INNOVACIÓN
ATROFIA VAGINAL

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



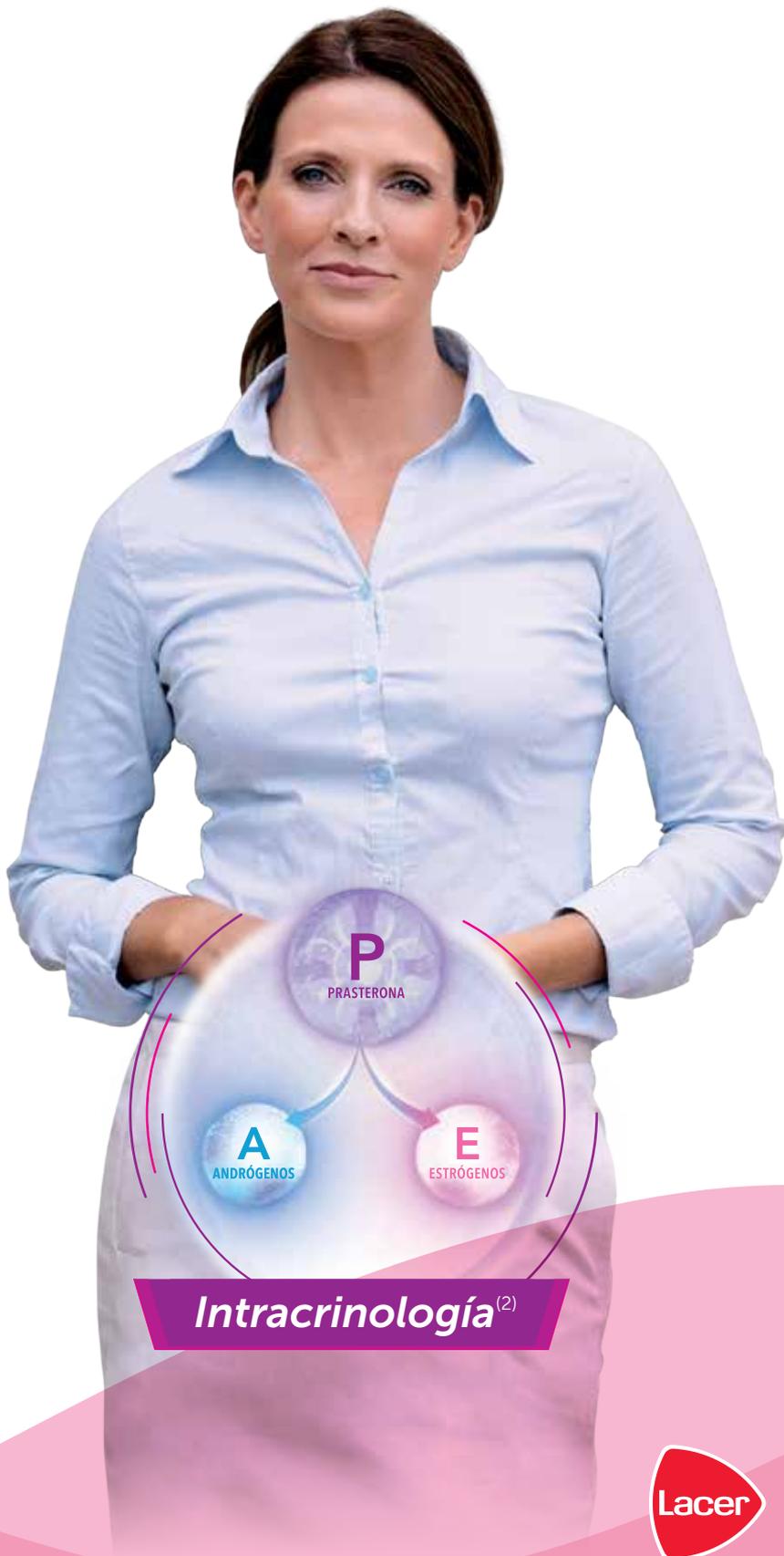
Mejora la sintomatología ⁽⁷⁻⁹⁾

No causa elevación de estrógenos

por encima de los niveles normales postmenopáusicos ⁽¹⁰⁾

Mejora la función sexual

en mujeres postmenopáusicas con atrofia vulvovaginal ⁽¹¹⁾



Intracrinología ⁽²⁾

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

Lacer

TRIBUNA HUMANÍSTICA

APUNTES EMOCIONADOS SOBRE CÁDIZ MILENARIA

Excited notes about Millennial Cadiz

Un mensaje del profesor Manuel Díaz Rubio me anunciaba grata noticia, “*He escrito nueva novela y está ambientada en tu querida Cádiz. Se titula Cinco doblones de oro*” (figura 1). Me faltó tiempo para leerla y la finiquité presto, empopado tanto por la intriga de la trama como por mi apego a los

escenarios allí descritos que trato a continuación. Cádiz es la ciudad más antigua de Europa occidental. Fundada sabe Dios cuando, se cree que alrededor de 1300 años antes de Cristo, por los fenicios, los mejores navegantes de su época. Venidos desde Tiro, en lo que hoy es Líbano, tuvieron que atravesar el estrecho de Gibraltar, entre lo que para ellos eran las columnas de Hércules, el Peñón y el monte Atlas en Marruecos. La llamaron Gadir, que significa ciudad amurallada, en el extremo de lo que entonces era una isla (figura 2) y hoy península por efecto de la sedimentación de tierras. Venían en busca de metales algunos de los cuales encontraron, pero sobre todo dieron con el atún y descubrieron la salsa de vísceras de pescado llamada gáron, (el garum de los romanos). con el que comerciaron por todo el mediterráneo.

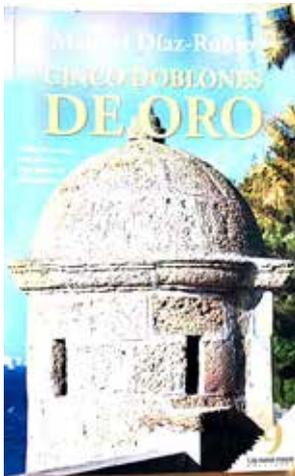


Figura 1. Cinco doblones de oro



Figura 2. Gadir

Siendo estudiante de medicina en la facultad de Cádiz, los días antes de los exámenes, solía pasear por la plaza de Mina, siempre coqueta y provocadora. En ella se encuentra el *Museo Arqueológico Provincial* cuyos sarcófagos, (figura 3) anphoras, collares de cornalina, y anillos de oro dan testimonio de lo importante que fue la cultura fenicia.



Figura 3. Sarcofagos en museo Cádiz

Hecho histórico de enorme trascendencia a orillas del Guadalete en el 711 AC fue la derrota del último rey goda D. Rodrigo (figura 4) a manos de los omeyas. La catástrofe tuvo su origen en dos traiciones. La de Don Julián gobernador de Ceuta que les permitió la entrada (la leyenda romanzó que en venganza por su hija Florinda que había sido ultrajada por el rey) y la de los seguidores de Witiza entre ellos el obispo de Sevilla D. Opas que se pasaron a los bereberes con armas y escudos en el fragor de la batalla. Los felones pretendían derrocar a D. Rodrigo ocupar su trono y devolver a los musulmanes a sus territorios, pero las intenciones de los árabes eran bien distintas y estuvieron, como bien es sabido, siete siglos en España.



Figura 4. Batalla del rio Guadalete



Figura 5. Francis-Drake

Finalizada la reconquista por los cristianos, Cádiz, dada su condición de ciudad isla, sufrió múltiples asedios. Enviado por Isabel I de Inglaterra, enemiga acérrima de España, el corsario Francis Drake (figura 5), tan buen navegante (fue tras Juan Sebastián Elcano el segundo en dar la vuelta al mundo) como ambicioso y ayuno de escrúpulos, intentó conquistarla en 1587. Fracasó en su tentativa, pero infringió importantes bajas a la armada española anclada en el puerto, lo que obligaría a Felipe II a retrasar un año la expedición invencible que debía conquistar Inglaterra y no pasó del naufragio.



Figura 6. Defensa Cádiz Zurbarán

En 1596 ingleses y holandeses mandados por el Almirante Howard la sometieron a otro bombardeo llegando a desembarcar y a saquearla dejándola tan desvencijada que hubo que reconstruirla de nuevo y mejor amurallarla.

En 1625, reinando ya Felipe IV, de nuevo una escuadra anglo-holandesa intentó conquistarla. Esta vez con menor suerte ya que Fernando Girón, gobernador de Cádiz, consiguió rechazar el ataque y el hecho sirvió para inspirar el precioso cuadro de Zurbarán (figura 6), del mismo título hoy en el museo del Prado.

Corría el año 1797 y los ingleses, crecidos tras derrotar a los españoles en la batalla del Cabo de San Vicente, se plantaron, al mando de John Jervis y Horatio Nelson, en el golfo de Cádiz. Utilizando como señuelo la captura de mercantes intentaron engañar a la flota española mandada por el almirante José Mazarredo y provocar su salida del puerto. No picó el anzuelo el comandante español y con pequeñas lanchas cañoneras y la artillería de tierra protegió la ciudad y rechazó con valentía a los atacantes hasta el punto de que el propio Nelson todavía imberbe a punto estuvo de perder la vida en el enfrentamiento. Se ha escrito muchas veces que, si Mazarredo hubiese dirigido la flota franco-española en vez del inepto almirante francés Villeneuve, en la batalla de Trafalgar de 1805, tal vez el resultado hubiese sido distinto.



Figura 7. El juramento de las Cortes de Cádiz

Cambiaron las tornas y los franceses pasaron en pocos años, tras invadirnos Napoleón, de ser aliados a enemigos. En 1812 habían conquistado toda España y pusieron asedio a Cádiz último reducto en manos españolas, bombardeándola desde las marismas de la bahía. No impidieron las bombas que el Oratorio de San Felipe Neri en la calle Sta. Inés, muy cerca del colegio de médicos de Cádiz, fuese el punto de reunión de los liberales españoles, y allí alumbraron el 13 de marzo “La PEPA”, la primera constitución española. (figura 7)

José María Pemán, que me honró con un ejemplar, describiría aquel ambiente en su obra teatral Cuando las Cortes de Cádiz, con su heroína “Lola la Piconera”.

*Aquí yace una ciudad
que de fervor encendida
prefirió perder la vida
a perder la libertad*



Figura 8. Cañones esquinas Cádiz

Tantos asedios servirían para algo. Cádiz tenía por un lado cañones inutilizados o anticuados, y por otro un problema con sus calles estrechas en la que los carruajes topaban al girar provocando daños en sus esquinas. A alguien se le encendió la bombilla y mató dos pájaros de un tiro colocando los cañones como protectores. (figura 8) Dio con ello una apariencia típica a sus calles que todavía hoy prevalece. Uno de nuestros entretenimientos de estudiantes, mientras caminábamos hasta la facultad, era descubrirlos y el que visualizara uno nuevo tenía ganada una cerveza en el Manteca (figura 9) que estaba cerca del viejo Hospital de Mora al que



Figura 9. Taberna-casa-manteca



Figura 10. Rio Guadalquivir en Sanlúcar de Barrameda

acudíamos a prácticas. El Faro, también en dicho barrio y restaurante famoso de Cádiz, constituía un lujo para nosotros, fuera de nuestras posibilidades de aprendices.

Un hecho clave en la historia de Cádiz fue el traslado de la CASA DE CONTRATACIÓN DE INDIAS, desde Sevilla, en 1717. La citada institución negociaba todo el comercio con América, y había enriquecido a Sevilla en los siglos XVI y XVII haciendo de ella la primera ciudad de Europa en prosperidad. No es de extrañar pues que los sevillanos se resistieran a dejarla escapar, pero Cádiz evitaba a los barcos tener que subir por el Guadalquivir desde la bella Sanlúcar de Barrameda (figura 10), y al final se llevó el gato al agua. Ricos comerciantes se instalaron en Gadir y construyeron hermosas casas a las que dotaban de torres-miradores que, además de para el ocio, servían sobre todo para que avistaran si sus barcos llegaban de altamar. Su estilizada y bella silueta dotó a Cádiz de una apariencia única que la distingue de cualquier otra ciudad (figura 11)



Figura 11. Torres Miradores Cadiz

La Casa de Contratación de Cádiz perduró 73 años hasta que, como era más lógico, Carlos III decidió que pagando a la corona aranceles, que era lo que importaba, los barcos atracaran cada uno dónde mejor le conviniera de los 13 puertos habilitados para ello, desapareciendo la centralización en Cádiz, pero dejando el hermoso legado de las torres-miradores. No podía acabar sin nombrar la Facultad de Medicina que fue el *leit motiv* de mi estancia gaditana durante seis años, y que también tiene rancio abolengo. Con tantas batallas había múltiples

heridas y quemaduras que suturar y curar por lo que se creó en Cádiz un Colegio de practicantes que formaba cirujanos para la armada.



Figura 12. Pedro Virgili

Aún no eran considerados médicos. No es de extrañar que Fernando VI, en 1748, decidiera apoyar a Pedro Virgili (figura 12) a fundar, apoyándose en el colegio de practicantes, el Real Colegio de Cirugía de la Armada. Germen de la que en 1845 sería la Facultad de Medicina (figura 13), primera institución de Europa que combinó la enseñanza de medicina y cirugía en el mismo centro, concediendo el título de médico-cirujano. Alto nivel el de la medicina gaditana. Admiré el drago (figura 14) que los estudiantes canarios regalaron a Virgili y que estuvo en su patio conservado, sin problemas, durante las obras de construcción de la nueva facultad inaugurada en 1972.

En 1991 un rayo, de una fuerte tormenta, acabó con él sin que se pudiera hacer nada por recuperarlo. Cinco años más tarde los estudiantes canarios, ahora ya médicos, nos dieron un ejemplo de solidaridad. Donaron un nuevo drago que trajeron en barco viajando ellos mismos con él desde la Laguna (Tenerife). Para ellos era mucho más que un árbol, el estandarte que durante años veían a diario y les mantuvo cerca de sus queridas islas. Para nosotros también.



Figura 13. Plaza de Falla Facultad medicina

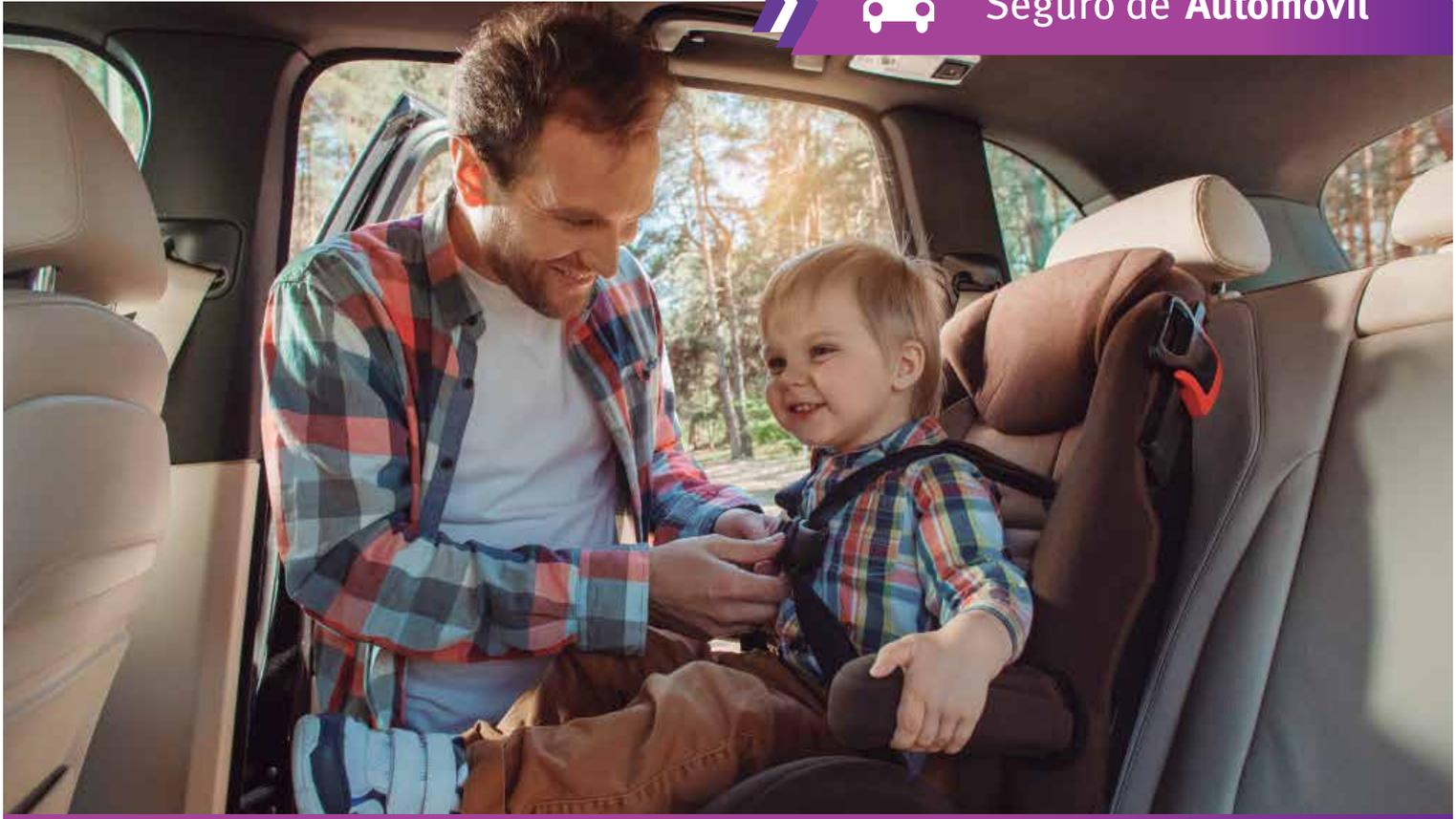


Figura 14. Drago patio facultad medicina

JM Bajo Arenas
Catedrático Obstetricia y Ginecología
Universidad Autónoma de Madrid



Seguro de Automóvil



Juan necesitó ayuda de *confianza* para montar la silla

Y uno de nuestros profesionales lo hizo, gracias al nuevo “Servicio Manitas Auto”.

Así de fácil...

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

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

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

LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

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

Síguenos en     

Y en nuestra APP 



TRIBUNA HUMANÍSTICA

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

Médicos: maestros y amigos, que dejaron en mí, imborrable huella científica y humana
Appointment with my memories at the end of the road of life

Profesor Julio Cruz y Hermida

Ruiz Mateos y Jiménez de Tejada, Saga de los

Tres hermanos, tres apellidos, cuyo miembro mayor, José María, cobró fama y popularidad en la Sociedad del s.XX, por sus aventuras empresariales.

José María, inteligente y avisado hombre de Negocios, simpático y luchador, acabó arrastrando en el declive profesional, a la mayoría de sus hijos, fieles seguidores suyos y defensores de su trayectoria. A **María Teresa Rivero**, su magnífica e inteligente esposa, ajena en principio a sus actividades, la nombró Presidenta del Rayo Vallecano, Club que compró como una inversión más, y en el que María Teresa intentó cumplir con dignidad una función para la que no estaba preparada, pero que la hizo muy popular y apreciada. Mujer muy válida.

Tuve poco trato personal con él, lo que me impide juzgarle como persona. Lamenté su muerte, que acabó con una vida de luces y sombras. En el fondo sigo pensando que fue una buena persona, aunque un tanto “iluminado” en su instinto de creador de realidades y sueños.

Isidoro, hermano menor, al que quitó personalidad el exceso de la de José María.

Culto, silencioso y tímido en su comportamiento. Padre de numerosa progenie en colaboración fundamental con su mujer la sin par **María Dolores Albarracín**, a la que atendí sus ocho partos (el último en el montacamillas de la Clínica de Loreto, en camino hacia el Paritorio). Una excelente esposa y madre de su prole, que vivió el triste castigo de la cancerofobia, (del temor a ser portadora de un cáncer en cualquier parte de su organismo, que afortunadamente nunca se convirtió en realidad).

Con Isidoro hablábamos de temas humanísticos; los obstétricos y pediátricos los aparcábamos por ser poco originales. Falleció antes que José María, dejando una estela de buenos recuerdos.

Alfonso María, el menor de los hermanos en edad, pero el mayor en sabiduría y manejo intelectual. Un brillante personaje, culto, arrolladoramente simpático, e inteligente, que compatibilizó los estudios Religiosos, en su condición de Sacerdote Redentorista (muy seguido y escuchado por sus profundas Homilias que atraían al Púlpito a centenares de fieles) con los de Medicina, en la que alcanzó la Cátedra de Psiquiatría y Psicología.

Aparte del alto grado Académico-Docente, ha cultivado las disciplinas de Teología, Sociología y Antropología. Culturalmente es, pues, una persona completa.

Hace unos años, por elección de sus miembros, fue nombrado Presidente de la Asociación Española de Médicos Escritores y Artistas, tras el cese reglamentario en el cargo del Profesor **Antonio Castillo Ojugas**, y donde hoy, acompañado del excelente grupo de colegas que forman la Junta Directiva, mantiene viva la Sociedad.

En abril de 2003, ¡invité al Profesor Ruiz Mateos a participar en el Curso que organicé en el Centro Cultural de la Villa de Madrid. Nos impartió una magnífica Conferencia sobre “La Fe, desde la Ciencia, y la Ciencia, desde la Fe”. Fue publicada en una Monografía y, en el día de hoy, es motivo de referencia y consulta por los estudiosos de esta temática.

Mantenemos una buena amistad, presidida por el recuerdo mayeútico del tema familiar, en el que siempre me relaciona, en mi condición de partero de muchos de sus sobrinos. Pese a la evidente diferencia de edad, que a veces separa, tanto él como yo nos respetamos a todos los niveles, y eso es bueno convivencialmente.

Hubiera sido un grave pecado por mi parte haber obviado su figura ignorado en este Libro de recuerdos del pasado, pero como él es teólogo y me podría condenar por ello, me atrevo a pedirle la absolución por mi atrevimiento de tenerlo, hoy, junto a nuestro lado. Un auténtico lujo.



Profesor Julio Cruz y Hermida

Rullán Rivera, Rafael (1952)

Nació en Palma de Mallorca el 8 de enero de 1952. Pero su destino estaba escrito. Llegaría un momento en que abandonaría la Isla para instalarse en la Península y allí convertirse en una de las más importantes figuras del Baloncesto español.

Pivot gigantesco, en juego y estatura (mide 2,07 metros). Fichó por el equipo de Baloncesto del Real Madrid (1969), con solo 17 años, estando en activo hasta mediados de 1986.

Aparte de los títulos y trofeos conseguidos como jugador del Madrid, fue Internacional en 161 Encuentros. Nunca ha perdido el amor y la conexión con el “Club de su vida”, donde es querido y considerado, trabajando actualmente en la **Fundación Real Madrid**.

Tengo la satisfacción de sentarme a su lado, todos los años, en la Mesa del Almuerzo que nuestro Club organiza como homenaje al “Club de los 100”, junto al Palco de Honor del Bernabéu. En ella suelo coincidir también con otro buen amigo, Emilio Butragueño, y con el querido Cliford Luick, que se sienta en Mesa próxima, también en representación oficial del Club. Rafa, Emilio y Cliford, conviven ese evento con un prehistórico puñado de Socios, como eslabones de la cadena que nos une al “Real”. Un agradabilísimo condumio, en el que se habla de Figuras del Club (Jugadores, Presidentes, Directivos, Entrenadores), de triunfos, de fracasos, pero todo en torno al Real Madrid.

En la sobremesa, gentiles azafatas nos ofrecen a los más viejos Socios, preciosos obsequios conmemorativos, y el renovado y especial “Carnet blanco”, con el actual número de Socio que se nos ha asignado (en la actualidad, de más de 100.000, el mío es el 54). Tanto Butragueño como Rullán, celebran que “uno” vaya achicando números, aunque, desgraciadamente, sea a costa de las bajas naturales que se producen entre los viejos compañeros-consocios.

Allá por los años 70 tuve el honor y el agrado de ser el Tocólogo de la encantadora esposa de Rafa, una mujer joven, bella, alta, y simpática; también baloncestista en el Equipo femenino.

Cuando acudía con ella a la Consulta, al igual que su gran amigo y mentor Cliford Luick, se tropezaba –por su excesiva estatura- con los brazos de una gran lámpara de techo, que amenazaba romperle la cabeza. En bien de nuestros amigos decidimos desprendernos de ella para salvar su integridad. No se volvió a colocar y en el desván duerme el sueño de los justos, satisfecha de no haberse convertido en guillotina de Rafa y de Cliford.

Perdimos la luz de altura del Despacho, pero conservamos otra altura más importante, la de la amistad, que es aún más luminosa.

El matrimonio Rullán tuvo dos hijos: Jorge y Jaime. Este último, que apuntaba destellos de buen baloncestista en el equipo de Cadetes del Real Madrid, en la fase de calentamiento previo de un importante partido (8-XII-1990), cayó fulminado al suelo. Rafael, su padre, que era un espectador más, bajó rápidamente a la Cancha y se encontró muerto al chaval (15 años). Una importante complicación cardiopulmonar, le provocó una inesperada y trágica muerte.

El dolor de los padres: inenarrable. El dolor de los amigos: grande, muy grande; difícilmente de olvidar.

Rafael Rullán, el simpático mocetón y deportista, que conocimos con 20 años sigue con igual simpatía a los actuales 64, y con 4-5 centímetros menos de altura. (El paso de los años no perdona y todos vamos encogiendo).

Nos seguimos viendo todos los años en el “Club de los 100”, y levantando nuestras copas para brindar porque los almuerzos madridistas continúen, uniendo amistad y recuerdos.

Tengo presente unas palabras de Rullán, a modo de justa queja, que me dijo en lejanos años un día en mi Despacho, a propósito de una artera calumniosa campaña contra su persona: “Admiro la Amistad, pero detesto la Envidia”. Querido Rafa, la amistad permanece, pero la envidia también; una envidia sana, de todos los que seguimos admirándote.

Sánchez Polack, Luis (TIP) (1926–1999)

Un genial humorista, simpático e inteligente, que se envanecía en ofertar un humor loco y disparatado, a un público (años 50/60/70) que se lo demandaba y, posiblemente lo necesitaba. Un personaje que nació para reír y hacer reír a los demás; hermoso oficio con el que se convirtió en primera figura del mismo.

Le conocí a principios de los años 50, a través de un mutuo y buen amigo, el formidable locutor de la SER **Joaquín Peláez**, mucho más serio que él, pero que le encantaba divertirse con su compañero.

Su trono ciudadano no estaba enclavado en la Radio, sino en el famoso Restaurante “Casa Sixto”, de la calle Lista. Allí tenía su Peña, reuniéndose con un grupo de amigos, todos tan jacarandosos y divertidos como él. En la Carta figuraban unas deliciosas “coco-chas con salsa Tip”, su plato preferido.

Su primera pareja profesional fue en Radio Madrid, con **Joaquín Portillo** (Top); un tipo pequeño, de aspecto serio pero muy ocurrente, que se inventó el anuncio de presentación del Programa: “Con ustedes: Tip y... Top”. Tras la muerte de Portillo, la unión fue con otro gran humorista, **José Luis Coll**, de humor socarrón y corrosivo. TIP se cubría la cabeza con una chistera, lo que le hacía parecer más alto. Coll usaba un aplanado bombín, que le hacía mostrarse aún más bajo de lo que era. Buscaban ambos el contraste entre ellos; hasta en lo político: los comentarios de TIP tendían al Centro derecha de Suarez y los de COLL al de Felipe González. En resumen, una divertidísima pareja que hizo reír a media España y llorar... de risa, a la otra media.

Sánchez Polack necesitaba la compañía y el diálogo para hacer reír a la gente. Sólo, con el monólogo, perdía mucho. También triunfó en unas inolvidables Mesas de Humor, de Radio y Televisión, coordinadas por Luis del Olmo, en las que se integraban el propio Sánchez Polack, **Ozores**, **Ussía**, y **Antonio Mingote**.

Los tiempos en que conviví con TIP y TOP, eran para mí, años alegres de final de Carrera, propicios al buen humor, que, con ellos estaba asegurado. Las anécdotas con Luis, fluyen en tropel a mi vieja memoria. El día que me lo presentó Joaquín Peláez, le dijo mi nombre y apellidos, de los que sacó el correspondiente fruto: “Tú sólo deberías vivir en el mes de Julio; el resto del año a hibernar y dormir la siesta”, También deberías habitar en la calle <Tres Cruces>, para que el Cartero no se confundiera al llevarte el Correo”. Chistes malos y poco graciosos pero que había que perdonar viniendo de quien venían. Al despedirnos, en plena calle de Alcalá, me amenazó con una muestra de sabiduría anatómica, que se había aprendido para usarla en casos como el mío: “No te doy la mano. Te daré un casto beso en la calvorota. Cómo algún día llegarás a ser Médico te lo diré para que no lo olvides. El ósculo tendrá lugar en la conjunción anatómica de la articulación fronto-tempor-parietal”.

Un atardecer, Luis nos propuso una atrevida y esperpéntica aventura: ira a la casa de un poeta cursi y solitario, conocido suyo, que había ganado recientemente un Concurso de Versos con una pieza poética. Era italiano y se llamaba Aldo Gippini; idolatraba a Luis y se autodeclaraba admirador suyo. El Poema se titulaba “El sueño y el lecho” (Tip, lo desvirtuaba con malicia: “El sueño es la leche”, lo que también le hacía gracia al Vate amigo).



Busto de Julio Cruz y Hermida realizado por su nieto, el escultor Jose María Cháfer Cruz (Enero 2013)

El artista llegó a este mundo (7-VI-1991), ayudado por las manos del abuelo en un entrañable nacimiento por Cesárea. 22 años después empleó el Arte aprendido en la Facultad de Bellas Artes de la Universidad Complutense, para “inmortalizarle” en esta singular efigie de resina y pátina de bronce, cuya reproducción gráfica en la portada del Libro y en este lugar de la Obra, se torna en puerta de acceso a la Semblanza biográfica del Autor.

Nos presentó a Gippini, al que felicitamos efusivamente, y acto seguido, como en alguna otra ocasión, Tip, solemne recitó “El dos de mayo”. Luego desapareció, y mientras Aldo nos servía unos refrescos, se oyó una campanilla desde el Dormitorio: “este Luis es genial. Ya se ha metido en mi cama otra vez”, Le acompañamos a su habitación y comprobamos como Tip estaba dentro de la misma. Con gesto dictatorial le conminó: “hasta que no nos recites <El sueño y el lecho> al completo, ni yo me levanto, ni éstos se van a su casa. Gippini lo recitó emocionado, todos le aplaudimos y todos nos fuimos algo pesarosos de presenciar aquel burlesco episodio. El humor disparatado de Tip no tenía fronteras, pero la vanidad del italiano superaba el ridículo con creces.

Sánchez Polack estaba perfectamente cuerdo, pero su disparatado sentido del humor, hacía pensar todo lo contrario. En su “locura”, planeaba hacer una serie radiofónica sobre preñeces y partos que se titularía pomposamente: “Fiebres puerperales”. Me propuso que fuera el “Asesor desinteresado” de dicha Serie, recordándome que no me pagaría ni un céntimo hasta que no tuviese el Título de Doctor. Afortunadamente el proyecto no llegó a realizarse, porque si así hubiera ocurrido, no tengo la menor duda de que la Radio se habría convertido en una gran Maternidad y el Estudio en un loco Paritorio.

La risa y el Humor que presidía su vida profesional, no presidía la familiar, algo más accidentada. En 1952 se casó con Lola de Prados, que le dio un hijo al que llamaron Luis. Cuando éste había cumplido los 7 años, tuvo un episodio agudo apendicular, que precisó la necesaria intervención quirúrgica, con tan mala fortuna que un inexplicable accidente anestésico acabó con su vida en el propio Quirófano.

El matrimonio, que ya no funcionaba demasiado bien, con la pérdida del hijo, acabó definitivamente. Se le concedió a la pareja la nulidad eclesiástica (Luis era un católico convencido), y en 1986, libre de ataduras religiosas y legales, contrajo matrimonio con Amparo Torres en la valenciana Basílica de la Virgen de los Desamparados, con la que inició una nueva vida.

El 8 de febrero de 1999, con 72 años, fallece de una hemorragia cerebral en Valencia la Ciudad que le vio nacer. Me enteré por la Prensa de su muerte. En aquel momento, en toda España la Risa se convertía en lágrimas y el Humor, en dolor.

Sentí muy de veras perder a tan buen, como divertido amigo, y pensé con malsano egoísmo: “¿Y ahora quién nos va a hacer reír?”. Lo que sí supe, en aquellos tristes momentos, era que Luis nos estaba haciendo llorar. Eran lágrimas que hoy pasan a ser emocionado recuerdo.

Santamaría, José Emilio (1931)

Portentoso futbolista uruguayo que llegó al Real Madrid, con aquella cosecha espléndida de jugadores sudamericanos que asombraron al fútbol mundial (**Di Stéfano, Rial, Olsen, Domínguez**, etc.). Un zaguero central, alto fuerte, ágil, valiente, duro, pero correcto; auténtico valladar protector de sus guardametas.

Fue Internacional por su país de origen, como también lo fue en España, tras obtener la doble nacionalidad, llegando, con el tiempo, a ser nombrado un cargo de privilegio y confianza: Seleccionador Nacional de fútbol.

En el plano humano se mostraba como persona afable y educada, celoso protector de su familia. Conocí esa virtud cuando tuve el agrado de atender en sus partos a **Nora**, una estupenda mujer que, siempre se quedó en segunda línea, detrás de la fama del marido, para ejercer de sencilla esposa y madre sin ningún protagonismo.

Santamaría sigue, en la actualidad ligado al Real Madrid, en el espacio de la Fundación, como muchos otros compañeros: **Pérez Payá, Gento, Amancio, Rullán, Zoco o Pardeza**. Cambió el Río de la Plata por el Manzanares, y todos los años, en el mes de septiembre, nos vemos en el grato almuerzo del “Club de los 100”. Circunstancia que aprovechamos para transmitimos cariñosos saludos a nuestra respectivas esposas. Siempre nos queda un rincón del Comedor para, la sobremesa, evocar tiempos pasados y celebrar que esa familia Santamaría, que nació bajo mi vigilancia profesional, y se agrandó con el tiempo, hoy siga comportándose como un sólido y hermoso núcleo familiar.

Para todos ellos, mi cordial recuerdo.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15,960 UI de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol: • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoran los síntomas porque los requerimiento de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalemia (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 hipercalemia. 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 hipercalemia. 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 digitales, ya que podría producirse hipercalemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. -Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxisilva va a activarse por la parathormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. -Cálculos renales: Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. -Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. -El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. -Interferencias con pruebas analíticas: Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - Fenitoina, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glicósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. -Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalemia, 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 a las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** Contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo** No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse 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 hipercalemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalemia 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 hipercalemia 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 hipercalemia que progresa se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobiliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poluria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalemia 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 hipercalemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poluria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalemia 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 hipercalemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (Consultar la ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia) **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 EUROS (PVP IVA).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*3. Estudio en mujeres sin útero.

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

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

FICHA TÉCNICA. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. PROFER 40 mg Comprimidos solubles. PROFER 80 mg Granulado para solución oral. PROFER 40 mg Granulado para solución oral. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: Cada comprimido contiene 300 mg (aprox.) de ferrimanitol ovaalbúmina (equivalente a 40 mg de Fe³⁺). PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Cada sobre contiene 600 mg (aprox.) de ferrimanitol ovaalbúmina (equivalente a 80 mg de Fe³⁺). PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Cada sobre contiene 300 mg (aprox.) de Ferrimanitol ovaalbúmina (equivalente a 40 mg de Fe³⁺). Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: Comprimido soluble. Los comprimidos son oblongos y de color blanco con gotas marrones. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Granulado para solución oral. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Granulado para solución oral. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles y PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Profilaxis y tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Tratamiento de la anemia ferropénica y de los estados carenciales de hierro. **4.2. Posología y forma de administración.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: 1 ó 2 comprimidos diarios después de la comida principal. Disuélvase el comprimido en 100 ml ó 200 ml de agua y agítese hasta conseguir una disolución uniforme. La solución debe ingerirse inmediatamente. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Adultos: 1 sobre diario de PROFER 80 mg Granulado para solución oral después de la comida principal. Viértase el contenido del sobre en 200 ml de agua y agítese hasta conseguir una disolución uniforme. La solución debe ingerirse inmediatamente. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Adultos: 1 sobre diario después de la comida principal. Niños mayores de 3 años: ½ sobre diario después de la comida principal. Niños menores de 3 años: ¼ sobre diario después de la comida principal. Viértase el contenido del sobre en 100 ml de agua y agítese hasta conseguir una disolución uniforme. La solución debe ingerirse inmediatamente. **4.3. Contraindicaciones.** No debe administrarse en casos de: - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del medicamento. Este medicamento contiene ovaalbúmina y, por tanto, no debe ser utilizado en pacientes con hipersensibilidad a proteínas del huevo. - Hemosiderosis y hemocromatosis. - Anemias no relacionadas con déficit de hierro, tales como anemia aplásica, hemolítica y sideroblástica. - Pancreatitis crónica y cirrosis hepática. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: En caso de deficiencia de hierro o anemia, debe establecerse la causa antes de iniciar el tratamiento, que deberá supervisarse por un médico. Se administrará con precaución a pacientes con úlcera gastro-duodenal, inflamaciones intestinales o insuficiencia hepática. PROFER 80 mg Granulado para solución oral y PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Se administrará con precaución a pacientes con úlcera gastro-duodenal, inflamaciones intestinales o insuficiencia hepática. **Advertencias sobre excipientes:** Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa o galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), insuficiencia de sacarasa-isomaltasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los derivados del hierro pueden reducir la absorción o biodisponibilidad de las tetraciclinas, quinolonas (ciprofloxacino, etc), micofenilato mofetilo, bifosfonatos, penicilamina, hormonas tiroideas, levodopa, carbidopa, α-metildopa, sales de calcio. La administración de PROFER se distanciará como mínimo 2 horas de la administración de cualquiera de estos medicamentos. La absorción del hierro puede incrementarse por la administración simultánea de 200 mg de ácido ascórbico y reducirse con la administración simultánea de antiácidos, colestiramina o inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, etc). El cloranfenicol también puede retrasar la respuesta terapéutica al tratamiento con hierro. Las sustancias que pueden formar complejos con el hierro como los fosfatos, fitatos y oxalatos contenidos en algunos alimentos vegetales y en la leche, café y té inhiben la absorción del hierro, por lo que debería espaciarse la administración de PROFER al menos 2 horas de la toma de cualquiera de estos alimentos. PROFER no debe ser administrado conjuntamente con leche ni derivados lácteos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** Se han administrado dosis diarias de 300 mg de ferrimanitol ovaalbúmina en dos ensayos clínicos controlados a mujeres embarazadas. En uno de estos ensayos se administró dicho principio activo a 172 pacientes embarazadas desde la semana 24 de gestación a la semana 32. En un segundo ensayo clínico se administró a 201 pacientes embarazadas desde la semana 12 de gestación hasta el parto. En ningún caso se detectaron problemas para el feto. No se dispone de datos referentes a la excreción de ferrimanitol ovaalbúmina por la leche materna. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de PROFER sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Las siguientes reacciones adversas, se agrupan según su frecuencia en muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100); raras (≥1/10.000, <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas: Trastornos gastrointestinales. Paros: Ocasionalmente, han sido descritas molestias gastrointestinales (dolor epigástrico, náuseas, estreñimiento o diarrea), que suelen remitir al disminuir la dosis administrada o, en su caso, tras la suspensión del tratamiento. Deposiciones con pigmentación negra. Trastornos hepatobiliares. Muy raros: Se ha descrito un único caso de elevación de enzimas hepáticas. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>. **4.9. Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. En caso de sobredosis, podría producirse un cuadro de irritación gastrointestinal con náuseas y vómitos. Se recomienda un tratamiento sintomático y la rápida eliminación del fármaco no absorbido. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** La DL50 de ferrimanitol ovaalbúmina en ratas y ratones machos y hembras tras la administración oral fue >2000 mg/kg. La DL50 de ferrimanitol ovaalbúmina en ratas machos tras administración intravenosa fue 400-1000 mg/kg y en hembras fue >1000 mg/kg. En estudios de protección gastroduodenal con ratas normales y anémicas se ha visto que ferrimanitol ovaalbúmina ejerce un efecto protector frente a la toxicidad habitual del hierro observada en otras formulaciones. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: manitol, croscarmelosa sódica, polivinil pirrolidona, estearil fumarato sódico, hidroxipropil celulosa, esencia de café, glicina, sacarina sódica, Pearlitol 200 SD y estearato magnésico. PROFER 80 mg Granulado para solución oral y PROFER 40 mg Granulado para solución oral: esencia de plátano, etil vainillina, lactosa, cloruro sódico y sacarosa. **6.2. Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3. Periodo de validez.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: 2 años. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: 5 años conservado en el embalaje original. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: los comprimidos solubles de PROFER 40 mg se envasan en blisters de Al/Al. Envases de 30 comprimidos. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Envases conteniendo 15 ó 30 sobres monodosis de papel complejo de aluminio con 600 mg de ferrimanitol ovaalbúmina. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Envase conteniendo 30 sobres monodosis de papel complejo de aluminio con 300 mg de ferrimanitol ovaalbúmina. **6.6. Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. 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.** Meiji Pharma Spain, S.A. Avda. de Madrid, 94. 28802 Alcalá de Henares, Madrid (España). **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: 72.852. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: 69298. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: 59.098. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: Octubre de 2010. Fecha de la última renovación: Enero 2015. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Fecha de la primera autorización: Septiembre 2007. Fecha de la última renovación: Marzo 2012. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Fecha de la primera autorización: Julio 1991. Fecha de la última renovación: Septiembre 2008. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: Septiembre 2009. PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Diciembre 2018. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Octubre 2009. **11. PRESENTACIÓN, C.N. y PVP (IVA).** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: envase conteniendo 30 comprimidos solubles de 40 mg de Fe³⁺. C.N.: 672587. PVP (IVA): 14,36 €. PROFER 80 mg Granulado para solución oral, envase con 15 sobres monodosis de 80 mg de Fe³⁺. C.N.: 661499. PVP IVA 14,05 €. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: envase conteniendo 30 sobres monodosis de 40 mg de Fe³⁺. C.N.: 656798. PVP (IVA): 14,36 €. *Aportación al SNS: Normal.*

REFERENCIAS: 1. Ficha Técnica de Profer 40 mg granulado para solución oral. 2. Ficha Técnica de Profer 40 mg comprimidos solubles. 3. Ficha Técnica de Profer 80 mg granulado para solución oral. 4. Idoate Gastearena MA, Gil AG, Azqueta A, Coronel MP y Gimeno M. A comparative study on the gastroduodenal tolerance of different antianaemic preparations. Human & Experimental Toxicology (2003) 22: 137-141