

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Marzo-Abril 2022

Año MMXXII

783

ARTÍCULO ORIGINAL

Macrosomía fetal: estudio de factores predictores y de complicaciones asociadas en una región con alta prevalencia de obesidad materna

Escolano Díez L, Peris Feraud MI, Regalado Predajas JM, Bello Perez JC, Alvarez de la Rosa Rodríguez M, Bernaldo de Quirós Huguet I

Predicción de complicaciones obstétricas y neonatales en gestantes a partir de cuestionarios para el estudio del sueño

Donado C, Castilla M

¿Qué saben los hombres españoles sobre la menopausia?

Carrascoso Altares M, Bustos Rojo A, Cilleruelo García L, Fernández Couto G, Orenga Gomis V, Fasero Laiz M

REVISIÓN DE CONJUNTO

Actualización en el tratamiento de la incontinencia de orina femenina: Recursos de los que disponemos actualmente

Martínez Morón V, Recio Rodríguez M

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

Tratamiento con ovulos para la restauración del trofismo vaginal

Huertas Fernández MA

Papel del ferrimanitol ovoalbúmina en el manejo del déficit de hierro en la consulta de ginecología y obstetricia

Palacios S, Lilue M, Ramirez M, Galvis T

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Nueva guerra en europa. Gimiendo y llorando

Bajo Arenas JM

CRÍTICA DE LIBROS

Curar aliviar consolar

Carrera JM





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

editorial
SELENE

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

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

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:
Calle Jérez, 21
28231 Las Rozas
Madrid

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

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

Correo electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

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

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

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

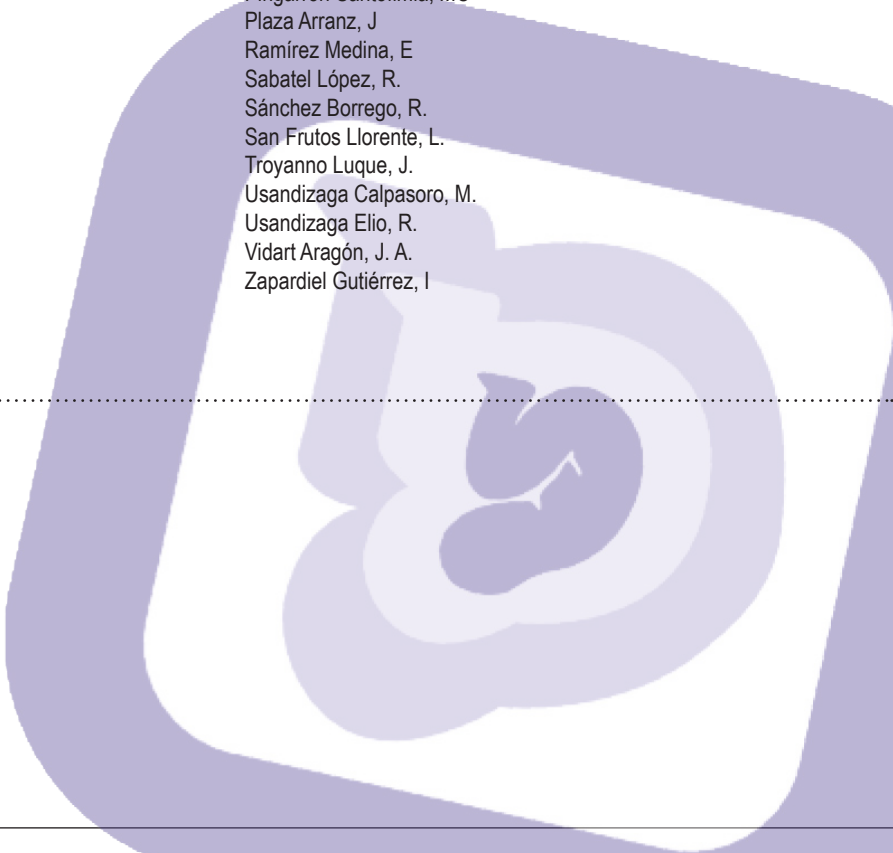
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano Tórtola, J.J
Marcos Fernández, M

COMITE CIENTÍFICO

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

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





SUMARIO

AÑO MMXXII ♦ MARZO-ABRIL 2022 ♦ NÚMERO 783

ARTÍCULO ORIGINAL

- Macrosomía fetal: estudio de factores predictores y de complicaciones asociadas en una región con alta prevalencia de obesidad materna
Escolano Díez L, Peris Fernaud MI, Regalado Predajas JM, Bello Perez JC, Alvarez de la Rosa Rodríguez M, Bernaldo de Quirós Huguet I 86
- Predicción de complicaciones obstétricas y neonatales en gestantes a partir de cuestionarios para el estudio del sueño
Donado C, Castilla M 94
- ¿Qué saben los hombres españoles sobre la menopausia?
Carrascoso Altares M, Bustos Rojo A, Cilleruelo García L, Fernández Couto G, Orenga Gomis V, Fasero Laiz M 105

REVISIÓN DE CONJUNTO

- Actualización en el tratamiento de la incontinencia de orina femenina: Recursos de los que disponemos actualmente
Martínez Morón V, Recio Rodríguez M 115

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

- Tratamiento con ovulos para la restauración del trofismo vaginal
Huertas Fernández MA 128
- Papel del ferrimanitol ovoalbúmina en el manejo del déficit de hierro en la consulta de ginecología y obstetricia
Palacios S, Lilue M, Ramirez M, Galvis T 134

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- Nueva guerra en europa. Gimiendo y llorando
Bajo Arenas JM 142

CRÍTICA DE LIBROS

- Curar aliviar consolar
Carrera JM 148



CONTENTS

MMXXII YEARS ♦ MARCH APRIL 2022 ♦ NUMBER 783

ORIGINAL ARTICLES

- Fetal macrosomia: study of predictive factors and associated complications in a region with a high prevalence of maternal obesity
Escolano Díez L, Peris Fernaud MI, Regalado Predajas JM, Bello Perez JC, Alvarez de la Rosa Rodríguez M, Bernaldo de Quirós Huguet I 86
- Prediction of obstetric and neonatal complications in pregnant women from sleep study questionnaires
Donado C, Castilla M 94
- What do Spanish men know about menopause?
Carrascoso Altares M, Bustos Rojo A, Cilleruelo García L, Fernández Couto G, Orenga Gomis V, Fasero Laiz M 105

REVISION

- Update on the treatment of female urinary incontinence: Resources currently available
Martínez Morón V, Recio Rodríguez M 115

MEDICATION INFORMATION

- Treatment ovules for the restoration of vaginal trophism
Huertas Fernández MA 128
- Role of ferrimannitol ovalbumin in the management of iron deficiency in the gynecology and obstetrics clinic
Palacios S, Lilue M, Ramirez M, Galvis T 134

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- New war in europe. Moaning and crying
Bajo Arenas JM 142

BOOK REVIEW

- Heal relieve comfort
Carrera JM 148

Artículo Original

Macrosomía fetal: estudio de factores predictores y de complicaciones asociadas en una región con alta prevalencia de obesidad materna

Fetal macrosomia: study of predictive factors and associated complications in a region with a high prevalence of maternal obesity

Escolano Díez L, Peris Feraud MI, Regalado Predajas JM, Bello Perez JC, Alvarez de la Rosa Rodríguez M, Bernaldo de Quirós Huguet I.

Universidad de La Laguna. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife

RESUMEN

Introducción. Se define como macrosómico (MC) aquel feto con peso >4.000 o 4.500 g, independientemente de la edad gestacional. La macrosomía conlleva un aumento del riesgo de complicaciones maternas, fetales, perinatales y neonatales. Dichas complicaciones aumentan de manera abrupta con pesos >4.500 gramos. La MC fetal se relaciona con obesidad y diabetes materna. Nuestra comunidad autónoma tiene una alta prevalencia de dichas patologías. El objetivo principal fue describir los antecedentes maternos y gestacionales y las complicaciones de los neonatos macrosómicos.

Métodos. Estudio observacional, descriptivo y analítico, retrospectivo de tipo casos y controles en el que se estudiaron los embarazos atendidos en un hospital terciario de Tenerife, de recién nacidos con peso igual o

superior a 4.500 gramos entre 2014 y 2019. Se tomó un control por cada caso. Se recogieron variables clínicas de madres y recién nacidos.

Resultados. En ese periodo hubo 17.349 recién nacidos, 115 de ellos con peso >4.500 g (0.6%). Los principales factores de riesgo relacionados con la MC fueron: edad materna avanzada, obesidad, multiparidad y diabetes mellitus. Los fetos MC se asociaron significativamente con edades gestacionales más prolongadas al parto, mayor número de cesáreas y de corioamnionitis, hipoglucemias y distocias de hombros. La ecografía en tercer trimestre demostró tener una buena capacidad predictiva del peso fetal.

Conclusiones: El control de algunos factores de riesgo maternos podrían disminuir la incidencia de macrosomía y sus complicaciones. Se puede predecir esta condición mediante ecografía con una fiabilidad óptima.

Palabras clave: macrosomía, diabetes, obesidad, complicaciones del embarazo

ABSTRACT

Background: Fetal macrosomia is defined as birth weight >4.000 - 4.500 g regardless of gestational age. Macrosomy is related to a higher risk of maternal, perinatal and neonatal complications, especially on weight >4.500 g.

CORRESPONDENCIA:

Iván Bernaldo de Quirós Huguet

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.
Ctra. Gral. del Rosario, 145,
38010 Santa Cruz de Tenerife
iberhug@gobiernodecanarias.org

The prevalence of obesity and diabetes is very high in our province. The purpose was to describe the associated maternal and gestational variables and complications of macrosomic neonates.

Methods: An observational, descriptive, analytic, case-control study was performed on 115 neonates weighing more than 4.500g (and their controls) born in our Center in Tenerife from 2014 to 2019. A control was chosen for each case. Clinical variables were collected from mothers and newborns.

Results: The incidence of macrosomia was 0.6%. The main risk factors associated with macrosomia were: advanced age, obesity, multiparity, and diabetes. Macrosomia was related to longer gestational age at birth, cesarean section and intraamniotic infection, neonatal hypoglycemia and shoulder dystocia. Third trimester ultrasound measurement had an optimum reliability for prediction of fetal weight.

Conclusions: The control of some maternal risk factors such as weight, blood glucose and to plan pregnancy could avoid macrosomia complications. Also, ultrasound is a reliable method for newborn macrosomia prediction.

Key words: macrosomia, diabetes, obesity, pregnancy complications.

Abreviaturas	
DE	Desviación estándar
GEG	Grande para la edad gestacional
HTA	Hipertensión arterial
HUNSC	Hospital Nuestra Señora de la Candelaria
MC	Macrosómico/macrosomía
NP	Normopeso
PEG	Pequeño para la edad gestacional
RN	Recién nacido
RR	Riesgo relativo

INTRODUCCIÓN

Se define como macrosómico aquel feto con peso superior a 4.000 o 4.500 g, independientemente de la edad gestacional ¹. No obstante, otros investigadores emplean el límite de la macrosomía en el percentil 95 (1,90 desviaciones estándar -DE-) o el percentil 97,5 (1,96 DE) ¹. La prevalencia de nacimientos por encima de los 4.000 g es alrededor de un 9%; de los 4.500 g, un 1% y desciende hasta 0,1% la de fetos

mayores de 5.000 g ¹, por este motivo, la mayoría de estudios utiliza los 4.500 g como punto de corte. El riesgo de complicaciones maternas y neonatales va aumentando con el peso del recién nacido y es a partir de los 4.500 gramos cuando estas últimas se incrementan de forma significativa ²⁻⁴. Entre las complicaciones maternas destacan ¹: trabajo de parto prolongado, mayor tasa de cesáreas electivas e intraparto y de partos instrumentales, traumatismos del canal blando del parto, hemorragia postparto y rotura uterina. La principal complicación fetal intraparto es la distocia de hombros, que ocurre en un 0,2-3% de los nacimientos ². Esta amplia variación se debe a la diferencia en la prevalencia de macrosomía y diabetes mellitus en la población a estudio y a la subjetividad en el diagnóstico de la distocia de hombros.

Se han descrito múltiples factores de riesgo de macrosomía. Dentro de los factores riesgo invariables, destacan: sexo masculino, hipertensión y un elevado peso familiar.⁵ Entre los antecedentes gestacionales: la diabetes (gestacional o previa), la obesidad materna y el excesivo aumento de peso gestacional ⁶.

La herramienta más ampliamente empleada para el diagnóstico prenatal de la macrosomía es la ecografía (fórmula de Hadlock⁷), que tiene una importante variabilidad intra e inter observador ^{8,9}.

Por todo esto, se puede considerar que el diagnóstico del feto GEG es difícil e incierto, por lo que es igualmente complejo realizar una prevención adecuada de sus complicaciones por medios como la elección de la vía del parto.

Hemos estudiado si la elevada prevalencia de diabetes mellitus y obesidad en nuestra comunidad, en comparación con otras regiones de Europa, se asocian a una mayor incidencia de macrosomía fetal, sus complicaciones perinatales, y si la ecografía del tercer trimestre tiene capacidad para detectar la macrosomía. ^{10, 11}

MÉTODOS

Se estudiaron los recién nacidos con pesos superiores a 4.500 gramos atendidos en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, entre los años 2014 y 2019 y un número igual de controles. Se recogieron variables gestacionales, antecedentes maternos, complicaciones periparto y neonatales, a partir de las historias clínicas electrónicas. Se procedió al análisis estadístico de los mismos con SPSS versión 21. Se comprobó la distribución normal de la muestra, se empleó la t de Student para comparación de medias y la Chi-cuadrado para proporciones, la regresión múltiple para estudiar la relación entre variables dependientes e

independientes o predictoras. Se empleó el intervalo de confianza del 95% y se consideró significación estadística $p < 0,005$. Se obtuvo la aprobación del comité ético local.

RESULTADOS

Durante los años 2014-2019, en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria se atendieron 17.349 partos, de los cuales se obtuvieron 17.798 recién nacidos. Un total de 115 (0,6%) recién nacidos pesaron más de 4.500 g en ese periodo. Como controles se seleccionaron los partos inmediatamente posteriores con peso del recién nacido inferior a 4.500 gramos.

En la Tabla 1 se recogen las variables maternas de ambos grupos. Las madres de fetos MC tuvieron mayor edad media que las del grupo control de forma estadísticamente significativa. Igualmente se encontró obesidad inicial en casi un tercio más de las madres de fetos MC, aunque las pacientes con fetos MC no ganaron más peso durante la gestación que las que tuvieron hijos NP (diferencia no significativa). También se encontraron diferencias significativas en la paridad, el tabaquismo y la diabetes pregestacional y gestacional. De esta forma, fue tres veces más frecuente que madres de MC fueran múltiparas (RR 3,15 con IC95% 1,83-5,4) y 15% menos fumadoras. No hubo madres de fetos NP con diabetes pregestacional y la diabetes gestacional supuso un riesgo de 2,91 veces más (IC 95% 1,28-6,62) de tener un hijo macrosómico.

Además, dentro de las madres diabéticas, un 34,37% tuvieron un mal control glucémico durante la gestación, suponiendo esto un 81,8% de fetos macrosómicos, con lo que se calcula que llevar un mal control glucémico durante el embarazo supone un factor de riesgo de 4,79 con un IC 95% (1,01-22,71) de tener un hijo macrosómico.

Se incluyeron en una regresión múltiple las variables significativas que individualmente se relacionaron con macrosomía fetal: multiparidad, obesidad, edad avanzada y diabetes. Conservaron significación estadística la obesidad ($p=0,002$) y la multiparidad ($p < 0,001$), de forma que pacientes obesas y múltiparas tienen 3 veces más probabilidad de tener un hijo con macrosomía que las que no lo son.

La media de días de gestación en los fetos macrosómicos es de 281 mientras que en los normopeso es de 274, siendo estadísticamente significativa la diferencia, con $p=0,00$.

Se produjo "gestación cronológicamente prolongada" en 42 (36,5%) pacientes con MC y 22 (19,1%) con NP, suponiendo un riesgo de 2,43 (IC 95% 1,3-4,4).

La duración del periodo de dilatación y del periodo expulsivo en cada grupo de estudio se muestra en la Tabla 2. Estos tiempos fueron significativamente mayores en casos de macrosomía fetal excepto en el expulsivo de las múltiparas. Las nulíparas con feto macrosómico estuvieron de media 145 minutos más de parto que las nulíparas con feto normopeso. Las múltiparas con feto macrosómico

Tabla 1: Variables maternas

	Total de la muestra	Macrosómicos	Normopeso	Valor p
Edad * media (IC95%)	32,4 (31,7-33,1)	33,4	31,3	0,005
Obesidad * n (%)	84 (36,5%)	56 (48,7%)	28 (24,3%)	<0,005
Ganancia ponderal media (IC95%)	12,8 (11,7-13,8)	13,4	12,1	0,807
Multiparidad * n (%)	126 (54,8%)	81 (70%)	45 (39,1%)	<0,05
Tabaquismo * n (%)	29 (12,6%)	6 (5%)	23 (20%)	0,001
Diabetes pregestacional * n (%)	8 (3,5%)	8 (7%)	0	0,003
Diabetes gestacional * n (%)	31 (13,5%)	22 (19,1%)	9 (7,8%)	0,019
HTA n (%)	18 (7,8%)	8 (7%)	10 (8,7%)	0,6
*Estadísticamente significativo				

estuvieron de media 86 minutos más de parto que las nuparas con feto normopeso. Las nuparas con feto macrosómico estuvieron de media 50 minutos más en periodo expulsivo que las nuparas con feto normopeso.

parto. Analizando la incidencia de hemorragia puerperal, solo se encontraron 5 casos y todos ellos ocurrieron en madres de MC. Del total de los 35 (15,2%) casos de sospecha de corioamnionitis registrados, 22 (19,1%)

Tabla 2. Duración de cada fase del parto en los grupos de estudio.

a) Fase activa parto		
	Macrosómicos n. media min. (DE)	Normopeso n. media min. (DE)
Nuparas	n:29. 687,7 min (263,4) *	n: 61. 542,1 (258,2) *
Multiparas	n: 63. 447,5 min (255,4)	n: 42. 361,5 (273,9)
b) Periodo expulsivo		
	Macrosómicos n. media min. (DE)	Normopeso n. media min. (DE)
Nuparas	n:14. 132,1 min (63,7) *	n: 50. 82,8 (64) *
Multiparas	n: 56. 42,5 min (41) *	n: 36. M 37,8 (48)
DE: desviación estándar		*Estadísticamente significativo

Las variables periparto se muestran en la Tabla 3. Se realizaron 51 (44,3%) cesáreas en MC y 27 (23,5%) en NP ($p < 0,001$), lo cual supone un riesgo de 2,6 (IC 95% 1,5-4,6). La causa más frecuente fue la electiva 13,9 % seguida del no descenso 10,9%. No hubo más inducciones del parto en el grupo de macrosomía fetal ni diferencias en cuanto a la ocurrencia de desgarros en el

fueron en fetos MC frente a 13 (11,3%) en NP, RR 11,05 (IC 95% 4,61-26,52).

En la Tabla 4 se muestran las variables fetales y neonatales. Se comparan las medias de glucemias neonatales, obteniéndose una media de 58,7 en MC y 65,3 en NP ($p=0,02$). Los 7 casos de disticia de hombros se encontraron en fetos MC, al igual que la parálisis

Tabla 3: Variables periparto

	Total de la muestra	Macrosómicos	Normopeso	Valor p
Edad gestacional al parto (días)* media (IC95%)	278 (276,3-279,9)	281,6	274,6	0,00
Inducción del parto	90 (39,1%)	39 (33,9%)	51 (44,3%)	0,137
Parto Vaginal* n (%)	152 (66%)	64 (55,7%)	88(76,5%)	0,001
Cesárea* n (%)	78 (33,9%)	51(44,3%)	27(23,5%)	0,001
Episiotomía n (%)	42 (27,6%)	18 (28,1%)	24 (27,27%)	0,197
Desgarros n (%)	85 (37%)	40 (62,5%)	45 (51,1%)	0,585
Hemorragia obstétrica* n (%)	5 (2,2%)	5 (4,3%)	0	0,029
Sospecha de corioamnionitis* n (%)	35 (15,2%)	22 (19,1%)	13 (11,3%)	0,000
*Estadísticamente significativo				

Tabla 4: Variables fetales y neonatales

	Total de la muestra	Macrosómicos	Normopeso	Valor p
Peso fetal*	3,941 IC 95% (3,825-4,058)	4,726	3,157	0,000
Sexo Masculino	129 (56,1%)	70 (60,9%)	59 (51,3%)	0,1
Media del Apgar	9,40 IC 95% (9,24-9,56)	9,43	9,37	0,75
Riesgo de pérdida de bienestar fetal	15 (6,5%)	5 (4,3%)	10 (8,7%)	0,285
PH	7,3 IC 95% (7,29-7,31)	7,3	7,3	0,84
Glucemia*	61,7 IC 95% (58,8-64,6)	58,7	65,3	0,02
Distocia de hombros*	7 (3%)	7 (6,1%)	0	0,007
Parálisis Braquial	3 (1,3%)	3 (2,6%)	0	0,123
Fractura de clavícula	3 (1,3%)	3 (2,6%)	0	0,123
Ingreso del recién nacido	34 (14,8%)	20 (17,4%)	14 (12,2%)	0,269

*Estadísticamente significativo

braquial y la fractura clavicular con 3 casos cada una en MC.

En todos los casos se realizó ecografía de tercer trimestre de la gestación en la que mediante la fórmula de Hadlock incorporada al ecógrafo se estima el peso fetal a partir de diámetros y perímetros cefálico, abdominal y femoral⁷. A continuación, se calculaba el percentil de peso para la edad gestacional y sexo fetal, según tablas del Hospital Clínic de Barcelona, disponibles en (<http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>). Se introdujeron los datos del percentil del peso final del recién nacido en un análisis Receiver Operator Curve para determinar la fiabilidad de la predicción de dicha ecografía. Tras realizar el análisis se determinó que las ecografías a término realizadas en el Servicio de Ginecología y Obstetricia de nuestro hospital (HUNSC), tienen una buena capacidad predictiva del peso fetal, con un área bajo la curva de 0,94 IC95% (0,91-0,97).

DISCUSIÓN

La prevalencia de fetos MC >4.000 g en nuestro hospital fue de 6,4%. Este dato es ligeramente superior al de otro hospital canario 12 (5,3%) y al de un hospital de Huelva¹³ (5,9%). Dentro de este grupo, en nuestro trabajo nos hemos centrado en los fetos MC >4.500 g, con una prevalencia del 0,6%, inferior a la registrada en la bibliografía, que aproximadamente es del 0,9%, quizá por diferencias poblacionales¹⁴.

Los factores maternos implicados en la macrosomía son la edad avanzada, la multiparidad, la obesidad y la diabetes (pre y gestacional). Además, existen estudios como el realizado por Najafian et al.³, donde además de coincidir en estos factores, la prevalencia de madres múltiples con

fetos MC fue similar a la de nuestra población (70 % vs 81%). Además, la edad avanzada se ha relacionado con una mayor incidencia de macrosomía fetal, en nuestro caso, una media de 33,4 años en el grupo de madres con fetos MC frente a 31,3 en el grupo normopeso.

Además, encontramos que un 48,6% de las madres con fetos macrosómicos eran obesas, en comparación con un 24,3% de madres obesas con hijos normopeso. Cabe destacar esta alta incidencia en relación al relativo pequeño tamaño muestral (n=115), podría atribuirse esto a la alta incidencia en Canarias de obesidad, además de diabetes (19,1% en el grupo de madres con hijos MC vs 7,8% en madres con hijos NP), como probable resultado de la alimentación y la falta de actividad física¹⁵.

En relación a la ganancia ponderal, los resultados no fueron estadísticamente significativos en el grupo de madres con hijos MC ya que estas pacientes partían de un peso superior al que les correspondía, por lo que, en términos estadísticos las madres con hijos NP ganaron más peso en el embarazo, aunque sin llegar a las cifras de las madres de hijos MC.

Un artículo publicado por Weissmann-Brenner et al,¹⁶ demostró que la edad materna avanzada en el momento del parto y la edad gestacional cronológicamente avanzada fue significativamente mayor en fetos MC. En nuestro estudio, una media de 281,6 días de gestación en madres con hijos MC vs 274,6 días en madres con hijos NP.

Con respecto a la vía de finalización del parto, un 44,3% de los fetos MC nacieron por cesárea vs el 23,5% en NP. En un estudio realizado en el Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias,¹² únicamente un 17% de los fetos MC nacieron por cesárea. Sin embargo, la muestra de este

estudio identificó como macrosómico todo aquel RN >4.000 gr. Esto, acompañado del mayor tamaño muestral hace que nuestros datos difieran, a grandes rasgos, de su estudio.

A pesar de que en nuestra muestra la incidencia de inducción del parto fue menor en fetos MC, existen estudios que proponen la inducción del parto en fetos con peso estimado >4.000 g en la semana 39, ya que disminuye notablemente la incidencia de complicaciones periparto, como la distocia de hombros¹⁷. Una revisión reciente encontró que la inducción electiva a término se asociaba a un menor peso al nacer y a una disminución del riesgo de distocia de hombros y de fracturas fetales, si bien se encontró una mayor incidencia de daño perineal materno y de necesidad de fototerapia del recién nacido¹⁷. En nuestra serie sería factible ofrecer la inducción del parto dada la fiabilidad de la ecografía del III trimestre para el diagnóstico de macrosomía.

En un reciente metaanálisis realizado por Beta et al.¹⁸ se demuestra que el riesgo de hemorragia obstétrica aumenta por 3 en las madres de fetos MC, con una OR 3,15 (IC 95% 2,14-4,63). En nuestro estudio todas las hemorragias se produjeron en madres de fetos MC.

No hemos encontrado publicada la relación entre sospecha clínica de corioamnionitis y partos de fetos MC. En nuestro estudio, la incidencia fue de 19,1% en madres de MC vs 11,3% en madres de NP, suponiendo un RR 11,05 (IC 95% 4,61-26,52). Esto puede ser debido a que son partos más prolongados, por la tanto expuestos a un mayor tiempo de latencia de rotura de membranas y mayor exposición a tactos vaginales, factores todos ellos relacionados con el incremento del riesgo de infección amniótica¹⁹. Además, tanto las madres obesas como las diabéticas, presentan un estado proinflamatorio como consecuencia del incremento en la masa del tejido adiposo y la producción de citocinas proinflamatorias que ocasiona alteraciones en el sistema inmune²⁰, produciendo una menor capacidad para combatir las infecciones.²¹

Según un estudio publicado en Irán por Najafian, M. et al. 3 en un total de 1.800 MC se registró una prevalencia de desgarros de alto grado de 4,9% vs 0,2% en NP, siendo estadísticamente significativo $p < 0,001$. Sin embargo, en nuestro estudio, esta diferencia no es estadísticamente significativa, lo que puede explicarse por el tamaño muestral o por la gran prevalencia de cesáreas en MC en nuestra muestra (44,3%).

En un estudio retrospectivo realizado por Weissmann-Brenner, al. et al,¹⁶ se demostró que la incidencia de hipoglucemia no estaba relacionada con la diabetes materna, sino que era similar en ambos grupos. Del mismo modo, se demostró una incidencia de hipoglucemias

directamente proporcional al peso al nacimiento, coincidiendo con los resultados de nuestro estudio que también revelan una mayor incidencia de hipoglucemia en los fetos MC.

Dentro de las complicaciones neonatales de la macrosomía destacan la distocia de hombros, la fractura de clavícula y la parálisis braquial, que no se dieron en el grupo control. Estos datos son acordes con los de Peña, M. et al, 13 quienes vieron que en fetos con peso >4.000 g aumenta significativamente el riesgo de distocia de hombros (4,2%), con una OR 11,45 (IC 95% 7,1-18,5).

El principal sesgo presente en nuestro estudio es de información, pues hasta aproximadamente el año 2018 no se recogía en todas las Historias Clínicas el peso inicial y final de las pacientes, así como el seguimiento habitual de la gestación que estaba reflejado en la cartilla de salud maternal. Del mismo modo, muchas pacientes realizaron un seguimiento de la gestación por seguros privados, y no se dispone de detalles de los datos de las ecografías del tercer trimestre y a término. Por último, en esta misma línea, es esperable que algunas complicaciones se infra diagnostiquen por criterios diagnósticos de reciente cambio (distocia de hombros).

Previo a la realización de nuestro estudio, no había registros bibliográficos sobre la macrosomía en la población de Tenerife, a pesar de la gran prevalencia de obesidad y diabetes que existe en esta comunidad. Por tanto, se recomienda a los ginecólogos y matronas, a la hora de controlar el embarazo, hacer énfasis en mantener unos hábitos de vida saludables, realizar ejercicio físico moderado, control de la HTA y del peso, así como de planificar el embarazo y ofrecer la inducción del parto si se sospecha macrosomía fetal a término.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abramowicz J, Ahn J. FETAL MACROSOMIA. UpToDate [Internet]. 2019 [cited 6 April 2020]; Available from: 1. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2020 Available from: <https://www.uptodate.com/contents/fetal-macrosomia/abstract/32-36>
2. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No 178: Shoulder Dystocia. *Obstet Gynecol*. 2017; 129:123.
3. Najafian M, Cheraghi M. Occurrence of Fetal Macrosomia Rate and Its Maternal and Neonatal Complications: A 5-Year Cohort Study. *ISRN Obstetrics and Gynecology*. 2012 Oct; 2012:5. doi:10.5402/2012/353791.
4. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*.

- 2008 May;198(5):517.e1-6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.12.005. PMID: 18455528
5. 5. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the United States: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May; 188 (5). DOI: 10.1067/mob.2003.302. PMID: 12748514
 6. 6. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care.* 2013; 36:56. DOI: 10.2337/dc12-0741 PMID: 22891256
 7. 7. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB. Sonographic detection of abnormal fetal growth patterns. *Clin Obstet Gynecol.* 1984 Jun;27(2):342-51. doi: 10.1097/00003081-198406000-00009. PMID: 6378470.
 8. 8. Milner J, Arezina J. The accuracy of ultrasound estimation of fetal weight in comparison to birth weight: A systematic review. *Ultrasound.* 2018 Feb;26(1):32-41. doi:10.1177/1742271X17732807. Epub 2018 Feb 7. PMID: 29456580; PMCID: PMC5810856.
 9. 9. Rosati P, Arduini M, Giri C, Guariglia L. Ultrasonographic weight estimation in large for gestational age fetuses: a comparison of 17 sonographic formulas and four models algorithms. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010 Jul;23(7):675-80. doi: 10.3109/14767050903410631. PMID: 19895358.
 10. 10. De León A, Rodríguez MC, Almeida D, Domínguez S, Aguirre A, Brito B, et al. Presentación de la cohorte "CDC de Canarias": objetivos, diseño y resultados preliminares. *Revista Española de Salud Pública.* 2008; 82(5).
 11. 11. Marcelino I, Elousa R, Pérez C, Fernández D, Guembe M, Alonso T, et al. Sobre el problema de la mortalidad relacionada con la diabetes tipo 2 en las Islas Canarias, España. *El estudio DARIOS. Investigación en diabetes y práctica clínica.* 2016; 111: 74-82.
 12. 12. Barber M, Plasencia W, Guitérrez-Barquín I, et al. Macrosomía fetal. Resultados obstétricos y neonatales. *Progresos de Obstetricia y Ginecología.* 2007; 50(10):593-600. DOI: 10.1016/S0304-5013(07)73233-8
 13. 13. Peña M, Escribano M, López E. Macrosomía fetal: factores de riesgo y resultados perinatales. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia.* 2020. DOI: 10.1016/j.gine.2020.09.003.
 14. 14. Raio L, Ghezzi F, Buttarelli L, et al. Perinatal outcome of fetuses with a birth weight greater than 4.500 g: an analysis of 3356 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2003; 109(2): 160-165. DOI: 10.1016/s0301-2115(03)00045-9 PMID: 12860334
 15. 15. Bautista-Castaño I, Alemán-Pérez N, García-Salvador J, et al. Prevalence of obesity in pregnant women of Canary Islands, Spain. *Medicina Clínica.* 2011; 136(11): 478-80. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.07.021>.
 16. 16. Weissmann-Brenner A, Simchen M, Zilberberg E, et al. Maternal and neonatal outcomes of macrosomic pregnancies. *Med Sci Monit.* 2012; 18(9):77-81. DOI:10.12659/MSM.883340. PMID: 22936200.
 17. 17. John F Rodis. Shoulder dystocia: Risk factors and planning delivery of high-risk pregnancies. Up to Date. Feb 19, 2020.
 18. 18. Beta J, Khan N, Fiolna M, et al. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(3):308-318. DOI: 10.1002/uog.20279.
 19. 19. Tita AT. Intraamniotic infection (clinical chorioamnionitis or triple I). In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Topic 6762 Version 69.0. Accessed on May 20, 2021.).
 20. 20. Guzmán-Flores, J., & López-Briones, S. Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad. *Gaceta Médica de México.* 2012; 148:381-9.
 21. 21. Blancas-Flores Gerardo, Almanza-Pérez Julio César, López-Roa Rocío Ivette, Alarcón-Aguilar Francisco Javier, García-Macedo Rebeca, Cruz Miguel. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2010 Abr [citado 2021 Mayo 20]; 67(2): 88-97.

Seguros de llegar al objetivo

COLPOFIX®

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

PACIENTES · EVIDENCIA
CLINICA EN MAS DE
3000



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

Artículo Original

Predicción de complicaciones obstétricas y neonatales en gestantes a partir de cuestionarios para el estudio del sueño

Prediction of obstetric and neonatal complications in pregnant women from sleep study questionnaires

Donado C (1), Castilla M (2)

1 Especialista en Obstetricia Ginecología. Hospital Pacífica Salud. Boulevard Pacífica, San Francisco. Ciudad de Panamá

2 Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Reina Sofía

RESUMEN

Objetivo: Evaluar dos herramientas para el estudio del sueño (cuestionario Berlín y escala Epworth) en población gestante de bajo riesgo.

Metodología: Estudio descriptivo y selectivo en una población de gestantes españolas. Aplicamos los cuestionarios en la semana 20 de gestación obteniendo 127 pacientes al final del embarazo. Realizamos análisis descriptivos, de correlación y de regresión logística con las distintas variables.

Resultados: La prevalencia de apnea obstructiva del sueño (AOS) según el cuestionario Berlín fue de 12,6% y de somnolencia diurna aumentada del 20,3% con la escala Epworth. No encontramos diferencias entre los grupos con AOS respecto a la media obtenida con la escala Epworth ($p=0,23$), ni respecto a alto riesgo de AOS y somnolencia con las complicaciones obstétricas o

neonatales ($p=0,84$ y $p=0,49$). En el modelo de regresión logística encontramos asociación entre la patología obstétrica y el parto inducido o cesárea electiva ($p=0,049$). Existe asociación de 10,4 veces más riesgo de AOS en las pacientes obesas IC95%(3,3-32,9) y $p=0,000$.

Conclusiones: La prevalencia de AOS en nuestra población es similar a la encontrada en la literatura (11,4%). Nuestra prevalencia es mucho más cercana a este valor que la encontrada en otras poblaciones, lo cual nos indica la utilidad del cuestionario Berlín como instrumento de cribado de AOS en la consulta prenatal. No encontramos asociaciones significativas respecto a las complicaciones del embarazo y la AOS, quizás debido al pequeño tamaño muestral y a las características de la población estudiada. Se necesitan estudios con más pacientes y apoyados con la polisomnografía para aclarar las relaciones contradictorias que existen entre AOS y embarazo.

Palabras clave: Apnea, sueño, embarazo.

CORRESPONDENCIA:

María Castilla Marchena

Calle serbal 25, Córdoba

mariacastillamarchena@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To evaluate two questionnaires for the sleep study (Berlin and Epworth) in low-risk pregnant population and its relationship with maternal and neonatal variables.

Methods: Descriptive and selective in a population of Spanish pregnant. We apply the questionnaires at 20

weeks of gestation in patients who attended a scheduled ultrasound and then obtained the data of 127 patients in late pregnancy. We conducted descriptive analysis, correlation and logistic regression with the variables.

Results: The prevalence of obstructive sleep apnea by the Berlin questionnaire was 12.6 % and increased daytime sleepiness 20,3% with the Epworth scale . No differences between the groups with respect to obstructive sleep apnea mean score obtained with the Epworth scale ($p= 0,23$), or concerning high risk of obstructive sleep apnea and sleepiness with obstetric or neonatal complications ($p = 0,84$ and $p = 0,49$) respectively. In the logistic regression model found no association between obstetric pathology induced labor or elective caesarean ($p = 0.049$). There is an association of 10,4 times the risk of obstructive sleep apnea in obese patients IC 95 % (3,3 to 32,9) $p = 0,000$.

Conclusions: The prevalence of obstructive sleep apnea in our population is similar to that found in the literature where polysomnography was used as a diagnostic tool in pregnant women (11.4%). Our prevalence is much closer to this value than that found in other populations, which indicates the usefulness of the Berlin questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea in prenatal care in our setting. We found no significant associations regarding pregnancy complications and obstructive sleep apnea, perhaps due to small sample size and the characteristics of the people who entered the study (low risk pregnant women). Studies are needed with more patients and supported by polysomnography to clarify the contradictory relationship between obstructive sleep apnea and pregnancy.

Keywords: Sleep. Apnea. Pregnancy

INTRODUCCION

Los trastornos respiratorios del sueño son alteraciones del patrón respiratorio normal que van desde ronquidos hasta el cese completo de la respiración (apnea obstructiva del sueño (AOS), apnea central y síndrome de hipoventilación-obesidad [1]. El más frecuente es la AOS caracterizado por episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior, produciendo un cese parcial o completo del flujo aéreo asociado a desaturaciones de oxígeno y despertares durante el sueño [2].

El método estándar para el diagnóstico es la polisomnografía, siendo los criterios establecidos: la presencia de 5 o más episodios de apneas e hipopneas en una hora, o un índice de apnea/hipopnea de cinco [3]. Estudios de cohorte demostraron que la AOS en población adulta se asocia con hipertensión, diabetes mellitus

tipo II, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular; incrementando la morbimortalidad [4-5].

Las mujeres consultan menos por ronquidos que los hombres, presentando más síntomas atípicos (insomnio, ansiedad y depresión) asociados[6]. En edad reproductiva se estima una prevalencia entre 5- 6% [7].

En 1978 se describe por primera vez la AOS en embarazadas [8]. Durante el primer trimestre hay un incremento en la duración del sueño, vuelve a niveles cercanos a los preconceptivos en el segundo trimestre y se reduce significativa y gradualmente hasta el postparto [9]. En el periodo de embarazo, se producen cambios anatómicos, endocrinológicos y mecánicos que pueden alterar los patrones y la calidad del sueño [10] Entre ellos: reducción de la capacidad residual funcional pulmonar debido al agrandamiento uterino, alteración de los quimiorreceptores centrales respiratorios por la elevación de los niveles de progesterona que dan lugar a alcalosis respiratoria secundaria y la elevación de estrógenos que aumenta la congestión/edema de la mucosa nasal y de la vía aérea superior [11].

La prevalencia de AOS aumenta durante el embarazo, especialmente durante el tercer trimestre. Es posible que los síntomas y signos sugestivos de AOS se confundan con los síntomas típicos del embarazo[12]. Utilizando técnicas subjetivas (cuestionario Berlín) se ha observado que existe un 25,4% de gestantes con síntomas sospechosos de AOS [13] y entre el 14 y 45%[14] de las embarazadas roncan.

Diversos estudios observacionales han encontrado asociación entre la AOS en el embarazo e incremento del riesgo de bajo peso al nacer, parto pretérmino, pequeños para edad gestacional, Apgar bajo, ingresos en cuidados intensivos, cesárea, preeclampsia, diabetes e hipertensión (15-16).

Los ronquidos son un factor de riesgo para la hipertensión gestacional, con una OR de 2,03 IC95% (1,01-4,1)[9], siendo confirmado por otro estudio que lo ajusto por IMC previo al embarazo, ganancia de peso durante el embarazo, circunferencia del cuello, tabaquismo, consumo de alcohol y edad con un OR de 1,82 IC95% (1,16-2,84) [17].

En otro estudio de casos y controles se relacionaron los ronquidos con la hipertensión gestacional pero no con la preeclampsia[18].

Existen varias teorías que intentan explicar la relación de la patología cardiovascular con la AOS. Estudiando adultos con AOS, encontraron que la función cardiovascular autonómica se incrementa durante el sueño y se reduce significativamente tras varios meses de tratamiento con ventilación a presión positiva [19-20].

Un estudio que comparó índices de resistencia a la insulina en pacientes obesos con y sin AOS encontró mayor resistencia a la insulina en los primeros

independientemente del grado y distribución de la adiposidad [21]. Otro estudio encontró que aquellos pacientes no diagnosticados de diabetes, con AOS tenían mayores niveles de insulina en ayunas y un mayor índice de resistencia a la insulina medido mediante el método del modelo de valoración de la homeostasis (HOMA-IR) que aquellos sin AOS independientemente de la obesidad [22].

Los episodios de hipoxia durante el sueño parecen asociarse a una sobreproducción de péptido atrial natriurético con incrementos en la presión arterial pulmonar y oscilaciones de presión negativa intratorácica [23]. La hipoxia intermitente en la AOS puede provocar la liberación de radicales libres de oxígeno produciendo lesiones en el endotelio vascular e incrementando la agregación plaquetaria dando lugar a un incremento en los eventos cardiovasculares [24-25].

Los efectos negativos de la AOS sobre el desarrollo fetal tienen resultados dispares en la literatura. Por un lado sugieren que no hay cambios en el registro de la frecuencia cardíaca fetal durante los episodios de apnea[26,27]; otros registran deceleraciones y restricción del crecimiento intrauterino y Apgar bajos en madres con AOS severa[9,16]. En pacientes embarazadas con patología pulmonar parenquimatosa o enfermedad cardíaca cianógena se ha observado mayor riesgo de tener fetos con bajo peso al nacer [28].

Chen et al[15] demostraron que las pacientes con AOS tenían significativamente mayor riesgo de bajo peso al nacer (OR 1,76), parto pretérmino (OR 2,31), neonatos pequeños para edad gestacional (OR 1,34), cesárea(OR 1,74), preeclampsia(OR 1,60), diabetes gestacional(OR 1,63) e hipertensión gestacional (OR 3,18).

Olivarez et al[13] encontraron una mayor prevalencia de AOS en obesas (IMC > 30kg/m²). En aquellas gestantes con AOS e IMC < 30kg/m² se observaron más casos de preeclampsia, lo cual pone de manifiesto la posibilidad de que la AOS actúe como factor de riesgo independiente de la obesidad. Significativamente se asoció un mayor peso al nacer en hijos de madres con AOS y obesidad.

Sahin et al [16] en 2006 realizaron un estudio prospectivo observacional, aplicaron el cuestionario Berlín a una cohorte de gestantes, y a aquellas con alto riesgo de AOS se les ofreció realizar una polisomnografía. El 17%(n=54) presentó síntomas diagnósticos de AOS. 35 aceptaron realizarse un estudio de sueño con un registro cardiotocográfico fetal asociado. El 11.4%(n=4) de este grupo se diagnosticó de AOS con polisomnografía. Tres de ellas presentaron episodios de bradicardia fetal durante los episodios de apnea. Las pacientes con AOS tuvieron significativamente menor puntaje de Apgar al minuto y

cinco minutos, menor peso al nacer y más ingresos en la unidad de cuidados intensivos.

En 2012 Facco et al [29] evaluó la utilidad del cuestionario Berlín y Escala Epworth en gestantes con alto riesgo para AOS, comparándolo con un sistema ambulatorio para el estudio del sueño (watch-PAT 100®) y demostrando que existe correlación diagnóstica con la polisomnografía.

Respecto al diagnóstico de la AOS, el método estándar de diagnóstico de la AOS es la polisomnografía, que a su vez no deja de ser una prueba compleja para su realización. Es por ello que se han creado instrumentos para medir síntomas de riesgo de AOS hasta el momento validados únicamente en población no gestante, como lo son el cuestionario Berlín[30] y la escala Epworth [31].

OBJETIVOS

- Determinar la prevalencia de síntomas de alto riesgo para AOS a través del cuestionario Berlín.
- Conocer la relación entre los síntomas de alto riesgo de AOS y el nivel de somnolencia medidos con la escala Epworth.
- Determinar la relación entre las variables estudiadas y el inicio y finalización del parto.
- Determinar la relación entre los síntomas de AOS en gestantes, el nivel de somnolencia y el índice de masa corporal basal.
- Estudiar el efecto de los síntomas de alto riesgo de AOS y el desarrollo de complicaciones obstétricas y neonatales.

METODOLOGIA

Estudio descriptivo y selectivo (metodología correlacional). La población de referencia son todas las gestantes que viven en España. La población de estudio son las embarazadas de nuestro medio que lleven su control prenatal.

Obtuvimos la muestra de todas las pacientes que acudieron durante un mes a la consulta de ecografía morfológica realizado por protocolo en semana 20 de embarazo. Previo consentimiento informado, se les aplicó dos encuestas: el cuestionario Berlín y la escala de somnolencia Epworth; ambos validados al español.

Calculamos la muestra con el programa Ene 2,0® utilizando un valor de prevalencia de 11,4%, obtenida mediante el estudio del sueño con polisomnografías para el diagnóstico de AOS en gestantes [16]. La muestra calculada fue de 151 pacientes, para un nivel de confianza del 95% y una precisión de 0,05. Utilizamos un muestreo por conveniencia incluyendo al total de pacientes que acudió a la consulta en el periodo de estudio.

La escala de somnolencia Epworth evalúa la propensión a quedarse dormido a lo largo del día en 8 situaciones sedentarias distintas: sentado leyendo, viendo televisión, sentado inactivo en un lugar público, como pasajero en un coche una hora seguida, descansando echado por la tarde, sentado charlando con alguien, sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol o en un coche al pararse el tráfico por unos minutos. Fue creada para ser autoadministrada y consta de 4 posibles respuestas para cada uno de los 8 ítems que la componen, con puntuaciones de 0 a 3 (0=nunca, 1=leve, 2=moderado y 3=severo). La máxima puntuación posible es 24 y la mínima 0.

Para la validación de la escala Epworth de somnolencia en la población española con AOS [32], utilizaron el método de traducción y contra-traducción, discusión formal y encuentros entre los investigadores y un grupo de pacientes ya diagnosticados de AOS, concluyendo que la versión española de la escala Epworth de somnolencia es equivalente a su original. El puntaje para diagnosticar somnolencia en la escala es de doce o más puntos.

El cuestionario Berlín fue creado como una herramienta de cribado para identificar a pacientes con apnea obstructiva del sueño en la consulta de atención primaria. Diseñado en 1996 por un grupo de 120 neumólogos reunidos en Berlín[30]. Consta de 10 ítems agrupados en tres categorías. La primera de ellas involucra la severidad de los ronquidos y los episodios de apnea (¿Ronca?, ¿Cómo es su ronquido?, ¿Con qué frecuencia ronca?, ¿Alguna vez su ronquido ha molestado a otras personas?, ¿Ha notado alguien que usted deja de respirar cuando duerme?); la segunda valora la somnolencia diurna (¿Se siente cansado o fatigado al levantarse por la mañana después de dormir?, ¿Se siente cansado o fatigado durante el día?, ¿Alguna vez se ha sentido somnoliento o se ha quedado dormido mientras va de pasajero en un coche o conduciendo?, ¿Con qué frecuencia ocurre esto?) y la tercera categoría se relaciona con la hipertensión arterial (¿Usted tiene la tensión alta?) y la obesidad (este ítem puntúa si tiene un IMC > 30kg/m²). Los pacientes se clasifican como de alto riesgo para AOS si dos de las tres categorías son positivas.

La sensibilidad y especificidad del cuestionario Berlín varían según el tipo de población, se estiman valores de 77% y 89% respectivamente. La validez interna medida con alfa de Cronbach es de 0,86.

No existe una validación para población española del cuestionario Berlín, pero utilizamos para nuestro estudio la versión colombiana en español, que cuenta con un excelente estudio de validación producto de una tesis doctoral y que tiene una sensibilidad del 87%, especificidad del 70%, valor predictivo positivo de 98% y negativo de 21%. La consistencia interna tuvo un alfa de

Cronbach de 0,73 y la reproducibilidad un valor kappa de 0,82 (Prob > Z = 0,0000) [33].

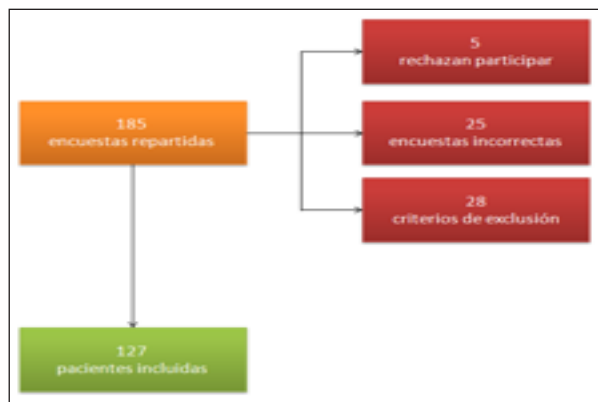
Criterios de exclusión: gestantes diagnosticadas de hipertensión, diabetes o apnea obstructiva del sueño antes del embarazo, embarazo múltiple, que no sepan hablar ni leer en castellano.

VARIABLES

- Edad materna
- Índice de masa corporal (IMC): al inicio y al final del embarazo. Consideramos normal un IMC<30kg/m².
- Tabaquismo: < 5 cigarrillos/día, 5-10 cigarrillos/día, 11-15 cigarrillos/día o > 15 cigarrillos/día y tiempo (años)
- Cuestionario Berlín: Dimensiones: alto riesgo de apnea obstructiva del sueño si se tienen síntomas significativos en dos de las tres categorías siguientes: 1. Ronquidos, 2. Somnolencia diurna y 3. Obesidad y/o hipertensión. Indicadores: en la categoría ronquidos y somnolencia diurna (son síntomas significativos el padecerlos casi todos los días o 3-4 veces por semana). En la categoría 3 es significativo si el índice de masa corporal es igual o mayor a 30 kg/m² y/o existe hipertensión arterial. El cuestionario Berlín fue anexo a la encuesta que se entregó a cada paciente.
- Escala Epworth de somnolencia: Un resultado de 12/24 o más es considerado positivo. Este cuestionario fue anexo a la encuesta que se entregó a cada paciente.
- Paridad: nulíparas y múltiparas.
- Edad gestacional: medida en semanas
- Inicio de parto: espontáneo, inducido o cesárea electiva.
- Finalización del parto: vaginal eutócico, instrumental y cesárea.
- Patología obstétrica: diabetes gestacional, preeclampsia, hipertensión gestacional, oligoamnios, restricción de crecimiento intrauterino, amenaza de parto pretérmino y parto pretérmino.
- Peso al nacer: peso del neonato medido en gramos.
- Percentil de peso: con el peso del neonato, su sexo y la edad gestacional al momento del parto se realizó un cálculo del percentil correspondiente utilizando las tablas españolas estandarizadas [38].
- Puerperio
- Patología neonatal
- Ingreso neonatal
- Muerte neonatal en los primeros 28 días de vida.

RESULTADOS

Cuadro 1.



Análisis descriptivos

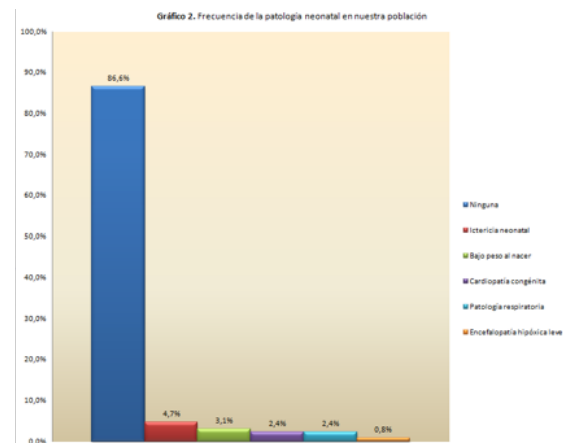
La edad media de las pacientes fue de 30,4(DE = 5,1) años con un rango entre 16 y 41 años. Un 14,2% (N = 18) eran fumadoras y el 19,4% (N = 21) tenía un IMC > 30 kg/m² al inicio del embarazo.

La ganancia media de peso durante el embarazo fue de 9,2(DE = 4,6)kilogramos. Un 47,2% eran primíparas, y de las multíparas un 21,8% tenía al menos una cesárea previa. El rango de edad gestacional al momento del parto fue de 36 a 42 semanas con una media de 39,5 (DE = 1,4) semanas. Tabla 1

Tabla 1. Resumen de estadísticos descriptivos de variables cuantitativas, según grupos de alto o bajo riesgo de AOS en el Cuestionario Berlín.

Cuestionario Berlín	Alto riesgo			Bajo riesgo		
	N	Media	Desv. Tip.	N	Media	Desv. Tip.
Edad (años)	17	32,5	4,3	110	30,1	5,2
IMC inicial (kg/m ²)	17	29,9	4,2	91	25,4	3,8
IMC final (kg/m ²)	16	32,5	4,3	94	29,4	4,6
Tabaquismo						
Cigarrillos/día	2	9,00	8,49	15	5,3	5,0
Tiempo en años	3	13,2	11,4	19	7,4	4,9
Parto						
Edad gestacional (semanas)	17	39,2	1,5	110	39,6	1,4
Dilatación (horas)	14	4,7	2,5	103	5,3	3,4
Expulsivo (horas)	10	0,8	0,9	92	0,76	0,88
Neonato						
Peso al nacer (gramos)	17	3241,8	342,5	110	3244,5	509,7
Percentil del peso al nacer	17	49,5	28,6	110	42,3	33,0

La prevalencia de pacientes con síntomas de alto riesgo para AOS detectados con el cuestionario Berlín fue de 12,6%. El 20,3% presentaba un alto nivel de somnolencia diurna medida con la escala Epworth. La media obtenida en la escala Epworth en pacientes con alto riesgo en el cuestionario Berlín fue 9,9(DE = 4,1) y para las de bajo riesgo fue 8,4(DE = 4,0). La diferencia de medias en ambos grupos no fue estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney de 663,5 y sig. 0,229). Tabla 2. Gráfico 1. Gráfico 2



No hubo ningún caso de muerte fetal o neonatal en nuestro estudio.

Regresión logística binaria tipo jerárquica y hacia adelante

La primera variable analizada fue el inicio de parto. Para ello utilizamos dos etapas. Tabla 3

En el primer paso de la regresión la única variable que hace una aportación significativa es la patología obstétrica; mientras que no lo son ninguna de las restantes.

Tabla 2. Resumen de estadísticos descriptivos de variables categóricas, según grupos de alto o bajo riesgo de AOS en el Cuestionario Berlín.

Cuestionario Berlín	Alto riesgo		Bajo riesgo	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
¿Es fumadora?				
Sí	2	11,8%	16	14,5%
No	15	88,2%	94	85,5%
IMC inicial				
< 30 kg/m ²	7	41,2%	80	87,9%
≥ 30 kg/m ²	10	58,8%	11	12,1%
IMC final				
< 30 kg/m ²	4	25,0%	60	63,8%
≥ 30 kg/m ²	12	75,0%	34	36,2%
Epworth				
< 12 puntos	11	64,7%	83	82,2%
≥ 12 puntos	6	35,3%	18	17,8%
Paridad				
Nulípara	6	35,3%	54	49,1%
Multipara	9	52,9%	46	41,8%
Cesárea anterior	2	11,8%	10	9,1%
Inicio de parto				
Espontáneo	9	52,9%	67	60,9%
Inducido	6	35,3%	36	32,7%
Electivo	2	11,8%	7	6,4%
Tipo de parto				
Eutócico	9	52,9%	67	60,9%
Cesárea	7	41,2%	22	20,0%
Instrumental	1	5,9%	21	19,1%
Puerperio				
Normal	14	82,4%	100	90,9%
Patológico	3	17,6%	10	9,1%
Ingreso en UCI o neonatos				
Sí	1	5,9%	12	10,9%
No	16	94,1%	98	89,1%
Percentil de peso al nacer				
Adecuado para edad gestacional	15	88,2%	74	67,3%
Pequeño para edad gestacional	1	5,9%	22	20,0%
Grande para edad gestacional	1	5,9%	14	12,7%

En el segundo paso, resultó significativa nuevamente la patología obstétrica y no lo fue ninguna de las variables relacionadas con la apnea. La patología obstétrica determina que el inicio de parto no sea espontáneo (más inducciones y cesáreas electivas) con un valor de OR = 3,2 IC 95% (1,2-8,4) y p = 0,049. Tabla 4

La siguiente variable que analizamos según el mismo modelo de dos etapas fue el tipo de parto. El IMC al final del embarazo es la única variable que

Tabla 3. Relación entre las variables edad materna, IMC inicial, tabaquismo, ítem 3 del cuestionario Berlín, IMC final y patología obstétrica con el tipo de inicio de parto.

Variables que no están en la ecuación			Puntuación	Gl	Sig.
Paso 1	Variables	IMC inicial	,202	1	,653
		Edad Materna	,032	1	,858
		Tabaquismo(1)	1,180	1	,277
		IMC final(1)	,670	1	,413
		Berlín F3(1)	,062	1	,803
Estadísticos globales			1,864	5	,868

Tabla 4. Modelo de regresión logística para el tipo de inicio de parto.

Variables en la ecuación							
	B	E.T.	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)	
Paso 1 ^a	Patología obst.(1)	-1,029	,522	3,888	1	,049	,358
	Berlín F1(1)	,291	,613	,226	1	,634	1,338
	Berlín F2(1)	-,626	,657	,906	1	,341	,535
	Epworth cat.(1)	,185	,698	,070	1	,791	1,204
	Constante	,417	,828	,254	1	,614	1,518

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: BerlínF1, BerlínF2, EpworthCateg.

Tabla 5. Modelo de regresión logística para el tipo de parto.

Variables en la ecuación							
	B	E.T.	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)	
Paso 1 ^a	IMC final (1)	-,833	,455	3,352	1	,067	,435
	Berlín F1(1)	,293	,628	,218	1	,640	1,341
	Berlín F2(1)	-,628	,643	,955	1	,328	,534
	Epworth cat.(1)	-,479	,663	,521	1	,470	,619
	Constante	,711	,697	1,041	1	,308	2,036

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: BerlínF1, BerlínF2, EpworthCateg.

Tabla 6. Modelo de regresión logística para neonatos pequeños para edad gestacional.

Variables en la ecuación							
	B	E.T.	Wald	Gl	Sig.	Exp(B)	
Paso 1 ^a	BerlínF1(1)	1,621	1,191	1,853	1	,173	5,060
	BerlínF2(1)	-1,754	,862	4,137	1	,042	,173
	EpworthCateg(1)	2,028	1,248	2,642	1	,104	7,601
	Constante	-3,679	1,474	6,232	1	,013	,025

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: BerlínF1, BerlínF2, EpworthCateg.

está cerca de ser estadísticamente significativa en relación con el tipo de parto (p = 0,067) y OR = 1,9 IC 95% (0,8-4,1). El resto de las variables no demuestra asociación en el modelo propuesto. Tabla 5

Tabla 7. Tabla de contingencia de la relación entre ítem 2 del cuestionario Berlín y el riesgo de tener un neonato pequeño para edad gestacional

Tabla de contingencia				
Berlín 2		Pequeño		Total
		no	si	
		no	83	
si	21	5	26	
Total		104	23	127

El tener un neonato pequeño para la edad gestacional en el primer bloque no es significativo, pero en el segundo bloque sí se relaciona con el factor 2 del cuestionario Berlín. Tabla 6

Al analizar a través de una tabla de contingencia, observamos que cuando los niños tienen peso un normal, tiende a haber menos casos de gestantes con alto riesgo de AOS mientras que si los neonatos son pequeños para edad gestacional con este criterio la frecuencia de casos con alto riesgo de AOS y con bajo riesgo de AOS tiende a igualarse. Tabla 7

No encontramos asociaciones estadísticamente significativas al aplicar el modelo de regresión a las variables dependientes: edad materna, tipo de puerperio, ingreso en UCI neonatal o patología neonatal.

Análisis de correlación

Al relacionar el cuestionario Berlín con la escala Epworth obtuvimos un valor p = 0,096 con el test exacto de Fisher. Cuando buscamos la asociación de los tres ítems del Berlín por separado y la escala Epworth obtuvimos para el primer ítem una phi = 0,028(p = 0,478); segundo ítem phi = 0,493(p = 0,000) y para el tercer ítem phi = 0,020(p = 0,523). Es lógica la relación entre el ítem 2 del Berlín y Epworth, ya que ambos miden el nivel de somnolencia.

Tabla 8. Obesidad al inicio del embarazo y alto riesgo de AOS y somnolencia.

Cuestionario	Chi ²	Test exacto de Fisher (sig.)	de OR
Berlín total	19,974	0,000	10,4 IC 95% (3,3-32,9)
Berlín ítem 1 (ronquidos)	3,210	0,073	2,6 IC 95% (0,9-7,6)
Berlín ítem 2 (somnolencia)	0,190	0,432	1,3 IC 95% (0,4-4,0)
Berlín ítem 3 (hipertensión y/o obesidad)	89,486	0,000	Una casilla es 0, no se puede calcular OR
Epworth	0,469	0,344	1,5 IC 95% (0,5-4,6)

La relación entre la obesidad al inicio del embarazo (IMC > 30kg/m2) y el alto riesgo de AOS y la somnolencia se resumen en la tabla 8.

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre el resultado del cuestionario Berlín de alto riesgo para AOS y el desarrollo de patología

Tabla 9. Relación entre los síntomas de AOS de alto riesgo por cuestionario Berlín y la somnolencia diurna (Epworth) con la patología neonatal.

Cuestionario	Chi ²	Test exacto de Fisher (sig.)
Berlín total	0,111	0,486
Berlín ítem 1 (ronquidos)	0,130	0,465
Berlín ítem 2 (somnolencia)	0,005	0,578
Berlín ítem 3 (hipertensión y/o obesidad)	0,012	0,571
Epworth	0,029	0,584

obstétrica, aún excluyendo la obesidad con un valor de chi2 de 0,826 y p = 0,843. Para la escala Epworth, el alto nivel de somnolencia diurna tampoco se relacionó con la patología obstétrica con un valor de chi2 de 1,589 y el test de Fisher con p = 0,171. Tabla 9

No encontramos asociación estadísticamente significativa entre el alto riesgo de AOS con el cuestionario Berlín y las complicaciones puerperales, con un chi2 de 1,173 y test de Fisher de 0,241. Tampoco hubo asociación al desglosar el cuestionario en sus tres ítems. Igualmente al correlacionar esta variable con la escala Epworth no hubo diferencias estadísticamente significativas, con un chi2 de 0,179 y test de Fisher de 0,457.

En nuestra muestra no tuvimos ningún caso de muerte neonatal.

DISCUSION

En nuestro estudio utilizamos el cuestionario Berlín y la escala Epworth de somnolencia como una herramienta para la valoración del sueño en población gestante, aún no estando validadas, pero con el respaldo de otros grupos[5,13,16,29].

La mayoría de nuestras pacientes con alto riesgo de AOS eran obesas, lo cual es consistente con la literatura, tanto en población gestante como no gestante [4,13]. Al correlacionar obesidad con alto riesgo de AOS en el cuestionario Berlín, hay que tener en consideración que el tercer ítem de este cuestionario incluye la obesidad, y es por ello que proponemos eliminarlo.

La prevalencia de AOS que obtuvimos al aplicar el cuestionario Berlín fue del 12,6% obtenido utilizando la polisomnografía como técnica diagnóstica. Pensamos que en la población española esta sencilla herramienta de cribado para la AOS puede resultar de gran utilidad en las visitas de control prenatal.

No encontramos correlación entre el cuestionario Berlín y la escala Epworth, excepto en el segundo ítem que mide la somnolencia. En el embarazo existen muchos factores que pueden incrementar la somnolencia sin que se relacione con la AOS. Consideramos que se puede prescindir de la escala Epworth para el estudio del sueño en embarazadas.

En nuestro modelo de regresión logística, el tener una patología obstétrica se relaciona con mayor tasa de finalización del embarazo por inducciones o cesárea electivas y el presentar una alto riesgo de somnolencia medida con el cuestionario Berlín se asoció con el riesgo de tener neonatos pequeños para edad gestacional. La obesidad fue un factor que se aproximó más a los partos instrumentales o cesáreas urgentes que a los partos eutócicos, aunque sin alcanzar la significación estadística.

La población que estudiamos resultó ser bastante sana, al no haber una alta tasa de patología obstétrica ni neonatal, lo cual puede ser el motivo de que no encontráramos las asociaciones entre AOS y las complicaciones que se han descrito en numerosos estudios (13,15,16). Otro motivo podría ser el pequeño tamaño muestral.

CONCLUSIONES

La gran limitación de nuestro estudio fue que no utilizamos la herramienta diagnóstica estándar para el diagnóstico de AOS. Nuestra muestra fue pequeña respecto a estudios similares, aún así, obtuvimos una prevalencia muy cercana al valor de referencia.

Sería interesante también realizar un estudio de validación del cuestionario Berlín en población gestante, tomando en consideración hacer el cambio en el tercer ítem y retirar el IMC superior a 30, ya que es un factor de confusión no solo para detectar más población con ronquidos y obesidad, sino también para otras complicaciones que se pueden producir en el embarazo y que se han asociado con la AOS. Como comentamos previamente, la escala Epworth no es útil durante el embarazo.

BIBLIOGRAFIA

1. Bourjeily G, Raker C, Paglia MJ, Ankner G, O'Connor K. Patient and provider perceptions of sleep disordered breathing assessment during prenatal care: a survey-based observational study. *Ther Adv Respir Dis* 2012 ; 6(4):211-9.
2. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual (ICSD). Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1990 [revised in 1997; 2nd ed., 2005].
3. Sagheer F, Venkata C, Venkateshiah SB. A 26-year-old pregnant woman with fatigue and excessive daytime sleepiness. Moderate obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in pregnancy. *Chest* 2008 ; 134:637-639.
4. Selim B, Won C, Yaggi HK. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin Chest Med* 2010 ; 31:203-20.
5. Ko HS, Kim MY, Kim YH, Lee J, Park YG, Moon HB, et al. Obstructive sleep apnea screening and perinatal outcomes in Korean pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2013 ; 287(3): 429-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2602-1>
6. O'Connor, G.T., Caffo, B., Newman, A.B., Quan, S.F., Rapoport, D.M., Redline, S. et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* ; 179:1159-64.
7. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med*. 1993 ; 328:1230-5.
8. Joel-Cohen SJ, Schoenfield A. Fetal responses to periodic sleep apnea: a new syndrome in obstetrics. *Eur J Obste Gynecol Reprod Biol*. 1978 ; 8:77-81.
9. Franklin KA, Holmgren PA, Jönsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000; 117(1): 137-141. doi: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.1.137>
10. Craig DB, Toole MA. Airway closure in pregnancy. *Can Anaesth Soc J* 1975 ; 22:665-72.
11. Lyons HA. Centrally acting hormone and respiration. *Pharmacol Ther* 1976 ; 53:182-6.
12. Silvestri R, Aricó I. Sleep-disordered breathing in

- pregnancy. *Curr Respir Care Rep.* 2013;2:118-122.
13. Olivarez SA, Ferres M, Antony K, Mattewal A, Maheshwari B, Sangi-Haghpeykar H et al. Obstructive sleep apnea screening in pregnancy, perinatal outcomes, and impact of maternal obesity. *Am J Perinatol* 2011; 28(8): 651-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1276740>
 14. Calaora-Tournadre D, Ragot S, Meurice JC, et al. Obstructive sleep apnea syndrome during pregnancy: prevalence of main symptoms and relationship with pregnancy induced-hypertension and intrauterine growth retardation. *Rev Med Interne.* 2006 ; 27:291–5.
 15. Chen YH, Kang JH, Lin CC, Wang IT, Keller JJ, Lin HC. Obstructive sleep apnea and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(2): 136.e1-5. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.09.006>
 16. Sahin FK, Koken G, Cosar E, Saylan F, Fidan F, Yilmazer M, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100(2): 141-146. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.08.012>
 17. Perez-Chada D, Videla AJ, O'Flaherty ME, Majul C, Catalini AM, Caballer CA, et al. Snoring, witnessed sleep apnoeas and pregnancy-induced hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007 ; 86:788-92.
 18. Ursavas A, Karadag M, Nalci N, Ercan I, Gozu RO. Self-reported snoring, maternal obesity and neck circumference as risk factors for pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Respiration* 2008 ; 76:33-9.
 19. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995 ; 96:1897-1904.
 20. Carlson JD, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin G. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993 ; 103:1763-68.
 21. Tassone F, Lanfranco F, Gianotti L, Pivetti S, Navone F, Rossetto R, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome impairs insulin sensitivity independently of anthropometric variables. *Clin Endocrinol* 2003 ; 59:374-9.
 22. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lan WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165:670-6.
 23. Follenius M, Krieguer J, Krauth MO, Sforza F, Brandenberger G. Obstructive sleep apnea treatment: peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* 1991 ; 14:211-217.
 24. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993 ; 16:S15-S21.
 25. Muller JE, Tofler GH. Circadian variation and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991 ; 325:1038-39.
 26. Roush SF, Bell L. Obstructive sleep apnea in pregnancy. *J Am Board Fam Pract* 2004 ; 7:292-4.
 27. Charbonneau M, Falcone T, Cosio MG, Levy RD. Obstructive sleep apnea during pregnancy: therapy and implications for fetal health. *Am Rev Respir Dis* 1991 ; 144:461-3.
 28. Brain KA, Thornton JG, Sarkar A, Johnson C. Obstructive sleep apnoea and fetal death: successful treatment with continuous positive airway pressure. *BJOG* 2001 ; 108:543-4.
 29. Facco FL. Sleep-disordered breathing in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2011 ; 35:335-9.
 30. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999 ; 131(7): 485-91.
 31. Johns MJ. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991 ; 14:540-45.
 32. Chiner E, Arriero JM, Signes-Costa J, Marco J, Fuentes I. Validation of the Spanish version of the Epworth Sleepiness Scale in patients with a sleep apnea syndrome. *Arch Bronconeumol.* 1999 ; 35(9):422-7.
 33. Dussan P, Goretty I. Validación colombiana del cuestionario de Berlín para identificación de pacientes con síndrome de apnea del sueño. Tesis

- doctoral - Universidad Nacional de Colombia, sede Santa Fe de Bogotá. Enero, 2012.
34. Bartha JL, Cerqueira MJ, González-González NL, Jáñez M, Mozas J, Ramírez-García O, et al. Diabetes y embarazo. Guía Asistencial 2006. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50(4): 249-264. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5013\(07\)73182-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5013(07)73182-5)
 35. Protocolos de la Sociedad española de Ginecología y Obstetricia. 1. PROSEGO: Trastornos hipertensivos del embarazo. Actualizado en 2006.
 36. Protocolos de la Sociedad española de Ginecología y Obstetricia. 1. PROSEGO: Amenaza de parto pretérmino. 2012.
 37. Baschat AA. Fetal growth disorders. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, Eds. High risk pregnancies. Management options. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006; pp. 240-271.
 38. Figueras F. Customized birthweight for a Spanish Population. *EJOGRM* 2008 ; 136(1):20-4.
 39. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32(4): 260-267.

Hidrafem[®]

Gel Hidratante Vaginal con Hydeal-D[®] 0,2%

INNOVACIÓN
SEQUEDAD
VAGINAL

SIN PARABENOS
COMPATIBLE CON PRESERVATIVOS



- **HYDEAL-D[®]**: más resistente que el ácido hialurónico natural.⁽¹⁾
- Adhesión óptima a la mucosa vaginal.⁽²⁾
- Alta capacidad de hidratación⁽²⁾ con larga duración de acción.⁽¹⁾
- Para todas las mujeres con sequedad vaginal.

El único producto con HYDEAL-D[®], una tecnología exclusiva y patentada de ácido hialurónico para tratar la sequedad vaginal

Para todas las mujeres con sequedad vaginal



1. Campoccia D, et al. Semisynthetic resorbable materials from hyaluronan esterification. *Biomaterials* 1998;19(23):2101-27

2. Instrucciones de Uso de Hidrafem. Septiembre 2019

Cumple con la normativa de productos sanitarios.

Molécula patentada de
ácido hialurónico mejorado

Artículo Original

¿Qué saben los hombres españoles sobre la menopausia?

What do Spanish men know about menopause?

Carrascoso Altares M, Bustos Rojo A, Cilleruelo García L, Fernández Couto G, Orenga Gomis V, Fasero Laiz M

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Sanitas la Zarzuela. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid

RESUMEN

Objetivo: El objetivo del estudio fue evaluar el nivel de conocimiento que tienen los hombres españoles sobre la menopausia y analizar si los aspectos sociodemográficos influyen en este conocimiento. Este estudio que se presenta es una ampliación de un estudio publicado en Menopause Journal en el año 2020.

Métodos: Estudio multicéntrico en 3 hospitales españoles. Se recogieron mediante un muestreo no probabilístico un total de 830 encuestas consecutivas completadas por hombres, de forma anónima, voluntaria y sin ningún tipo de incentivo durante los años 2019-2021.

Resultados: La edad media fue $48,80 \pm 10,6$ años. La fuente de información más frecuente para obtener información sobre la menopausia fueron los amigos y familiares (71,6%). La media de la puntuación del cuestionario fue $20,61 \pm 6,1$ (R: 0-45). Los síntomas más conocidos fueron los sofocos y la sequedad vaginal (92,9%; 46,7%), el tratamiento más conocido para mejorar la salud vaginal fueron los lubricantes (68,6%) y el más

conocido para mejorar los síntomas de la menopausia fue el tratamiento hormonal de la menopausia. Un 29,4% de los hombres creían desconocían la existencia de tratamientos para la sintomatología asociada a la menopausia. Se encontraron diferencias de conocimiento significativas con respecto a la edad y el nivel de estudios de los hombres. Los hombres con un nivel de formación académica más alta y de mayor edad tenían un conocimiento significativamente mayor ($p= 0,049$; $p= 0,001$). Los hombres que obtenían información del personal sanitario tenían un mayor nivel de conocimiento en menopausia que aquellos que lo obtenían de otras fuentes (prensa, TV, internet o amigos) ($P=0,001$).

Conclusiones: El nivel de conocimiento de los hombres de la muestra es limitado. Se encontraron diferencias significativas entre el grado de información y la edad, el nivel de estudios y las fuentes de información. Los hombres de mayor edad, con mayor nivel de estudios y que obtienen la información del personal sanitario tiene mayor conocimiento en los aspectos relacionados con la menopausia. No se encontraron diferencias significativas entre pacientes de hospitales públicos y privados. Este estudio pone de manifiesto que, cuando un hombre recibe información de personal cualificado, el nivel de conocimiento es mayor.

CORRESPONDENCIA:

Dra Maria Fasero Laiz

Departamento de Obstetricia y Ginecología.

Hospital Sanitas la Zarzuela.

Universidad Francisco de Vitoria. Madrid, España.

c/ Pleyades nº 25 28023 Madrid, Spain.

INTRODUCCIÓN

La menopausia se caracteriza por síntomas como sofocos, sudores nocturnos, trastornos del estado de ánimo y disfunción sexual, entre otros, que afectan la calidad de vida de la mujer en menor o mayor medida.¹ Se cree que el conocimiento y la comprensión por parte

de la pareja de todos estos síntomas podría ayudar a las mujeres a mejorar su relación de pareja y su calidad de vida, como demuestra la bibliografía.^{2,3,4}; otros autores en estudios anteriores también han informado que el conocimiento de los hombres sobre la menopausia, puede tener una influencia positiva en las mujeres.^{3,5,6} Por todo ello; creemos que es necesario diseñar e implementar programas educativos adecuados para las parejas de las mujeres en esta etapa de la vida. Si deseamos implementar un programa debemos conocer de antemano el conocimiento de los hombres sobre esta etapa de la vida y qué fuentes de información emplean para obtener este conocimiento sobre la menopausia; además, es importante analizar si los aspectos sociodemográficos como la edad, el nivel de estudios o nivel socioeconómico influyen en este conocimiento.

Los hombres y las mujeres suelen recurrir a las fuentes de información más accesibles como los medios de comunicación (Internet, televisión, revistas) o familiares y amigos para aprender sobre la menopausia y no siempre llegan a conclusiones correctas.⁷ Este hecho se ha puesto recientemente de manifiesto, tras la interpretación de las conclusiones por los medios de comunicación, de un estudio publicado en una revista científica de impacto en el que la THM se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama⁸. Tras esta publicación, los medios de comunicación cuestionaron la seguridad e indicaciones de la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM), hecho que creó un gran rechazo de la THM en la población. Hoy en día, algunos medios aún brindan esta información cuestionable, a menudo emitiendo declaraciones fuera de contexto que una vez más alertan a la sociedad sobre la seguridad de THM. Actualmente, las sociedades científicas nacionales e internacionales tienen un claro consenso sobre la THM y sus indicaciones.^{9,10,11}

El objetivo del estudio fue evaluar el nivel de conocimiento que tienen los hombres españoles sobre la menopausia y analizar si los aspectos sociodemográficos influyen en este conocimiento y en base a estos hallazgos valorar la implementación de programas educativos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Participantes

Durante los años 2019-2021 se realizaron un total de 830 encuestas consecutivas y se analizaron prospectivamente. Las encuestas fueron completadas de forma anónima, voluntaria y sin ningún tipo de incentivo por los hombres que acompañaban a su pareja a la consulta de Ginecología.

Las encuestas se recogieron en los Servicios de Ginecología del Hospital Universitario La Zarzuela 598 (72%) (hospital perteneciente a un servicio sanitario

privado ubicado en un entorno socioeconómico medio-alto), del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid 23 (2.8%) y del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza 209 (35.2%) (estos dos últimos pertenecientes a la red de salud pública ubicados en un entorno socioeconómico de clase media). Solo se incluyeron como posibles candidatos para el estudio a aquellos hombres que declararon tener una relación de pareja y que vivían juntos a tiempo completo. Se asumió que la mujer a la que acompañaba era la única pareja o pareja principal. No hubo preselección por edad, nivel socioeconómico o nivel de estudios. Se utilizó un muestreo no probabilístico, que permite de una manera sencilla, económica y rápida lograr el objetivo del estudio de iniciar talleres orientados a la educación en la menopausia. Este muestreo es más útil para estudios descriptivos como una encuesta piloto. Aunque estas encuestas eran anónimas y sin incentivos, el proyecto se envió a un Comité de Investigación de Ética Médica (en el caso del presente estudio, al del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid) que consideró que el proyecto titulado: “¿Qué saben los hombres españoles sobre la menopausia?” era considerado una encuesta de opinión y no requería seguimiento por parte del CEIM como un proyecto de investigación biomédica. Además, consideró que no existía ningún impedimento ético o legal para llevarlo a cabo y que no era necesario un documento de consentimiento informado por escrito; sin embargo, el propósito del estudio debía informarse a los participantes en un lenguaje sencillo y claro.

Encuestas en los hombres

En esta ampliación del estudio de 2020 publicada en *Menopause*⁷, los hombres incluidos en la ampliación del estudio pertenecen todos al Hospital de la Zarzuela. El objetivo de esta encuesta fue volver a analizar si los factores sociodemográficos influyen en el conocimiento de los hombres sobre la menopausia. Se trató de encontrar diferencias significativas en el nivel de conocimiento en función de la edad, el nivel de estudios, las fuentes de información y la asistencia sanitaria en los hospitales públicos o privados.

Puntuación del examen de conocimiento

La prueba para evaluar el nivel de conocimiento tuvo una puntuación máxima de 45 puntos.

Las preguntas de una encuesta destinadas a centrar el tema deben considerarse preguntas fundamentales y se les debe asignar más peso en la puntuación. En nuestra encuesta, las preguntas 1 y 2 ayudaron a identificar si los hombres conocían este período de la menopausia y si conocían la edad promedio a la que las mujeres suelen entrar en esta etapa de la vida. No se consideraron

Tabla 1: Factores sociodemográficos de la muestra. Datos expresados en valores absolutos y %

	N	%
Nivel de estudios de los hombres		
Estudios primarios	49	5.9
Estudios secundarios	67	8.1
Formación profesional	278	33.5
Estudios universitarios	436	52.5
Práctica de deporte con la pareja		
No	73	8.8
Sí	706	85
Caminar	617	74.3
Correr	115	13.9
Nadar	83	10
Yoga	57	6.9
Otros	47	5.6
¿Habla sobre sexualidad con su pareja?		
Sí	490	59.1
No	340	40.9
Fuente de conocimiento sobre menopausia		
Amigos y familia	594	71.6
Revistas y prensa	168	20.0
Televisión	162	19.5
Personal sanitario	134	16.1
Internet	270	32.5
¿A quién consulta las dudas sobre menopausia?		
Ginecólogo/a	739	89
Médico de cabecera	72	8.7
Matrona	14	1.7
Enfermero/a	5	0.5

respuestas negativas o que descontaran puntos; solo se sumaron las respuestas correctas a la puntuación final. Para las preguntas 1 y 2, únicamente se podía seleccionar como respuesta una sola opción de una lista. Para las preguntas 3 a 10, se podía seleccionar más de una respuesta de una lista. La encuesta no tenía preguntas abiertas. El examen de conocimiento se puntuó siguiendo siempre los posicionamientos actuales sobre terapia hormonal de las sociedades científicas.^{10,11} Con respecto a la puntuación, la posibilidad de responder incorrectamente a las preguntas 1 y 2 (donde solo se podía seleccionar una respuesta) es más alta que las preguntas de opción múltiple; por otro lado, es más fácil puntuar en las preguntas de opción múltiple porque cada respuesta correcta suma puntos individualmente y donde

no es necesario marcar todas las respuestas correctas para obtener una puntuación positiva. Por todos estos motivos, las preguntas 1 y 2 recibieron un mayor peso que el resto en la puntuación.

Preguntas de la encuesta

- **Pregunta 1:** ¿Sabe qué significa el término "menopausia"? Solo se podía seleccionar una respuesta de una lista, hecho que se informó a los hombres participantes.
- **Pregunta 2:** ¿Conoce la edad media a la que se produce la menopausia en España? Solo se podía seleccionar una respuesta de una lista, hecho que se informó a los hombres participantes. Los participantes tenían que proporcionar el rango de edad completo para que su respuesta se considerara correcta. La lista tenía tres respuestas: 35 a 45 años; 46 a 55 años; 56 a 65 años. La respuesta de 46 a 55 años sumaba una puntuación de 5 puntos, mientras que el resto de las respuestas sumaban 0 puntos.
- **Pregunta 3:** ¿Qué síntomas se asocian con mayor frecuencia a la menopausia? Cada una de las siguientes respuestas sumaba 1 punto: sofocos; disminución del deseo sexual; sequedad vaginal; riesgo de fracturas; insomnio. La puntuación máxima era de 5 puntos.
- **Pregunta 4:** ¿Sabe cómo afecta la menopausia a algunas enfermedades? Cada una de las siguientes respuestas sumaban 1 punto: mayor riesgo de ataque cardíaco y daño cerebral; disfunción sexual; osteoartritis; osteoporosis; depresión. La puntuación máxima era de 5 puntos.
- **Pregunta 5:** ¿Sabe cuáles de estos hábitos de vida saludables son beneficiosos para las mujeres en la menopausia? Se puntuó un punto por cada hábito de vida saludable marcado; todas las respuestas eran válidas, siendo la puntuación máxima de 6 puntos.
- **Pregunta 6:** ¿Cuál de estos tratamientos conoce para tratar los síntomas de la menopausia en las mujeres? Cada una de las siguientes respuestas sumaba 1 punto: fitoterapia; acupuntura; lubricantes tratamiento hormonal; antidepresivos; alimentos

Tabla 2: Encuesta sobre los conocimientos acerca de la etapa de la menopausia. Datos expresados en valores absolutos y (%).

Preguntas de la encuesta	
1. ¿Conoce el significado del término "menopausia"?	
Fecha de última menstruación, n (%)	483 (58.2)
Sofocos en la mujer, n (%)	36 (4.3)
Alteraciones en la menstruación, n (%)	298 (35.9)
No lo sé n (%)	13 (1.6)
2. ¿Conoce la edad a la que se produce la menopausia?	
35-45 años, n (%)	31 (3.7)
46-55 años, n (%)	647 (78)
56-65 años, n (%)	152 (18)
3. ¿Conoce qué síntomas suelen asociarse con la menopausia?	
Sofocos, n (%)	771 (92.9)
Disminución del deseo sexual, n (%)	362 (43.6)
Ganancia de peso, n (%)	376 (45.3)
Sequedad vaginal, n (%)	388 (46.7)
Riesgo de fractura ósea, n (%)	101 (12.2)
Insomnio, n (%)	99 (11.9)
Cáncer de mama, n (%)	23 (2.8)
No conozco los síntomas, n (%)	34 (4.1)
4. ¿Sabe cómo afecta la menopausia a otras enfermedades?	
No tiene ningún impacto, n (%)	678 (81.7)
Aumenta el riesgo de infarto e ictus, n (%)	63 (7.6)
Disfunción sexual, n (%)	208 (25.1)
Osteoartritis, n (%)	155 (18.7)
Osteoporosis, n (%)	401 (48.3)
Depresión, n (%)	274 (33)
Cáncer de mama, n (%)	84 (10.1)
Mejoría de la calidad de vida, n (%)	5 (0.6)
5. ¿Sabe cuáles de estos estilos de vida saludables son beneficiosos para las mujeres en menopausia?	
Dieta rica en calcio, n (%)	586 (70.6)
Ejercicio, n (%)	642 (77.3)
No fumar, n (%)	644 (77.6)
No beber alcohol, n (%)	599 (72.2)
Beber 1,5 l de agua al día, n (%)	596 (71.8)
Ingesta de frutas y verduras, n (%)	608 (73.3)
6. ¿Cuál de estos tratamientos conoces para tratar los síntomas de la menopausia en las mujeres?	
No hay tratamiento, n (%)	
Fitoterapia, n (%)	
Acupuntura, n (%)	
Lubricantes, n (%)	
Tratamiento hormonal, n (%)	
Antidepresivos, n (%)	
Comidas ricas en calcio y vitamina D, n (%)	
No conozco ninguno, n (%)	

7. ¿Sabe cuáles son las principales indicaciones del tratamiento hormonal?	
Retrasar envejecimiento, n (%)	152 (18.3)
Mejorar huesos y articulaciones, n (%)	285 (34.3)
Mejorar sofocos, n (%)	456 (54.9)
No tener dolor en relaciones sexuales, n (%)	62 (7.5)
Mejorar el descanso, n (%)	177 (21.3)
No lo sé n (%)	285 (34.3)
8. ¿Conoce los riesgos del tratamiento hormonal?	
Osteoporosis, n (%)	89 (10.7)
Ganancia de peso, n (%)	143 (17.2)
Cáncer de mama, n (%)	93 (11.2)
Riesgo de trombosis, n (%)	69 (8.3)
Cáncer de útero, n (%)	38 (4.6)
No sé qué procede, n (%)	516 (62.2)
9. ¿Cómo cree que la menopausia afecta a la sexualidad?	
La menopausia no afecta a la sexualidad, n (%)	602 (72.5)
Disminución de las relaciones sexuales, n (%)	317 (38.2)
Disminución del deseo sexual, n (%)	401 (48.4)
Dolor en las relaciones sexuales, n (%)	171 (20.6)
10. ¿Qué tratamientos conoce para mejorar la atrofia vaginal en las mujeres?	
Lubricantes, n (%)	569 (68.6)
Hidratantes, n (%)	116 (14)
Estrógenos en crema y óvulos, n (%)	116 (14)
Tener relaciones sexuales, n (%)	46 (5.5)
Láser vaginal, n (%)	31 (3.7)
No lo sé, n (%)	188 (22.7)
En las preguntas 1 y 2 solo se podía seleccionar una respuesta de una lista que se les proporcionaba. En las preguntas 3-10 se podían seleccionar más de una respuesta en una lista. Las respuestas a la pregunta 8 se puntúan siguiendo las posiciones actuales de la terapia hormonal de la menopausia. La encuesta no tenía respuestas abiertas.	

ricos en calcio y vitamina D.

La puntuación máxima era de 6 puntos.

- Pregunta 7: ¿Conoce cuáles son las principales indicaciones de la terapia hormonal en la menopausia?
Cada una de las siguientes respuestas sumaba 1 punto: mejorar la masa ósea y articulaciones; mejorar los sofocos; mejoría del dolor durante las relaciones sexuales; mejorar el sueño.
La puntuación máxima era de 4 puntos.
- Pregunta 8: ¿Conoce cuáles son los riesgos de la terapia hormonal actual?
La selección de la respuesta "riesgo de trombosis" sumaba 1 punto. El resto de las respuestas puntuaban 0 puntos, siendo la puntuación máxima de 1 punto.

La relación entre el cáncer de mama y la terapia hormonal es un tema controvertido; sin embargo, las respuestas correctas se han basado en los posicionamientos actuales.^{10,11}

- Pregunta 9: ¿Cómo cree que influye la menopausia en la sexualidad?

Cada una de las siguientes respuestas sumaba 1 punto: disminución de las relaciones sexuales; disminución del deseo sexual; dolor con el coito. La puntuación máxima era de 3 puntos.

- Pregunta 10: ¿Qué tratamientos conoce que mejoren la atrofia vaginal en las mujeres?

Cada una de las siguientes respuestas sumaba 1 punto: lubricantes vaginales; hidratantes vaginales; cremas y óvulos de estrógenos; el coito; láser vaginal.

La puntuación máxima era de 5 puntos.

Con esta puntuación se quiso evaluar si el tipo de hospital (hospital privado vs público), la edad de los hombres (<45, 45-65 y > 65 años) o el nivel educativo (primaria, secundaria, formación profesional o estudios universitarios) puntuaban diferente lo que nos permitiría definir las variables predictivas de un mejor conocimiento de la menopausia. No hemos encontrado referencias en la literatura sobre los puntos de corte de la categoría edad en hombres en relación con la menopausia, por lo que se hizo de manera arbitraria. Los puntos de corte en la categoría de edad se establecieron en función de lo que sucede en las mujeres alrededor de su período menstrual (<45, 45-65 y > 65 años): 12

Las mujeres no suelen tener menopausia a los 45 (premenopáusica),

Las mujeres entre 45 y 65 (menopausia precoz, transición menopáusica, menopausia tardía) suelen sufrir síntomas de la menopausia y las escalas de calidad de vida sobre los síntomas incluyen este rango de edad

Las mujeres mayores de 65 (65 años o más) generalmente no tienen síntomas vasomotores.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS 25.0 para Windows (IBM Corp., lanzado en 2012. IBM SPSS Statistics para Windows, versión 25.0., IBM Corp., Armonk, NY). Las variables cuantitativas se presentaron utilizando medias y Desviación Estándar, mientras que las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes. Las frecuencias y los porcentajes se compararon empleando el test Chi-

cuadrado. Las variables continuas con distribución no normal se resumieron mediante la mediana y el rango intercuartílico. Las variables no paramétricas se compararon mediante el test de Mann-Whitney (dos muestras independientes) y el test de Kruskal-Wallis (varias muestras independientes) para demostrar diferencias entre grupos. Se realizó una regresión lineal entre la puntuación total obtenida en hombres y la edad. Se consideró una $p < 0,05$ como nivel de significación estadística.

RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo incluyendo un total de 830 hombres. La edad media de la muestra fue 48,80 +/- 10, 64 años. El nivel de estudios más frecuente fue estudios universitarios ($n = 436$, 52.5%) y la actividad física más frecuente realizada en pareja fue caminar ($n = 617$, 74,5%). La fuente de información más frecuente para obtener información sobre la menopausia eran los amigos y familiares (71.6 %, $n = 594$) y en el caso de que tener que resolver dudas concretas sobre la menopausia acudían con más frecuencia al personal sanitario, siendo el

Tabla 3: Comparación de conocimientos entre grupos de edad, nivel de estudios, fuentes de información y tipo de asistencia sanitaria. Los datos se expresan en mediana y rango intercuartílico; p25-p75 (IR). Rango de puntuación en la encuesta de conocimiento (0-45).

	SCORE	p
Edad		0.001
<45 años, mediana [IR]	19.62 [15.00-24.00]	
45-65 años, mediana [IR]	21.22 [17.00-25.00]	
>65 años, mediana [IR]	20.75 [16.50-26.00]	
Nivel de estudios		0.049*
Estudios primarios, mediana [IR]	18.63 [15.00-22.00]	
Estudios secundarios, mediana [IR]	20.69 [17.00-25.00]	
Formación profesional, mediana [IR]	20.14 [17.00-24.00]	
Estudios universitarios, mediana [IR]	21.11 [16.00-25.00]	
Fuentes de información		0.001**
Amigos y familia, prensa y revistas, televisión e internet.	19.93 [16.00-24.00]	
Personal sanitario.	23.84 [19.00-28.00]	
HOSPITAL		0.544
Servicio privado de salud	20.52 [16.00-25.00]	
Servicio público de salud	20.88 [17.00-24.00]	

Análisis post hoc mediante la prueba de Mann-Whitney (dos muestras independientes) y la prueba de Kruskal Wallis (varias muestras independientes) para demostrar diferencias entre grupos.

*La puntuación total fue significativamente más baja en el grupo de estudios primarios en comparación con otros niveles de formación ($p = 0,049$).

**La puntuación total fue significativamente menor en el grupo de hombres que empleaban otras fuentes de información en comparación con aquellos que obtenían información procedente del personal sanitario ($p=0,001$)

ginecólogo el especialista sanitario más solicitado (89%). En la tabla 1 se muestran los factores sociodemográficos del estudio. Los síntomas más frecuentes que los hombres asociaron con la menopausia fueron sofocos, sequedad vaginal, aumento de peso y disminución deseo sexual (92,8%, 53,2%, 45,3% y 43,6%, respectivamente). La respuesta más frecuente sobre cómo la menopausia puede afectar algunas enfermedades fue que "la menopausia no tiene ningún impacto sobre las enfermedades" en el 81,7% de las encuestas. El cuestionario de conocimiento sobre la menopausia se muestra en la Tabla 2. La mediana de la puntuación del cuestionario fue 20,0 (rango intercuartílico: 17,00-25,00). La edad de los hombres se clasificó en tres grupos (<45, 45-65 y > 65 años) y las puntuaciones obtenidas en el cuestionario mostraron diferencias significativas entre los 3 grupos ($p = 0,001$). Se realizó otra comparación entre grupos por nivel de estudios, mostrando diferencias estadísticas entre educación primaria y otros niveles de estudios (secundaria, formación profesional o estudios universitarios) ($p = 0,049$).

Finalmente, se realizó un último análisis para evaluar si la fuente de información era importante en el conocimiento de la menopausia. Se encontró que aquellos hombres que obtenían información directamente del personal sanitario tenían significativamente un mayor grado de conocimiento de la menopausia respecto a aquellos que obtenían información de otras fuentes (amigos, televisión, prensa e Internet) ($p < 0,001$). Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas de conocimiento entre los hombres que acudían a hospitales públicos y privados ($p = 0,544$). Los datos se muestran en la tabla 3.

Las diferencias entre las edades se determinaron mediante un diagrama de dispersión que muestra diferencias estadísticamente significativas ($p=0,032$) encontrando un aumento significativo en la puntuación del conocimiento de 0,08 puntos por año cumplido ($R^2=0,017$) (Fig. 1).

DISCUSIÓN

Se presenta una muestra ampliada de un estudio previo realizado y publicado en la revista *Menopause Journal* sobre el grado de conocimiento que tienen los hombres españoles sobre la etapa de la menopausia¹³. En este estudio que presentamos y en el previo¹³ encontramos que la actividad física más frecuente fue caminar en pareja. Esto es un factor sociodemográfico que no es relevante para los objetivos del estudio, pero se ha publicado, que la actividad física puede deteriorarse después de la convivencia, lo que lleva a un aumento de peso y un mayor

riesgo de enfermedades relacionadas con el estilo de vida; por lo tanto, pensamos que la promoción de la salud para las parejas puede mejorar los comportamientos de salud y potencialmente reducir el riesgo de enfermedades relacionadas con el estilo de vida.¹⁴ Otro dato que aporta este estudio, al igual que el publicado en *Menopause*¹³, es que los hombres con mayor grado de conocimiento de la menopausia son aquellos informados por el personal sanitario. Cuando comparamos estos datos con los del estudio COMEM¹⁵ recientemente publicado por Baquedano L. et al, en el que se analizó el resultado de

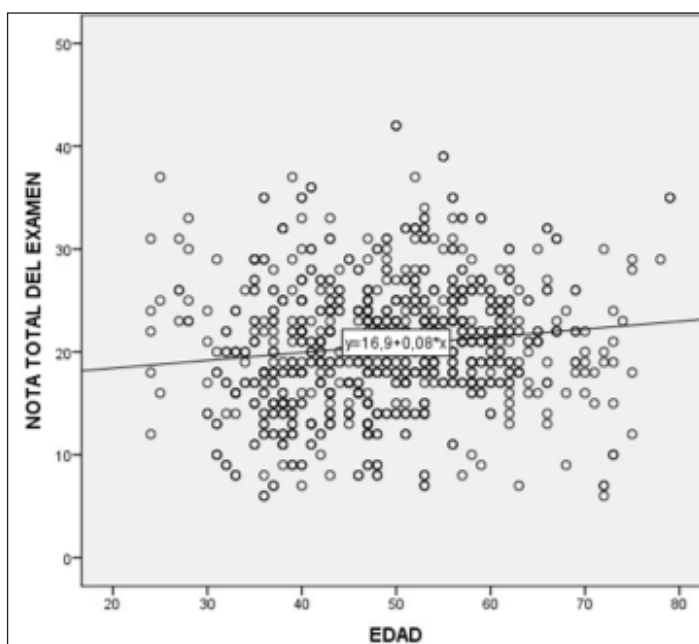


Figura 1. Diagrama de dispersión para el efecto de la edad en los hombres sobre la tendencia de las puntuaciones obtenidas en la encuesta.

El diagrama de dispersión muestra diferencias estadísticamente significativas ($p=0,032$) encontrando un aumento significativo en la puntuación del conocimiento de 0,08 puntos por año cumplido ($R^2=0,017$).

una encuesta similar en 2355 mujeres de distintos centros españoles, también encontramos este mismo dato.

Con respecto al hallazgo de que los hombres que saben más son los que están informados por el personal sanitario, podríamos establecer una comparación indirecta al respecto con otros estudios^{2,4}, que encontraron que el grado de conocimiento mejoró después de los programas educativos. Sin embargo, hasta donde sabemos, actualmente no existe un programa educativo regulado para hombres en España y, teniendo en cuenta los resultados obtenidos, quizá serían interesantes, y no solo entre varones.

En nuestro estudio, encontramos un desconocimiento de aspectos básicos de la menopausia; probablemente podría explicarse, por las fuentes de información empleadas (en su mayoría amigos y familiares (71.6%), siendo bastante bajo el porcentaje de pacientes que recurrían al personal sanitario para la obtención de información (16,1%). Con respecto a nuestro estudio previo ¹³, las fuentes de información siguen sin variar encontrando un 61,4% que obtiene la información de amigos y familiares y un 19,1% del personal sanitario; esto, nos permite afirmar que la educación para la salud por personal cualificado probablemente corregirá errores y mejorará los conocimientos en esta población. Cuando comparamos las fuentes de conocimiento a las recurren los hombres, éstas difieren de las que recurren las mujeres; ya que, en el estudio del conocimiento en las mujeres ¹⁵, encontraron que la principal fuente a la que recurren las mujeres es el personal sanitario (52,8%). Sin embargo, este hallazgo nos llama la atención puesto que la puntuación media de las mujeres también es baja y bastante similar a la de los hombres (N=22 puntos, Rango (0-45); por lo tanto, este dato como personal sanitario quizá debería hacernos reflexionar sobre la poca importancia que le estamos dando a la información en la menopausia.

Este estudio sigue demostrando al igual que el anterior publicado por Fasero et al ¹³ que los hombres con mayor nivel de estudios tienen significativamente más conocimiento sobre la menopausia; pero éste, sigue siendo escaso y confirma la necesidad de programas educativos para mejorar el conocimiento, como sugieren otros estudios ^{14,16,17}.

Otro punto importante de nuestro estudio es que la edad de los hombres es relevante para sus conocimientos sobre la menopausia. Los resultados indican que los hombres de edad más avanzada tienen un mayor grado de conocimiento. Sugerimos que este mayor conocimiento podría explicarse por su experiencia de vida con sus parejas, ayudándoles a mejorar su conocimiento sobre los síntomas relacionados con la menopausia. Las parejas de mujeres más jóvenes aún no han experimentado estos síntomas de la menopausia, por lo que probablemente desconozcan lo que sucede durante esta etapa. Estos hallazgos difieren de los resultados encontrados por Baquedano L. et al¹⁵ en su estudio donde encuentran una correlación negativa entre la edad de las mujeres y el grado de conocimiento.

En cuanto a los síntomas más frecuentes de la menopausia, tanto en este estudio como en el publicado en el año 2020 ¹³, encontramos que los síntomas más frecuentes conocidos por los hombres son los sofocos, resultados similares al estudio realizado por Parish et al

¹⁸, en el que también se encuentran estos síntomas como los más conocidos para hombres.

Sobre el efecto que tiene la menopausia sobre otras enfermedades, el 81.7% de los hombres encuestados no sabe que la menopausia puede empeorar otras enfermedades. En el estudio preliminar publicado en Menopause ¹³ se encontró un porcentaje bastante similar al analizar este aspecto (83%).

Cuando se les preguntó acerca de los tratamientos para la menopausia, nuestro estudio coincide con el estudio MATE ¹⁸ en que el conocimiento de las opciones de tratamiento en los hombres es limitado. Sin embargo, en nuestro estudio además obtuvimos que casi el 29,4% de los hombres pensaba que la menopausia no tenía tratamiento y que el tratamiento más conocido por los hombres para mejorar la salud vaginal eran los lubricantes al 68,6%. Estos resultados son bastantes similares a los del estudio inicial anteriormente realizado ¹³, con un 27,9% de los hombres que consideraban que la menopausia no tiene tratamiento y siendo los lubricantes, de nuevo, el tratamiento más conocido (69,5%). En el caso del estudio COMEM15 el 53,4% de las mujeres consideraron que el tratamiento hormonal de la menopausia es una de las mejores alternativas terapéuticas. Sin embargo, en el caso del síndrome genitourinario de la menopausia, siguen siendo los lubricantes la opción terapéutica más conocida (69%).

Cuando se les pregunta sobre la sexualidad en la menopausia, uno de los puntos en que más coinciden los hombres es que el deseo sexual disminuye (48,4%), porcentaje muy inferior a la creencia de las mujeres en el estudio del conocimiento donde a esta misma pregunta las mujeres responden que disminuye en el 65% ¹⁵; y esto, probablemente se debe a que es la mujer la que se ve afectada por este síntoma. Respecto a estos datos, coincidimos con el estudio de Jannini y Nappi ¹⁹ en que es importante adoptar un enfoque de pareja para controlar y mejorar la satisfacción sexual, pero para nosotros también es importante que la pareja sea consciente de otros síntomas que afectan a la mujer durante la menopausia.

CONCLUSIONES

Los hombres conocen algunos aspectos relacionados con la menopausia; sin embargo, este conocimiento es limitado. En nuestro estudio, se encontraron diferencias significativas en el grado de conocimiento respecto a la edad, el nivel de estudios y las fuentes de información consultadas. No se encontraron diferencias de conocimiento entre los hombres que acudían a hospitales públicos y privados. Creemos que la información sobre la menopausia debe ser realizada por personal cualificado,

preferiblemente personal sanitario, que realmente conozca todos los aspectos relacionados con esta etapa de la vida. Se necesita un enfoque más orientado a la pareja para mejorar este conocimiento que probablemente ayudará a las mujeres con síntomas de la menopausia a vivir esta etapa de la vida con más éxito.

Agradecimientos: Los autores agradecen a todos los hombres de todos los hospitales por participar en las encuestas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hoga L, Rodolpho J, Goncalves B, Quirino B. Women's experience of menopause: a systematic review of qualitative evidence. *JBIC Database System Rev Implement Rep* 2015;13:250-337.
- Bahri N, Yoshany N, Morowatisharifabad MA, Noghabi AD, Sajjadi M. The effects of menopausal health training for spouses on women's quality of life during menopause transitional period. *Menopause* 2016;23:183-188.
- Yoshany N, Morowatisharifabad MA, Mihanpour H, Bahri N, Jadgal KM. The effect of husbands' education regarding menopausal health on marital satisfaction of their wives. *J Menopausal Med* 2017;23: 15-24.
- Rouhbakhsh M, Kermansaravi F, Shakiba M, Navidian A. The effect of couples education on marital satisfaction in menopausal women. *J Women Aging* 2019;31:432-445.
- Khadivzadeh T, Ghazanfarpour M, Latifnejad Roudsari R. Cultural barriers influencing midwives' sexual conversation with menopausal women. *J Menopausal Med* 2018;24:210-216.
- Ghazanfarpour M, Khadivzadeh T, Latifnejad Roudsari R, Mehdi Hazavehei SM. Obstacles to the discussion of sexual problems in menopausal women: a qualitative study of healthcare providers. *J Obstet Gynaecol* 2017;37:660-666.
- Donati S, Satolli R, Colombo C, et al. Informing women on menopause and hormone therapy: Know The Menopause a multidisciplinary project involving local healthcare system. *PLoS One* 2013;8:e85121.
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-1748.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159-1168.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017;24:728-753.
- Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause- 2017 update. *Endocr Pract* 2017;23:869-880.
- El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019;26: 1213-1227.
- Fasero M, Mainar LB, Campo LR, Delgado DV, Coronado PJ. What do Spanish men know about menopause? *Menopause*. 2020;27(9):1047-1052.
- Burke V, Giangiulio N, Gillam HF, Beilin LJ, Houghton S. Physical activity and nutrition programs for couples: a randomized controlled trial. *J Clin Epidemiol* 2003;56:421-432.
- Baquedano L, Fasero M, Gabasa L, Coronado P, Presa J, Mendoza N; COMEM Study Spanish Investigators. What do Spanish women know about menopause? COMEM study. *J Obstet Gynaecol*. 2022 Jan 12:1-7.
- Strezova A, O'Neill S, O'Callaghan C, Perry A, Liu J, Eden J. Cultural issues in menopause: an exploratory qualitative study of Macedonian women in Australia. *Menopause* 2017;24:308-315.
- Lete I, Lobo P, Nappi RE, et al. Male perception about the inconveniences associated with monthly bleeding for their partner—an international survey. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2018;23:1-11.
- Parish SJ, Faubion SS, Weinberg M, Bernick B, Mirkin S. The MATE survey: men's perceptions and attitudes towards menopause and their role in partners' menopausal transition. *Menopause* 2019;26:1110-1116.
- Jannini EA, Nappi RE. Couplepause: a new paradigm in treating sexual dysfunction during menopause and andropause. *Sex Med Rev* 2018;6:384-395.

Máster en Sexología Médica

Titulación propia de la Universidad Europea del Atlántico
/// Semipresencial ///

Dirigido únicamente a médicos/as

MATRÍCULA ABIERTA

7ª Promoción

Octubre 2022 /// Febrero 2024



INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES
CIPSA

cipsa@cipsaonline.com
Tlf - 942 21 30 12

AUSPICIAN



ORGANIZAN



VALIDADO POR



▼ **Intrarosa**[®]
6,5mg Óvulos PRASTERONA

INNOVACIÓN
ATROFIA VAGINAL

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

Mejora la sintomatología ^(8, 9, 10)

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



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

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



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

Lacer

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

Revisión de Conjunto

Actualización en el tratamiento de la incontinencia de orina femenina: Recursos de los que disponemos actualmente

Update on the treatment of female urinary incontinence: Resources currently available

Martínez Morón V, Recio Rodríguez M

Hospital Universitario Fundación Alcorcón

ABSTRACT

Introducción: La incontinencia de orina, descrita como la pérdida involuntaria de orina independientemente de la causa, es una patología muy prevalente que conlleva un grave problema social y sanitario, y que empeora seriamente la calidad de vida de las pacientes.

Observaciones: Existen diferentes tipos de incontinencia de orina, cada uno de ellos con un origen diferente y, por lo tanto, un tratamiento diferente. En algunos casos, más de un tipo de incontinencia de orina pueden coexistir. Lo más importante para poder gestionar el tratamiento y asesorar a la paciente correctamente es conseguir un diagnóstico adecuado, cosa que a veces se torna realmente arduo. La anamnesis dirigida y una exploración clínica rigurosa son el pilar básico del diagnóstico, pero también nos podemos apoyar en otras pruebas como la ecografía 3D, la cistoscopia, la flujometría y la urodinamia para confirmar el diagnóstico.

Conclusiones y recomendaciones: En esta revisión

CORRESPONDENCIA:

Victoria Martínez Morón
Hospital Universitario
Fundación Alcorcón

se resumen las principales opciones terapéuticas para las mujeres afectadas por los tipos de incontinencia de orina más frecuentes: incontinencia de esfuerzo, incontinencia de urgencia e incontinencia mixta. El asesoramiento inicial debe empezar por los cambios en los hábitos de vida de forma que puedan mejorar la sintomatología de las pacientes. Estas recomendaciones pueden incluir evitar el deporte de alto impacto, el café y el té, mantener una ingesta hídrica adecuada, perder peso, eliminar el hábito tabáquico o realizar micciones programadas regulares para reducir los episodios de urgencia urinaria. Realizar ejercicios de fortalecimiento de suelo pélvico puede ser muy beneficioso. Para la incontinencia de urgencia, el tratamiento médico se basa en anticolinérgicos, agonistas beta adrenérgicos, y tratamiento hormonal tópico. En casos resistentes, la toxina botulínica intradetrusor puede ser de gran ayuda. La neuromodulación sacra o del tibial posterior son buenas opciones y sin efectos secundarios que podrían complementar el tratamiento.

Para la incontinencia de esfuerzo, la cinta suburetral libre de tensión consigue una gran mejoría de los síntomas con escaso número de complicaciones. En los últimos años, han aparecido técnicas muy prometedoras y que estás mostrando muy buenos resultados. Terapias como el Plasma Rico en Plaquetas, el láser vulvo-vaginal, la radiofrecuencia el láser intrauretral, los hilos tensores vaginales o los agentes inyectables no autólogos son tratamientos no invasivos y sin efectos secundarios importantes para tener en cuenta

Recientes estudios han revelado la presencia de una microbiota urinaria (urobioma) cuya alteración podría estar relacionada con entidades como la incontinencia de orina.

ABSTRACT

Introduction: Urinary incontinence, described as the involuntary leakage of urine for any cause, is a common health condition that produces a real social and sanitary problem and may strongly decrease the quality of life of women.

Observations: There are different kinds of urinary incontinence, each of them with a different origin and treatment. In some cases, two or more types coexist. Being able to make a correct diagnosis is the most important fact to manage the treatment and counsel the patient properly, but it is a big issue in certain cases. A directed anamnesis and a physical exploration are the basis, but there are also other tests that could help to confirm the diagnosis such as a 3D ultrasound, a cystoscopy, a flowmetry and the urodynamic test.

Conclusions and recommendations: This review summarizes the therapeutic options for women affected by the most common types of urinary incontinence: stress incontinence, urgency incontinence and mixed incontinence. The initial assessment should focus on lifestyle modifications appropriate for the patient to reduce her symptoms. These recommendations can include avoidance of high-impact physical exercises, coffee and tea, adequate hydration, weight loss, stop smoking and having regular voiding intervals to reduce urgency incontinence episodes. Performing pelvic floor exercises could help. Medical treatments for urgency incontinence include Anticholinergics, Beta-adrenergic agonists and topical estrogen. Percutaneous or implanted neuromodulators are good options on their own or as a complement to the medical treatment. Recent studies suggest that the study of the urobiome could help in certain cases of urgency incontinence associated to hyperactive bladder or with a low response to pharmacotherapy. For stress incontinence, the midurethral sling is associated with a great symptom improvement with low rates of mesh complications. In the last few years, new promising treatments have been introduced with good results. Therapies such as platelet rich factors, vulvo-vaginal laser, intraurethral laser, radiofrecuency, vaginal narrower threads or non-autologous bulking agents are non-invasive and effective options to consider.

I.- INTRODUCCION

La incontinencia de orina de la mujer es una patología que consiste en la pérdida involuntaria de orina independientemente del motivo que ocasione la pérdida y que produce un problema social y de higiene para la paciente.

Los tipos más frecuentes de incontinencia de orina y sobre los que vamos a tratar son:

- A) Incontinencia URINARIA de esfuerzo (IUE)
- B) Incontinencia URINARIA de urgencia (IUU)
- C) Incontinencia URINARIA mixta. (IUM)
- D) Incontinencia por rebosamiento
- E) Incontinencia funcional

Lo más importante para poder gestionar el tratamiento y asesorar a la paciente correctamente es conseguir un diagnóstico adecuado, cosa que a veces se torna realmente arduo. La anamnesis dirigida y una exploración clínica rigurosa son el pilar básico del diagnóstico, pero también nos podemos apoyar en la ecografía 3d, la cistoscopia, la flujometría y la urodinámica para confirmar el diagnóstico.

En este capítulo trataremos las incontinencias A, B y C, las otras dos tienen otras características que son limitadas al tratamiento por especialistas expertos.

II.- TRATAMIENTO MEDICO

1.- Ante el diagnóstico de una incontinencia de orina, sea de la estirpe que sea, se debe considerar el cambio del estilo de vida como primera opción, como ocurre en todas las patologías funcionales que tienen que ver con la calidad de vida. Es importante saber que las pacientes deben recibir en algún momento un asesoramiento en este sentido y que la paciente entienda de esta manera la naturaleza de su padecimiento.

- Ejercicio físico: Se deben evitar los ejercicios de alto impacto y la carga de pesos para no aumentar la tensión sobre el suelo pélvico.
- Control del peso: Las pacientes obesas tienen gran aumento de presión abdominal y esto conduce a un aumento de la tensión sobre pelvis y secundariamente a un vencimiento de la musculatura que desencadena poco a poco la incontinencia de orina.
- Tabaco: Parece que el tabaco por alteraciones a nivel tisular del colágeno aumenta el riesgo de IUU por desestabilización del tejido conectivo suburetral.
- Ingesta Hídrica: Hay que controlar la ingesta hídrica (hay gente que bebe más de 4 litros de agua al día) y sobre todo modular el momento en el que se bebe (evitar la ingesta previo al descanso nocturno y evitar las ingestas continuadas a lo largo del día) El control de la ingesta hace que se reduzca el reflejo de la micción.
- Café-té: Parece que la cafeína y la teína excitan el detrusor y evitándolos, mejoramos los episodios sobre todo de incontinencia de urgencia, pero no hay tampoco estudios que lo demuestren.
- Estreñimiento: Curiosamente, el estreñimiento

es un factor de riesgo para padecer incontinencia de orina, por lo tanto, disminuir la dificultad en la deposición protege de sufrir escapes urinarios involuntarios. El esfuerzo continuo para realizar la deposición debilitará con el tiempo la musculatura pélvica igualmente.

- En pacientes de avanzada edad o con dificultades en la movilidad con incontinencia debemos facilitar el acceso al WC para evitar accidentes debido a la urgencia que a veces asocian. Pacientes de edad avanzada asocian fracturas de cadera en muchos casos, lo que aumenta mucho la morbilidad en la tercera edad.

2.- El uso Absorbentes no es que sea la mejor solución, pero debe considerarse un elemento de apoyo para evitar el propio estrés que produce el miedo al escape. Su uso de forma transitoria les da seguridad en cierta medida y les ayuda a reanudar sus relaciones sociales y de ocio. El contaje del número de absorbentes que utiliza la paciente a diario y el tipo que utilizan (compresa fina, de noche o salva slip), nos puede informar a nivel diagnóstico de la severidad de la incontinencia.

3.- El manejo conductual de la incontinencia de orina también es importante para que la paciente aprenda a gestionarse. Aconsejar micciones programadas midiendo los intervalos de tiempo entre micción y micción para controlar la frecuencia miccional suele involucrar a la paciente es su proceso y mejora de esta manera la calidad de vida. El miedo al escape les hace crear un reflejo condicionado que les obliga a la micción cada vez más frecuente ante el mínimo estímulo aferente y esta biofeedback positivo es muy perjudicial.

4.- Tratamiento farmacológico: Se han descrito muchos tratamientos tanto para la incontinencia de orina de esfuerzo como para la incontinencia de urgencia, pero no muchos han alcanzado los efectos deseados y otros tienen muchos efectos adversos.

A) Fármacos: Los fármacos que han demostrado real efectividad en equilibrio con los efectos secundarios y que se utilizan más frecuentemente y que son reconocidos por la 6ª ICI book 2017 Incontinence Committee for Pharmacological treatment of urinary incontinence como Nivel de evidencia IA son:

*Incontinencia de urgencia:

√ Anticolinérgicos: (Oxibutinina, Cloruro de trospio, Fesoterodina, Tolterodina o Solifenacina): La contracción del detrusor se activa mediante los receptores colinérgicos

(sobre todo de tipo M2), por lo tanto, bloqueándolos, conseguiremos el control de la hipercontractibilidad vesical. Los efectos adversos son sequedad de boca (por bloqueo de los receptores M2 de las glándulas salivares), estreñimiento y otros menos frecuentes como somnolencia, taquicardia o visión borrosa. Las contraindicaciones son megacolon, glaucoma de ángulo estrecho, miastenia gravis, colitis ulcerosa y relativamente la hernia de hiato.

TABLA 1: RELACION DE FARMACOS ANTICOLINERGICOS DISPONIBLES EN ESPAÑA, CON SU NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN.

	NIVEL DE EVIDENCIA	G° DE RECOMENDACION
ANTIMUSCARINICOS		
Tolterodina	1	A
Trospio	1	A
Solifenacina	1	A
Fesoterodina	1	A
Oxibutinina	1	A

√ Agonistas betaadrenérgicos: La activación de estos receptores produce relajación de la musculatura del detrusor e inhibe las contracciones no inhibidas durante la fase de llenado. La única contraindicación es la hipertensión arterial no controlada. Tiene muy pocos efectos adversos.

√ Tratamiento hormonal tópico: Es necesario comentar que las pacientes menopáusicas con vejiga hiperactiva asociada o no a IUU deben tener pautado algún tratamiento para corregir el síndrome genitourinario (ver punto 8)

*Incontinencia de esfuerzo:

√ Inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (Duloxetina). Favorece el almacenamiento vesical por una relajación del musculo detrusor y por un aumento de la presión uretral a través de la activación del nervio pudendo. Los efectos secundarios más frecuentes son el temblor fino de extremidades y el malestar general. Tiene una efectividad del 60% y a priori, su indicación primaria es por su efecto antidepresivo.

B) Toxina Botulínica (onabutulintoxina): Utilizada para casos complejos de IUU que no responde a fármacos (grado de recomendación C). Se administra por vía cistoscopia mediante visión directa y con técnica multipuntos (se realizan entre 10 y 20 habones intravesicales).

La complicación más frecuente es la necesidad de

auto cateterización o autosondaje de vaciado vesical por exceso de dosis. Los efectos duran 6 meses, por lo tanto, es un efecto reversible. Es una técnica que se hace como cirugía mayor ambulatoria y en la mayoría de las pacientes se puede realizar sin anestesia o como mucho una anestesia en spray o gel de lidocaína aplicado en el meato uretral o intrauretral. No hay contraindicación en repetir la técnica las veces que haga falta. En manos expertas, es bastante eficaz.

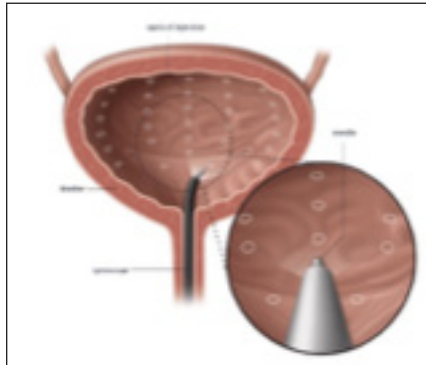


Fig.1: Técnica multipuntos para la aplicación de la toxina botulínica intravesical

5.- Neuromodulación: No se sabe exactamente el mecanismo de acción por el cual la neuromodulación mejora la IUU, pero es una realidad. También mejora la incontinencia fecal.

*Neuromodulación Descendente o Sacra: Se aplica un implante externo (neuromodulador) sobre S3 y de esta manera se inhiben las motoneuronas parasimpáticas espinales a través de las motoneuronas.

La neuromodulación sacra es un procedimiento que se aplica en 2 etapas: una fase de prueba y la implantación definitiva del neuromodulador. El implante definitivo se realiza cuando en la fase inicial se ha observado que este tratamiento permite controlar los síntomas de forma que la paciente esté mejor que antes del implante.

Existe nivel de evidencia 1 que permite afirmar que la neuromodulación sacra es significativamente más eficaz en las pacientes que han tenido una respuesta positiva en la fase de prueba, que cuando el tratamiento se ha aplicado a pacientes con vejiga hiperactiva (VH) con o sin IUU, sin que hayan sido sometidas a la prueba inicial. La curación o mejoría de los síntomas parece que se mantiene hasta más de 5 años (nivel de evidencia 3). Los efectos adversos son poco frecuentes y están sobre todo relacionados con la inserción del neuromodulador.

En el momento actual se acepta que en las pacientes

con IUU sugestiva de VH de origen idiopático, y que no han respondido al tratamiento inicial, el tratamiento con neuromodulación sacra puede ser recomendable (grado de recomendación A).

La indicación de neuromodulación sacra en una mujer con VH puede realizarla un profesional con formación específica en uroginecología. La aplicación de la técnica de neuromodulación, tanto en la fase de prueba, como para la colocación del implante definitivo, requiere un entrenamiento quirúrgico específico, se realiza en el quirófano mediante anestesia local con o sin sedación y solo debe ser realizado en un entorno supraespecializado donde exista un grupo multidisciplinar que conozca bien la técnica y que pueda ofrecer una sistemática de control de la paciente a largo plazo.

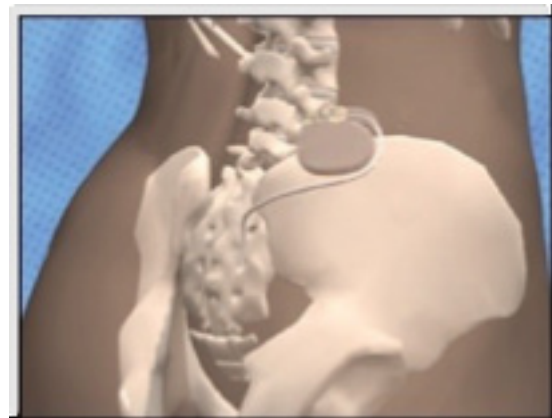


Fig.2: Lugar de aplicación del neuromodulador sacro a través de una incisión cutánea.

*Neuromodulación Ascendente o tibial posterior: Consiste en estimular y neuromodular el nervio tibial posterior, el cual nace de las raíces sacras S2-S4 igual que el nervio pudendo, que es el responsable del mecanismo de la micción. Se realiza mediante la aplicación de dos electrodos en forma de parches conectados a un electroestimulador, uno situado a 5 cm por encima del maléolo interno y otro por debajo del tobillo. A veces el primero se sustituye por una aguja de acupuntura. La corriente eléctrica produciría un reequilibrio entre impulsos excitatorios e inhibitorios que controlan la vejiga. Se suelen dar sesiones de 15- 30 minutos una o dos veces por semana durante unas 12 semanas y la intensidad de estas será determinada por el aguante del paciente, el cual irá subiendo o no la intensidad según sus sensaciones. Lo más práctico es que el propio paciente pueda realizar la técnica a nivel domiciliario y en ese caso las sesiones podrían ser a diario.



Fig.3: Aplicación externa de los electrodos del neuroestimulador del tibial en la cara interna del pie por delante del maléolo

6.- Tratamiento fisioterápico. El aumento del tono y de la masa muscular a nivel del suelo pélvico favorecen un mejor soporte para las estructuras pélvicas ayudando a mantener una posición y movilidad uretral adecuada, por otro lado, una correcta contracción de los músculos del suelo pélvico aumenta la presión intrauretral dificultando la pérdida involuntaria de orina secundaria al aumento de presión intraabdominal. En especial la buena funcionalidad del puborrectal y el pubococcigeo hacen que se establezca la incontinencia de orina

Los criterios de buen pronóstico a priori, para la corrección de la IU a través de la fisioterapia serían: Corto tiempo de evolución de los síntomas, grado leve o moderado de incontinencia, ausencia de cirugía pélvica previa, adecuada capacidad de realizar contracción voluntaria de la musculatura pélvica y sobre todo una buena motivación.

La motivación y la disciplina son fundamentales para el éxito ya que no deja ser un entrenamiento muscular y el cese del ejercicio durante un tiempo moderado echaría abajo todo el trabajo previo.

a) Ejercicio de suelo pélvico

El objetivo es que la paciente se haga consciente de su musculatura pélvica y se le instruya y consiga una contracción efectiva, cosa que no es tan fácil como parece.

El biofeedback mediante la presión de los dedos o mediante perineómetros de presión con pantallas o señales acústicas ayudan mucho a la paciente a localizar la fuerza y a hacer que los ejercicios sean efectivos. La mejoría de la contracción se puede medir mediante la prueba de Oxford.

Los ejercicios son siempre recomendados por su bajo costo y la ausencia de efectos adversos. Tiene una efectividad del 60-90% para la IUE leve-moderada. Tienen evidencia nivel I para IUU con recomendación tipo A si los ejercicios son supervisados por un profesional.

b) Electroestimulación vaginal

Consiste en aplicar una corriente eléctrica, a través de una sonda vaginal, no dolorosa sobre la zona de la musculatura pélvica con el objetivo de producir su contracción y de esa manera enseñar al paciente a hacerlo de forma voluntaria cuando se vea en situaciones de riesgo de escape de orina (deporte de impacto, la tos o el estornudo). La electroestimulación vaginal actúa sobre las fibras rápidas y lentas de los elevadores del ano que son los responsables del control de la incontinencia y también mejora el flujo sanguíneo local.

Se suele asociar a los ejercicios de suelo pélvico, pero no están demostrados con evidencia sus efectos. Dependiendo el objetivo que deseemos modularemos las frecuencias (Hz) que vamos a aplicar y el número de sesiones. Otra opción es el tratamiento domiciliario tras entrenar a la paciente en la técnica.

III.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico de la incontinencia de orina no estaba resuelto hasta de Ulmsten invento la técnica de la cinta suburetral en 1996 y la implemento con muy buenos resultados.

Las técnicas quirúrgicas están indicadas principalmente en pacientes con IUE severa. Aunque en las IUM que se operan, el componente de IUU se corrige en el 50%, la cirugía no está indicada para la IUU como primera línea de tratamiento.

Al igual que con otras patologías, a lo largo de la historia se han descrito multitud de técnicas quirúrgicas para abordar la incontinencia de orina. Desde 2016 se describe la cinta suburetral libre de tensión como la técnica Gold-standard por la Sociedad Europea de Urología lugar que hasta entonces ocupaba la colposuspensión de Burch. Ha muchos Kits de inserción en el mercado, pero básicamente el mecanismo de acción es el mismo.

El mecanismo de acción de todas las técnicas con malla suburetral, consiste en reforzar la zona de tejido conectivo sobre el que subyace la uretra (esta zona es la llamada "hamaca de Delancey") para de esta manera estabilizar la uretra y evitar la hipermovilidad típica (que no siempre ocurre) de la IUE.

Las dos técnicas que más frecuentemente son muy similares y se aplican ambas mediante un sistema de agujas cuya forma o aplicación puede variar según los fabricantes. Las mallas que se utilizan en prácticamente todos los Kits del mercado son de polipropileno, macroporosa, monofilamento y de baja densidad, ya que han demostrado que este tipo de mallas tienen la menor tasa de complicaciones incluidas las erosiones hacia la mucosa.

1.- TVT (transvaginal tape):

Se realiza por vía vaginal y consiste en la aplicación de una malla sintética libre de tensión en la zona suburetral. Se accede mediante una incisión en la vagina a nivel de la zona suburetral y se introduce la cinta de material sintético con unas agujas a través del espacio paravesical y retropúbico de forma bilateral hasta atravesar la fascia de los rectos anteriores del abdomen y salir por la piel que recubre el arco púbico.

La efectividad está entre 85 y 90% según autores. Las complicaciones más graves son perforación vesical, hemorragia, lesión de otros órganos o de grandes vasos y obstrucción urinaria postcirugía. Las complicaciones graves son poco frecuentes, pero si existen, por lo que hay que conocer muy bien la técnica para realizarla y para ello es necesario hacer correctamente la curva de aprendizaje. Las complicaciones más leves son la dehiscencia de cicatriz, la infección de orina o el sangrado leve.

La técnica se puede realizar con sedación o con anestesia locorregional en silla de montar y la paciente suele poder irse de alta en el mismo día (cirugía mayor ambulatoria) tras realizar una micción correcta (no precisa sondaje vesical prolongado tras la cirugía).

La sonda suele retirarse tras finalizar el acto quirúrgico si el cirujano considera que no ha habido ningún problema y que la posibilidad de retención aguda de orina es baja) y tener controlado el dolor postquirúrgico.

Las complicaciones a largo plazo son la vejiga hiperactiva o la erosión o infección de la malla o la dificultad para iniciar la micción en el caso en el que hubiera un patrón obstructivo.



Fig.4: Aplicación de la TVT retropúbica. Obsérvese como la cinta transcurre paralela a la uretra en dirección ascendente hasta la piel y describe una forma de "U". Obtenida Del Atlas de Incontinencia urinaria y de suelo pélvico. Editor: Dr Jesus Moreno Sierra. ISBN-13: 974-84-690-39999-1

2.- TVT-O (transvaginal tape a través del obturador)

Esta técnica igualmente se realiza por vía vaginal y consiste en la aplicación de una malla sintética en la zona suburetral libre de tensión. Se accede, mediante una incisión pequeña a un centímetro por debajo del meato uretral, a la zona suburetral y se introduce la cinta con unas agujas (dependiendo del KIT del que dispongamos) a través de ambos orificios obturadores tras la disección del espacio paravesical hasta atravesar la inserción el abductor corto, largo y gracilis y saliendo a la piel a nivel inguinal a la altura del clítoris (técnica in-out). También hay Kits que hacen el acceso a la suburetra desde la zona inguinal hacia adentro (técnica out-in). Se han hecho estudios comparando los dos accesos y son igualmente efectivos, por eso la recomendación es que cada cirujano haga la técnica con la que esté más familiarizado.

La efectividad de la TVT-O está entre 85 y 90% según autores. Las complicaciones son perforación vesical o uretral (menor frecuencia que con la TVT), hemorragia (menor frecuencia que con TVT) y obstrucción urinaria postcirugía. El dolor inguinal es más frecuente en el caso de la TVTO que con la TVT. Se puede realizar con sedación o con una anestesia locorregional en silla de montar y la paciente suele poder irse de alta en el mismo día (cirugía mayor ambulatoria) siempre y cuando realice una micción correcta, pueda deambular normalmente y tenga controlado el dolor postoperatorio.

Las complicaciones a largo plazo son la vejiga hiperactiva o la erosión de la malla o la dificultad para iniciar la micción. Las mallas que utilizan los Kits de TVTO son del mismo material y de las mismas características que las que se usan en TVT retropúbica.

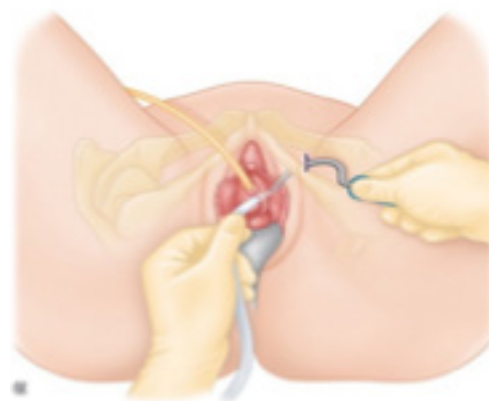


Fig.5 Aplicación de TVT transobturadora con la técnica out-in.

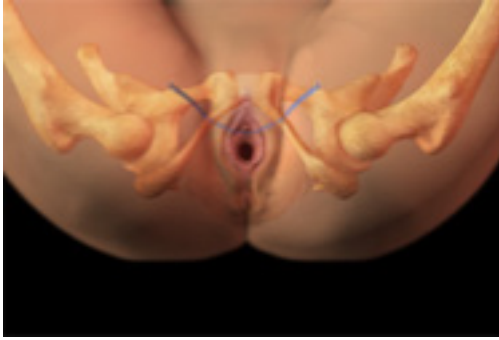


Fig.6 Aplicación de la TVT transobturadora.

Obsérvese como la cinta transcurre a través de los orificios obturadores en dirección a la piel y describe una forma de "V", más aplanada que la Fig 4

Una variante de la TVTO son las "mini sling" o "mallas cortas". Todos los Kits que existen en el mercado nacional tienen la misma indicación que las TVTO, las mallas tienen las mismas características y la técnica consiste en el acceso suburetral in.out pero en este caso la malla quedaría anclada a la fascia obturatriz, de esta forma se evita traspasar la inserción de los músculos aductores y se previene el dolor inguinal postoperatorio que en algunas ocasiones puede ser muy molesto y de hasta 3 o 4 semanas de duración. La efectividad en la literatura demuestra ser muy parecida a la de la TVTO (sobre un 85%). El uso de una u otra técnica se elige en orden de las preferencias y del entrenamiento del cirujano.

IV.- OTROS TRATAMIENTOS POTENCIALMENTE EFICACES PARA LA INCONTINENCIA DE ESFUERZO.

1.- PRP (PLASMA RICO EN PLAQUETAS): Los agentes inyectables tipo bulking producen un soporte mecánico suburetral restaurando la anatomía pélvica y reduciendo la hipermovilidad uretral. Parece que el PRP es un agente superior ya que es autólogo, y por lo tanto la posibilidad de rechazo o reacciones alérgicas es mínima. La PRP activada no es solo biocompatible es también duradera y no migra generalmente. Su potencial capacidad regenerativa puede reparar daños de ligamentos (en este caso los suburetrales) y prolongar la efectividad del tratamiento. Parece que la efectividad es mayor en paciente menores de 40 años (hasta un 75% en 6 meses) por su mayor poder de regeneración, con respecto a las pacientes más mayores (hasta un 50% en 6 meses) según algunos estudios pero aún faltan otros estudios con mayor poder para describir la efectividad y la seguridad exacta, aunque como es una técnica segura se podría recomendar en pacientes seleccionadas y como tratamiento adyuvante.



Fig.6 Puntos de inyección del PRP para el tratamiento de la IUE.

2.- LASER VULVO-VAGINAL. Al principio, todas las investigaciones del laser vulvovaginal iban dirigidas al tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM) por su ya poder regenerativo utilizado y conocido en otras áreas de la medicina, pero de forma incidental, se objetivo que las pacientes que tenían SGUM e incontinencia corregían los dos síntomas. Fue por este motivo que se iniciaron las líneas de investigación del laser vaginal (tanto de CO2 con una longitud de onda de 10600 mm como con el Laser de Erbío con 2964 mm) para la corrección de la incontinencia de orina femenina.

En realidad, no se sabe aún muy bien cuál es el mecanismo por el que el Laser vulvo vaginal mejora la incontinencia. Como es bien sabido, la incontinencia de esfuerzo se produce cuando se lesionan las fascias y los ligamentos que soportan y estabilizan a la uretra y sin embargo el laser vaginal trabaja a una profundidad de unos cientos de micras, por lo tanto, no actúan a nivel ligamentario ni muscular

La inflamación relativa que produce el laser sobre el epitelio inicia un proceso reparativo que conlleva la contracción del colágeno existente, y la neocolagenogénesis a nivel suburetral, que de alguna manera redensifica el tejido conjuntivo suburetral y en muchas pacientes es suficiente como para mejorar los síntomas de incontinencia de esfuerzo y también en muchos casos de urgencia.

El cromóforo (sustancias por los que determinada longitud de onda electromagnética tiene afinidad) tanto del Erbío como del CO2, por sus respectivas longitudes de onda, es el agua por lo que la vagina, que tiene un 90% de agua en su composición, es un órgano diana perfecto para este tipo de procedimiento.

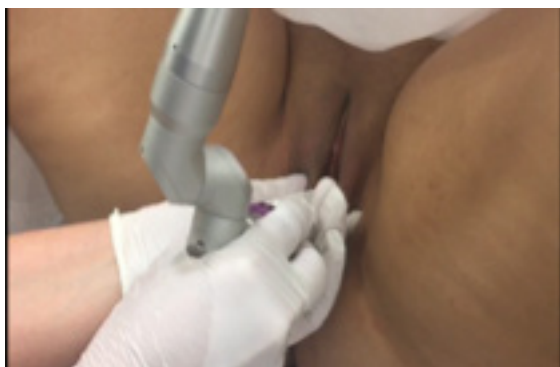
Mediante la aplicación de la luz laser en el interior de la vagina mediante un manipulador (especial según la marca), sobre todo en la cara anterior vaginal se consigue

alcanzar temperaturas a nivel del epitelio del 40 o 60 °C o a veces incluso un poco más consiguiendo de esta manera el efecto metabólico buscado que es la neocolagenogénesis, la neangiogénesis, la estabilización de la elastina, la remodelación de la lámina propia y de la matriz extracelular y a veces incluso se alcanza la desnaturalización de las proteínas tan necesario para conseguir el tensado vaginal. Nunca se deben alcanzar temperaturas a nivel local de 90 o 100 °C porque entonces estaríamos trabajando en modo incisional ablativo y en este tipo de tratamiento no es necesario, ya que los daños serían entonces irreversibles. Muchas veces el tratamiento se completa aplicando externamente la luz láser, sobre el meato, a la altura de los ligamentos pubouretrales y a nivel de todo el introito.



Fig.7 Aplicación del láser intravaginal.

El procedimiento se realiza en el consultorio de forma ambulatoria y dura unos 30 minutos. Se suele aplicar a veces una crema anestésica local unos minutos antes, pero no es un procedimiento doloroso generalmente,



por lo que es tolerado sin anestesia por la mayoría de las pacientes.

Lo más importante es que para realizarlo solo requerimos una revisión ginecológica previa normal más o menos reciente y que la paciente esté totalmente asintomática el día de la consulta (que no tenga leucorrea, ni escozor ni síndrome miccional, etc.).

Los parámetros que se utilizaran de energía, de fluencia y del tiempo del pulso deben consultarse con la marca comercial con la que nosotros trabajemos, pero básicamente se debe respetar la mínima dosis de energía efectiva para minimizar los posibles efectos adversos. En definitiva, es un procedimiento seguro y con altos porcentajes de efectividad, según se ve cada vez de forma más frecuente en la literatura, debido al aumento de la experiencia en este cambio

Las contraindicaciones del Láser vulvovaginal son en general patológicas orgánicas graves como cardiopatías o EPOC grave, embarazo, las hemorragias genitales que no hayan sido estudiadas, pacientes oncológicas activas y en tratamiento con quimioterapia o radioterapia, infecciones sistémicas o genitales activas. Por otro lado, habría que tener precaución con las pacientes en tratamiento con anticoagulantes, con historia de herpes genital (deberíamos dar profilaxis con un antiviral previo al procedimiento) y con las pacientes con historia de melanoma o en tratamiento con fármacos fotosensibles.

Tras el procedimiento se recomienda a la paciente que durante 3 o 4 días se abstenga de tener relaciones sexuales con penetración, que eviten introducir cremas u óvulos u otros objetos en la vagina, que eviten baños de inmersión, el uso de antiinflamatorios y el deporte de impacto y que mantenga la zona externa bien hidratada con algún hidratante vulvar.

- ENROJECIMIENTO O INFLAMACIÓN LOCAL
- ESCOZOR, ARDOR Y PICOR
- DOLOR ABDOMINAL LEVE
- HIDRORREA
- SANGRADO ESCASO
- HORMIGUEO LOCAL
- DISURIA
- VULVODINIA
- En casos muy excepcionales, petequias, quemaduras, úlceras o dolor intenso etc.

Tabla 2. Efectos adversos tras el procedimiento con láser vulvovaginal.

En cuanto a la efectividad, la mayoría de los estudios publicados reflejan alta efectividad y seguridad, pero aún

faltan estudios que demuestren la evidencia científica, aunque en mi opinión, la evidencia basada en la experiencia avalada de profesionales de alto nivel debe ser suficiente como para utilizarlo como opción terapéutica segura para el tratamiento de la incontinencia de orina no quirúrgico en pacientes seleccionadas.

3.- LASER INTRAURETRAL de Erbio. La incontinencia de orina tiene múltiples causas a nivel anatómico pero todas ellas se basan en la falta de soporte suburetral, que unido a un aumento de la presión abdominal puntual, conduce a la apertura del esfínter uretral de forma involuntaria y consecuentemente se produce la pérdida de orina.

Hay pacientes con antecedentes de cirugías pélvicas previas, radioterapia genital, traumatismos etc., que pueden padecer una deficiencia intrínseca del esfínter (DIU) de la uretra que igualmente puede conducir a la incontinencia de orina de esfuerzo. La DIU constituye el 5% de la incontinencia de orina de esfuerzo, se debe en general a una denervación o desvascularización local y es realmente difícil de diagnosticar ya que precisa de sondas de presión especiales y mucha experiencia desde el punto de vista de la urodinámica. La presión del punto de fuga de Valsalva (VLPP) menor de 60 mm de H₂O, es una definición estándar ampliamente aceptada como parámetro para el diagnóstico de DIU.

El Uso del láser Intrauretral conseguiría la regeneración y reparación del colágeno de la submucosa uretral y por lo tanto mejoraría su trofismo consiguiendo mayor presión de cierre.

La técnica precisa el uso de una cánula especial para la entrega de energía intrauretral y se aconseja el uso de profilaxis antibiótica antes del procedimiento. Según los artículos publicados, es una técnica bastante inocua, con pocos efectos secundarios y relativamente efectiva tras dos sesiones de tratamiento separadas de 4 semanas aproximadamente.



Fig.8 Sonda para aplicación del láser intrauretral

Además del uso en el tratamiento del DIU, también hay otras publicaciones

que hablan de los efectos beneficiosos de la Incontinencia de orina secundaria al síndrome genitourinario de la menopausia. La angiogénesis y el aumento del trofismo de la submucosa serían la base del tratamiento.

4.- RADIOFRECUENCIA (RF): La RF a nivel del epitelio de la cara anterior de la vaginal y la zona introital se aplica mediante un manipulador (su forma dependerá del fabricante) y también produce un efecto regenerativo y reparador.

La RF genera ondas eléctricas que cambian la polaridad de los electrones del epitelio a gran velocidad (6 millones de ciclos por segundo), esto produce una corriente alterna con ondas de alta frecuencia que a su vez crean un campo magnético y mediante la fricción de los propios iones por el cambio rápido de dirección se produce una fuente de calor que estimula el tejido. Se genera entonces una energía difusa que busca el calentamiento volumétrico. Debido a este efecto calor, se le otorga a la RF la misma capacidad que al láser de reparar el colágeno, redensificar la lámina propia y de producir la neangiogénesis, así que debería tener las mismas propiedades que el láser de corregir de alguna manera la incontinencia de orina. Si que es verdad que, aunque no existe evidencia científica de ninguna de las dos técnicas, parece que hay muchos menos artículos publicados al respecto de la efectividad de la RF y por lo tanto deberemos utilizarla en estas indicaciones con más precaución.

La RF puede ser monopolar (un solo emisor) o

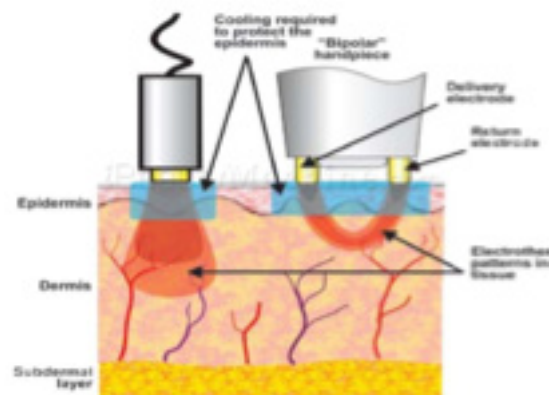


Fig.9 Modos de actuación de la RF monopolar y bipolar.

bipolar (2 emisores). o tripolar (3 emisores) o tetrapolar (4 emisores). La RF monopolar es la que alcanza mayor profundidad y consigue un calentamiento más rápido. Como se produce calentamiento de las capas superficiales también, la mayoría de los equipos poseen algún sistema de enfriamiento o de refrigerado de la superficie y si no lo lleva hay que estar más pendiente.

Los efectos adversos igualmente duran unos 3 o 4 días y son parecidos a los del efecto laser y las contraindicaciones son más o menos las mismas.

5.- HILOS TENSORES VAGINALES: Actualmente se están desarrollando procedimientos mínimamente invasivos que solo precisen anestesia local, para corregir la incontinencia de orina de esfuerzo. La composición de los hilos es poliaprolactona, polipropileno o polidioxanona.

La técnica consiste en aplicar por vía vaginal los hilos a modo de rejilla en la zona suburetral y parauretral con la intención de estabilizar la uretra, evitar la hipermovilidad y de esta manera evitar la incontinencia.

A veces la aplicación de los hilos se asocia a otras técnicas regenerativas como el plasma rico en plaqueta, cosa que fomenta la regeneración del colágeno y la angiogénesis mas rápidamente y favorece el efecto lifting de los hilos.

Son técnicas de reciente desarrollo pero que tienen unos resultados prometedores y abren en este sentido una línea de investigación muy interesante

6.-AGENTES INYECTABLES NO AUTOLOGOS.

La técnica se realiza de forma intrauretral dirigida mediante un cistoscopio corto de fácil utilización y consiste en el depósito de un agente de relleno sintético en la submucosa de la uretra. El material de relleno está compuesto en un 2.5% de poliacrilamida y un 97.5% de agua. Se utiliza anestesia local en gel y se puede hacer de forma ambulatoria.

Esta técnica se realiza igualmente en pacientes seleccionada, suelen ser pacientes de avanzada edad con pluripatología que contraindican una cirugía o pacientes más jóvenes que quieren posponer la cirugía o como rescate en pacientes que no han corregido totalmente la incontinencia tras una técnica quirúrgica. También otros autores la indican cuando falla la cirugía mediante cinta suburetral y en la incontinencia de urgencia con bastantes buenos resultados también.

Los resultados objetivos no suelen superar el 66 % de curación, pero por lo visto subjetivamente es una técnica realmente efectiva. Es una técnica con un perfil de seguridad muy buenos. Los efectos colaterales que se pueden producir son la retención urinaria (en raras excepciones), la infección de orina por la manipulación y/o la hematuria por el punto de la infiltración.

Existen bastantes artículos sobre el Bulkamid@ (es el agente de relleno mas utilizado) con resultados prometedores y de bastante duración. En general se concluye que es una técnica segura, con pocos efectos adversos.



Fig.9 Aplicación a nivel submucoso de la uretra del agente de relleno

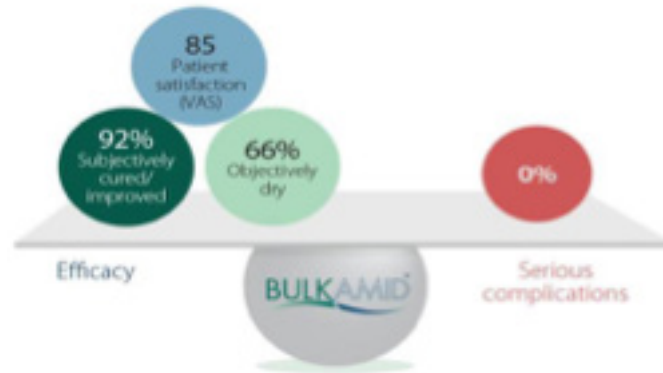


Fig.10 Efectividad de los agentes de relleno intrauretral.

7.- UROBIOMA

Estudios recientes han demostrado la presencia de una microbiota urinaria única (conocida como urobioma) aplicando técnicas moleculares que previamente no podría analizarse con las técnicas convencionales de cultivo. Esto choca con el concepto clásico de que la orina era estéril.

Según los últimos estudios, un desequilibrio en la microbiota urinaria puede ser clave en la patogénesis de algunos casos incontinencia de orina (de urgencia principalmente, pero también de esfuerzo) y de la baja respuesta o resistencia a anticolinérgicos o a la inyección

intradetrusor de toxina botulínica.

Por otro lado, un dato interesante ha sido el hallazgo de que un urobioma alterado se correlaciona positivamente con niveles más altos de depresión y ansiedad. Esto sugiere que la microbiota urinaria puede tener el mismo potencial que la microbiota intestinal para comunicarse con el cerebro (eje intestino-cerebro), lo que provoca una notable sensibilización central, algo que podría tener mucho potencial de estudio en el caso de la incontinencia de urgencia.

Son líneas de investigación muy esperanzadoras que aun necesitan más evidencia, pero ya hay muchos autores trabajando en ello.

8.- Tratamiento hormonal vaginal.

Las pacientes menopáusicas con vejiga hiperactiva asociada o no a IUU deben tener pautado algún tratamiento tipo estrógenos locales o prasterona para corregir el síndrome genitourinario, ya que la atrofia de la mucosa puede producir por sí misma una estimulación directa en las vías aferentes y causar estos síntomas. Es recomendable el tratamiento adyuvante con terapia hormonal local (grado de recomendación C)

BIBLIOGRAFÍA

- Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary Incontinence in Women: A Review. *JAMA*. 2017 Oct 24;318(16):1592-1604
- Humburg J. Die Urininkontinenz der Frau: Einführung in die Diagnostik und Therapie [Female urinary incontinence: diagnosis and treatment]. *Ther Umsch*. 2019;73(9):535-540. German. doi: 10.1024/0040-5930/a001038. PMID: 31113313.
- Uren AD, Cotterill N, Pardoe M, Abrams P. The International Consultation on Incontinence Questionnaires (ICIQ): An update on status and direction. *Neurourol Urodyn*. 2020 Jun 22
- Balk EM, Rofeberg VN, Adam GP, Kimmel HJ, Trikalinos TA, Jeppson PC. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatments for Urinary Incontinence in Women: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Clinical Outcomes. *Ann Intern Med*. 2019 Apr 2;170(7):465-479. doi: 10.7326/M18-3227. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30884526.
- Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Aluko P, Ogah JA. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 31
- Wang Y, Wang C, Song F, Zhou Y, Wang Y. Safety and efficacy of vaginal laser therapy for stress urinary incontinence: a meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Mar;10(3):2736-2746. doi: 10.21037/apm-20-1440. Epub 2021 Jan 26.
- Franić D, Fistončić I. Laser Therapy in the Treatment of Female Urinary Incontinence and Genitourinary Syndrome of Menopause: An Update. *Biomed Res Int*. 2019 Jun 4
- Ratz C. Vaginale Lasertherapie bei Harninkontinenz und urogenitalem Syndrom der Menopause : Eine Übersicht [Vaginal laser therapy for urinary incontinence and genitourinary syndrome of menopause : A review]. *Urologe A*. 2019 Mar;58(3):284-290.
- Shobeiri SA, Kerkhof MH, Minassian VA, Bazi T; IUGA Research and Development Committee. IUGA committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity. *Int Urogynecol J*. 2019 Mar;30(3):371-376.
- Palacios S, Ramirez M. Efficacy of the use of fractional CO2RE intima laser treatment in stress and mixed urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Jan;244:95-100. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.048. Epub 2019 Nov 12. PMID: 31778906.
- Gaspar A, Brandi H. Non-ablative erbium YAG laser for the treatment of type III stress urinary incontinence (intrinsic sphincter deficiency). *Lasers Med Sci*. 2017 Apr;32(3):685-691. doi: 10.1007/s10103-017-2170-5. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28210823.
- Lalji S, Lozanova P. Evaluation of the safety and efficacy of a monopolar nonablative radiofrequency device for the improvement of vulvo-vaginal laxity and urinary incontinence. *J Cosmet Dermatol*. 2017 Jun;16(2):230-234. doi: 10.1111/jocd.12348. Epub 2017 May 29. PMID: 28556393.
- Brosche T, Kuhn A, Lobodasch K, Sokol ER. Seven-year efficacy and safety outcomes of Bulkamid for the treatment of stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2021 Jan;40(1):502-508. doi: 10.1002/nau.24589. Epub 2021 Jan 7.
- Zivanovic I, Rautenberg O, Lobodasch K, von Bünau G, Walser C, Viereck V. Urethral bulking for recurrent stress urinary incontinence after midurethral sling failure. *Neurourol Urodyn*. 2017 Mar;36(3):722-726. doi: 10.1002/nau.23007. Epub 2016 Mar 31.
- Shin JJ, Park TJ, Kim BY, Kim CM, Suh DH, Lee SJ, Moon HR, Ryu HJ. Comparative effects of various absorbable threads in a rat model. *J Cosmet Laser Ther*. 2019;21(3):158-162. doi: 10.1080/14764172.2018.1493511. Epub 2018 Jul 6. PMID: 29979893.

16. Yashini Govender, Iwona Gabriel, Vatche Minassian, Raina Fichorova The Current Evidence on the Association Between the Urinary Microbiome and Urinary Incontinence in Women *Front Cell Infect Microbiol* 2019 May 1;9:133. doi: 10.3389/fcimb.2019.00133. eCollection 2019.
17. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, et al. The urinary tract microbiome in health and disease. *Eur Urol Focus*. 2018; 4: 128-38.
18. Pearce MM, Hilt EE, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Thomas-White K, Fok C, et al. The female urinary microbiome: a comparison of women with and without urgency urinary incontinence. *MBio*. 2014; 5: e01283-14.
19. Thomas-White KJ, Hilt EE, Fok C, Pearce MM, Mueller ER, Kliethermes S, et al. Incontinence medication response relates to the female urinary microbiota. *Int Urogynecol J*. 2016; 27: 723-33.



¿Conoce las *ventajas* del Seguro de Automóvil de A.M.A.?



Ventajas en nuestros talleres preferentes

Recogida y entrega gratuita, limpieza exterior, prioridad en la reparación, 50% dto. sobre el precio de la franquicia, vehículo de cortesía según disponibilidad...



Reparación y sustitución de lunas

En nuestra red de talleres colaboradores de lunas a través del 912 74 86 95 o del click to call de nuestra página web.



Servicios gratuitos de ITV y Gestoría

Inspección audiovisual y manual previa, gestión de cita con la ITV y servicio de chófer para pasar la inspección. Servicio gratuito e ilimitado de trámites administrativos relativos a la documentación del conductor principal.

Tasas e impuestos oficiales no incluidos.



Servicio Manitas Auto

Pequeñas operaciones en el vehículo asegurado y en las que no sea necesario acudir al taller, como sustitución de consumibles, configuración de dispositivos electrónicos, instalación de accesorios, etc.

1 servicio de hasta 2 horas gratis al año.



Y ahora le ofrecemos asesoramiento personalizado para planificar la forma de pago de su seguro.

A.M.A. MADRID Vía de los Poblados, 3. Edificio nº 4-A Tel. 913 43 47 00 madrid@amaseguros.com
A.M.A. MADRID (Hilarión) Hilarión Eslava, 50 Tel. 910 50 57 01 hilarion@amaseguros.com
A.M.A. MADRID (Leganés) Avda. Doctor Martín-Vegué Jaudanes, 16 Tel. 911 75 03 33 leganes@amaseguros.com
A.M.A. MADRID (Villanueva) Villanueva, 24 Tel. 914 31 06 43 villanueva@amaseguros.com

LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

www.amaseguros.com 900 82 20 82 / 913 43 47 00

Síguenos en



y en nuestra APP



Información de Medicamentos

Tratamiento con ovulos para la restauración del trofismo vaginal

Treatment ovules for the restoration of vaginal trophism

Huertas Fernández MA

*Jefe Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario de Getafe*

La vagina sufre múltiples agresiones a lo largo de la vida de la mujer que se incrementan en la edad fértil donde son más frecuentes las alteraciones del trofismo por las infecciones, el parto y las relaciones sexuales. Estas alteraciones llegan a su máxima intensidad en la peri y menopausia donde además de ser más frecuentes las cirugías ginecológicas del suelo pélvico, aparecen unos signos y síntomas por déficit estrogénico que conduce al llamado “síndrome genitourinario de la menopausia”, que afecta a los genitales externos, tejidos del suelo pélvico, vagina, uretra y vejiga, agravándose con disfunciones sexuales.

Con el fin de mejorar la calidad de vida y funcionalidad sexual de las pacientes peri y postmenopausicas tenemos en el mercado una gran cantidad de tratamientos locales que favorecen la lubricación local. El objetivo de INTIMAL no es solo mejorar la lubricación sino REPARAR Y RESTAURAR la elasticidad, mejorar la vascularización y el trofismo vaginal haciendo que desaparezca la fragilidad epitelial, lo que va a conducir a mejorar la funcionalidad y quitar la sintomatología debida a los procesos inflamatorios asociados.

CORRESPONDENCIA:

Miguel Ángel Huertas Fernández
Jefe Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario de Getafe

Hay que tener en cuenta que existe un número importante de pacientes que sin presentar un déficit estrogénico presentan sintomatología intensa por alteraciones en el epitelio vaginal. Hay múltiples situaciones que conducen a estas alteraciones como el uso de productos intravaginales que alteran y destruyen la capa protectora formada por la flora vaginal, la toma de contraceptivos hormonales que alteran los niveles de estrógenos y progesterona, la lactancia se reduce la presencia de glucógeno en el epitelio vaginal haciéndola más susceptible a patógenos y la toma de antibióticos que provoca la destrucción de la flora natural desequilibrando la integridad del epitelio.

Encontramos en la clínica diaria a pacientes que han sufrido vulvovaginitis, cirugías del suelo pélvico, tratamientos por patología cervical, pacientes oncológicas tras radio-quimioterapia y pacientes púerperas que tras el parto necesitan recuperar la lubricación y el trofismo perdido. Vemos, por tanto, que las indicaciones para mejorar la sintomatología que produce la falta de elasticidad y lubricación vulvo-vaginal es mucho más amplia que el síndrome genito-urinario de la menopausia, y donde los tratamientos hormonales, tanto locales como sistémicos, pueden no estar indicados, no tolerados e incluso contraindicados. En estas situaciones necesitamos un tratamiento local con un efecto distinto a la simple lubricación que realice de forma sinérgica tres acciones: 1.- Que restaure el trofismo vaginal y la función normal de la mucosa vaginal. 2.- Que tenga una acción de defensa frente a microorganismos patógenos y 3.- Que presente un alivio prolongado de los síntomas (dolor, sequedad, escozor, prurito..).

Hemos comprobado que los óvulos INTIMAL, actuando a nivel local, cumplen con creces estos tres objetivos, presentando una composición novedosa en cuanto a la dosificación y al efecto potenciador de sus componentes.

Se trata de un ovulo que tiene, como sus principales componentes, la mayor dosificación de ácido hialurónico que existe en el mercado (14 mg) asociado con vitamina E (8 mg).

El ácido hialurónico es un mucopolisacárido natural de alta viscosidad que se caracteriza por ser el componente principal de las membranas celulares. Sabemos que participa activamente en la regulación de la división celular, la migración, la diferenciación y la regeneración de tejidos.

Su característica principal es la gran hidratación que genera en los tejidos debido a su capacidad para retener un gran número de moléculas de agua (hasta 1000 veces su peso), contribuyendo a la revitalización de las zonas dañadas y favoreciendo la reparación fisiológica de la mucosa vaginal facilitando la producción de colágeno. Debido a su estructura reticular y su aumento de peso molecular crea una barrera eficaz contra patógenos.

Este nuevo ovulo presenta la mayor dosificación existente en el mercado (14 mg de hialurónico), con una eficacia igual a 70 mcg de estradiol sin sus efectos secundarios. Origoni y col (Milan. 2016) realizó un estudio prospectivo observacional con 46 mujeres postmenopáusicas. El protocolo de tratamiento consistió en la administración de una preparación líquida a base de ácido hialurónico para uso vaginal (Justgin®, Just Pharma, Roma, Italia) tres veces por semana, un total de 8 semanas. Los resultados fueron medidos por cuestionarios de síntomas al inicio y un mes después del finalizar del estudio. Demostrando la eficacia tanto en términos objetivos como la mejora subjetiva de la Atrofia epitelial, restablecimiento del pH vaginal, curación rápida a través de la regeneración epitelial, restauración de la elasticidad vaginal y lubricación.

La importancia del ovulo Intimal radica en su alta dosificación de ácido hialurónico ejerciendo una acción similar a los estrógenos locales sin sus posibles efectos secundarios. El estudio de Chen y col. prueba la no inferioridad general de gel vaginal de ácido hialurónico en comparación con el estriol vaginal en crema aplicado en mujeres con sequedad vaginal. En este trabajo llega a la conclusión el ácido hialurónico no tiene efectos adversos y se puede utilizar como alternativa en mujeres con sintomatología de sequedad vaginal. Esta estrategia de tratamiento esta por lo tanto de acuerdo con las recomendaciones NAMS actualizadas. Se trata de un estudio en 144 mujeres postmenopáusicas, multicentrico, randomizado y

controlado con dos grupos paralelos a las que se aplicó gel de ácido hialurónico o estriol en crema vaginal (Ovestinon) cada 3 días con un total de 10 aplicaciones. En los resultados el % de mejoría de la sequedad vaginal era del 84% para el grupo al que se administró ácido hialurónico y del 89% para el grupo de tratamiento con estriol. También se valoraron parámetros de seguridad como el pH vaginal y grosor endometrial (no encontrándose diferencias entre ambos grupos).

A las ventajas de la alta dosificación del ácido hialurónico que tiene INTIMAL hay que añadir que presenta **8mg de vitamina E**, que actúa de forma sinérgica por sus propiedades hidratantes y su efecto antioxidante que protege el epitelio de radicales libres y mantiene la integridad del sistema inmunológico

La administración conjunta provoca en el epitelio vaginal aumento de la perfusión y mejora el recambio de la matriz celular.

Aunque la combinación de ácido hialurónico y vitamina E son suficientes para mejorar el trofismo vaginal, el ovulo lleva en su composición otras moléculas que potencian su eficacia:

- 40 mg de **extracto de caléndula officanilis**, este compuesto mejora los procesos de cicatrización y controla el flujo vaginal ejerciendo un efecto anti-inflamatorio en mucosas.
- 20 mg de **camelia sinensis**. Se ha comprobado que el extracto de esta planta tiene un efecto inhibidor in vitro de la enzima dihidrofolato reductasa de la *Candida albicans* y un efecto sinérgico con compuestos antifúngicos como el azol y la terbinafina en la inhibición de la biosíntesis de ergosterol en *C. albicans*.

Este efecto es muy importante porque, como sabemos, la *Cándida albicans* puede estar presente en la mucosa vaginal como saprofito y solo cuando se alteran las condiciones locales es capaz de actuar como un patógeno. Sabemos que entre sus factores de virulencia se incluyen las adhesinas, la conversión morfogenética del microorganismo de la fase levaduriforme a la fase filamentosa, la secreción de enzimas como proteasas y fosfolipasas y la inmunomodulación de los mecanismos de defensa del huésped. Situación, esta última, que se encuentra comprometida cuando hay alteraciones del trofismo vaginal. De aquí la importancia de contar con un preparado que va a limitar las posibles infecciones micóticas.

- Este efecto de defensa bactericida-antimicrobiana viene potenciado en la composición del ovulo con los 20 mg de **Extracto de tomillo** que aporta aceites esenciales ricos en timol y ácido ursólico. El timol es un terpeno que se caracteriza por su poder

desinfectante y fungicida. El ácido ursólico también inhibe el crecimiento de *Microsporium lensum* y *Candida albicans* a 250 µg/ml.

- Por último, en la composición de INTIMAL, encontramos **20 mg de tintura de hamamelis** que aporta los taninos y los flavonoides responsables de la potente acción venotónica del hamamelis. Se ha demostrado que aumenta la elasticidad de las venas y la resistencia de los capilares. Esta gran riqueza en taninos explica su uso principal como hemostático, antihemorrágico y cicatrizante, produciendo una cierta disminución de la permeabilidad de los vasos sanguíneos. Esta acción es muy importante cuando queremos mejorar la fragilidad capilar que se produce en las situaciones donde existe atrofia o procesos inflamatorios locales.

Eficacia

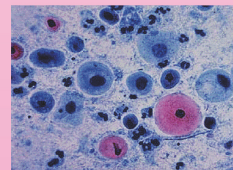
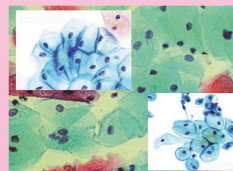
PERI Y POSTMENOPAUSIA: El 50% de las mujeres en los dos primeros años de la menopausia sufre de Atrofia Vaginal, influyendo tanto en su funcionalidad sexual como en su calidad de vida. Mejora en un 80% los síntomas del **SÍNDROME UROGENITAL** que comienza en la perimenopausia.

POSPARTO: Situaciones de mayor incidencia de disminución de lubricación y fragilidad vaginal como es después del parto, durante la lactancia.

REPARACIÓN DEL EPITELIO VAGINAL TRAS VULVOVAGINITIS, CIRUGÍAS O TRATAMIENTOS ABRASIVOS: Tras infecciones vaginales (el 75% de las mujeres sufrirán una vulvovaginitis a lo largo de su vida), importante para reparación y lubricación de la mucosa vaginal tras agresiones quirúrgicas (cirugía del suelo pélvico) y tratamientos con láser vulvo-vaginal.

Mecanismo de acción

EL **ÁCIDO HIALURÓNICO** con la mayor dosificación existente en el mercado (14 mg de hialurónico) y con una eficacia igual a 70 mcg de estradiol sin sus efectos secundarios, aumenta la hidratación tisular debido a su capacidad para retener grandes cantidades de moléculas de agua. Contribuye a la revitalización de áreas dañadas que favorecen el tropismo de la mucosa vaginal. Su estructura reticular y su mayor peso molecular crean una barrera efectiva contra microorganismos patógenos. Se añade 8 mg de **VITAMINA E** con sus fuertes propiedades antiinflamatorias y efectos antioxidantes que protege sobre radicales libres y mantiene el sistema inmunológico. Los 20 mg de **ECGC DE CAMELIA SINENSIS** y de **EXTRACTO DE TOMILLO** presentan una protección frente a microorganismos por su efecto inhibitor de la enzima DHFR de *Candida albicans*, acción sinérgica con compuestos antifúngicos (azol y terbinafina) y con acción bactericida-antimicrobiana, aumentando la susceptibilidad a los antibióticos de bacterias resistentes. LA **TINTURA DE HEMAMELIS** favorece el alivio prolongado de los síntomas (ardor, sequedad, escozor y prurito).



Las sociedades científicas españolas e internacionales que se dedican al estudio de la menopausia recomiendan como primera línea de tratamiento para mujeres con vulvo-vaginitis atrófica el uso de lubricantes no hormonales con las relaciones sexuales y, si necesitan un tratamiento regular, el uso de humectantes vaginales de acción prolongada. Nos encontramos con un óvulo que mejora con creces la acción de los humectantes locales

Aunque se recomienda la terapia de estrógenos, ya sea vaginal o sistémico a dosis bajas para mujeres con síntomas de moderado a severo y para aquellas con molestias más leve que no responden lubricantes y humectantes, debemos tener en cuenta que hay un grupo de mujeres que no pueden o no quieren la terapia estrogénica.

Todas las guías nos dicen que las mujeres con antecedentes de cáncer de mama o endometrio, necesitan una valoración individualizada y el tratamiento de las alteraciones tróficas depende no solo de la preferencia de la mujer, sino de la comprensión de los riesgos potenciales y de la valoración de un ginecólogo u oncólogo. La terapia con estrógenos conlleva un riesgo de tromboembolismo venoso, aún sabiendo que a dosis bajas y por vía vaginal este riesgo es muy bajo, este existe. Y aunque no se ha informado sobre un aumento en el riesgo con la terapia de estrógenos vaginales en los ensayos clínicos publicados, faltan datos en mujeres de alto riesgo.

Con INTIMAL tenemos un preparado con una acción similar a la estrogenoterapia local con indicación en este grupo de pacientes sin sus efectos potencialmente nocivos. Pero además su indicación es mucho más amplia, abarcando una mejoría real no solo de la sintomatología debida a la atrofia, sino que tiene un claro efecto restaurador del epitelio vaginal lesionado tras cirugías, traumatismos, radio-quimioterapia, vulvovaginitis y en el puerperio.

En resumen, no se trata de un lubricante más, sino de un producto que con su capacidad de **RESTAURACIÓN DEL TROFISMO Y FUNCIÓN NORMAL DE LA MUCOSA VAGINAL, DEFENSA FRENTE A MICROORGANISMOS POR SU EFECTO BACTERICIDA-ANTIMICROBIANO**

Composición

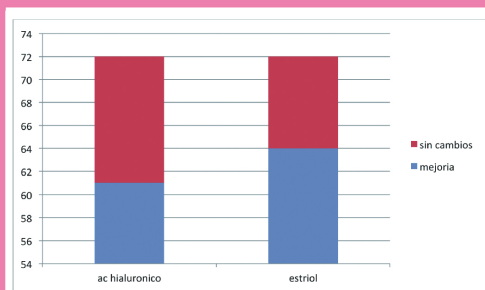
Componentes	mg	g
Ácido hialurónico	14	0,014
Vitamina E	8	0,008
EGCG da Camelia sinensis		
Tintura de tomillo		
Tintura di Amamelide		
Estracto de caléndula		
o.e.limone		
Ácido 18 beta glicirretico		
Triglicérido		
Ácido láctico		

Indicaciones

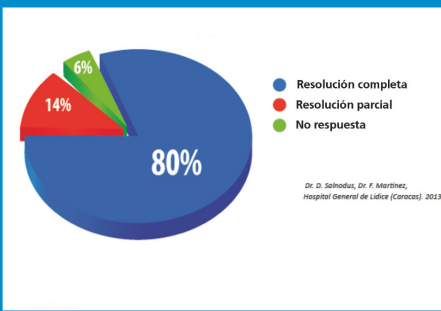
- Tratamiento adyuvante para recuperación del trofismo vaginal en Vulvovaginitis y cervicitis infecciosas o inflamatorias
- Tratamiento de atrofia vaginal en el síndrome urogenital
- Cervicitis atrófica y erosiones cervicales
- Recuperación de la lubricación y trofismo vaginal tras cirugía vulvovaginal, tratamientos abrasivos (láser) y postparto

Alta dosificación de Ácido hialurónico y Vitamina E

Tanto el gel vaginal de ácido hialurónico como la crema de estriol pueden mejorar significativamente los síntomas clínicos de sequedad vaginal en mujeres posmenopáusicas, con una tasa de mejoría de 84,44% y 89,42%, respectivamente, después de 10 aplicaciones, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (7)



Resolución de sintomatología en 40 pacientes afectas de CA. de mama con vulvovaginitis atrófica causada por Tamoxifeno



y ALIVIO PROLONGADO DE LOS SINTOMAS mejora el abanico de posibilidades terapéuticas de las que disponemos para tratar a nuestras pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Origoni M, Cimmino C, Carminati G, Iachini E, Stefani C, Girardelli S, Salvatore S, Candiani Postmenopausal vulvovaginal atrophy (VVA) is positively improved by topical hyaluronic acid application. A prospective, observational study. *M.Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Oct;20(20):4190-4195.
2. Serati M, Bogani G, Di Dedda MC, Braghiroli A, Uccella S, Cromi A, Ghezzi F A comparison between vaginal estrogen and vaginal hyaluronic acid for the treatment of dyspareunia in women using hormonal contraceptive. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Aug;191:48-50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.05.026. Epub 2015 Jun 3.
3. Tersigni C, Di Simone N, Tempestilli E, Cianfrini F, Russo R, Moruzzi MC, Amar ID, Fiorelli A, Scambia G, Villa P Non-hormonal treatment of vulvo-vaginal atrophy-related symptoms in post-menopausal women. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(8):835-8. doi:10.3109/01443615.2015.1014326. Epub 2015 May 13.
4. Liu SB, Liu SL, Gan XL, Zhou Q, Hu LN The effects of hyaluronic acid vaginal gel on the vaginal epithelium of ovariectomized rats. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Mar;31(3):208-13. doi: 10.3109/09513590.2014.975689. Epub 2014 Nov 4.
5. Le Donne M, Caruso C, Mancuso A, Costa G, Iemmo R, Pizzimenti G, Cavallari V. The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Jun;283(6):1319-23. doi: 10.1007/s00404-010-1545-7. Epub 2010 Jun 25.
6. Jokar A1, Davari T2, Asadi N3, Ahmadi F4, Foruhari S1. Int J Community Based Nurs Midwifery. Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. 2016 Jan;4(1):69-78.
7. Chen J1, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med*. 2013 Jun;10(6):1575-84. doi: 10.1111/jsm.12125. Epub 2013 Apr 9.
8. Costantino D, Guaraldi C Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2008 Nov-Dec;12(6):411-6.
9. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014; 21:1063.
10. KavithaPalaniappanRichard A.HolleyUse of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria I *International Journal of Food Microbiology* Volume 140, Issues 2-3, 15 June 2010, Pages 164-168



30 de
septiembre de
2022

III Jornadas en Salud Postreproductiva de la Mujer

Directora:
Dra. Carmen Pingarrón



**Universidad
Europea** MADRID

Hospital
quirónsalud
San José

Hotel Rafael Atocha • **Madrid**

Información de Medicamentos

Papel del ferrimanitol ovoalbúmina en el manejo del déficit de hierro en la consulta de ginecología y obstetricia

Role of ferrimannitol ovalbumin in the management of iron deficiency in the gynecology and obstetrics clinic

Palacios S, Lilue M, Ramirez M, Galvis T

Instituto Palacios de Salud y Medicina de la mujer. Madrid España

RESUMEN

Objetivos: Actualizar el manejo de la deficiencia de hierro en ginecología y obstetricia

Metodología: Se realizó una búsqueda e identificación de artículos publicados en español o inglés hasta Diciembre del 2021 en Biblioteca Cochrane, OMS, Pubmed, Guías del National Institute for Health y Clinical Excellence (NICE). Las palabras de búsqueda en Ciencias de la Salud (DECS o MeSH) fueron: anemia, deficiencia de hierro, férrico, ferroso, ferrimanitol ovoalbúmina

Resultados: Dependiendo de la severidad y de la causa de la anemia, se deberá valorar el tratamiento apropiado para cada paciente. La vía oral es la de preferencia para los casos no graves. Para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro, las guías actuales recomiendan la dosis de 60 a 120 mg de hierro elemental por día durante

un período mínimo de 3 meses en adolescentes y adultos, incluidas las mujeres embarazadas. En España existen diversas presentaciones de sales de hierro oral: en forma de carbonato, fumarato, succinato, sulfato y complejos férricos como el ferrimanitol ovoalbúmina.

Conclusiones: Las ventajas del ferrimanitol ovoalbúmina es su perfil favorable de efectos secundarios en comparación con las sales de hierro, como consecuencia de la liberación lenta; por otra parte pueden ser tomados con las comidas, mejorando el cumplimiento.

Palabras clave: Deficiencia de hierro; anemia; mujer embarazada; ferrimanitol ovoalbúmina.

INTRODUCCIÓN

La anemia por deficiencia de hierro (ADH) es la condición en la que hay anemia debido a la falta de hierro. La ADH se desarrolla cuando el hierro disponible es insuficiente para mantener la producción normal de glóbulos rojos y es el tipo más común de anemia [1].

Las causas comunes de la deficiencia de hierro incluyen la ingesta inadecuada de hierro en la dieta, la utilización inadecuada de hierro durante las enfermedades crónicas e inflamatorias, la absorción deficiente de hierro o la pérdida excesiva de hierro. En la gran mayoría de los casos, la causa de la anemia por deficiencia de hierro resulta en una anemia que es evitable y reversible al au-

CORRESPONDENCIA:

Santiago Palacios

Director del instituto Palacios de salud y medicina de la mujer

mentar la suplementación con hierro o reducir la pérdida de hierro (2).

El hierro es esencial para el transporte de oxígeno y el crecimiento y supervivencia celular. El cuerpo humano adulto típico contiene un promedio de 3,5 g de hierro (aproximadamente 4 g para los hombres y 3 g para las mujeres). La mayor parte del hierro del organismo se utiliza en la hemoglobina (2,1 g). Una pequeña cantidad se dedica a la síntesis de proteínas celulares (mioglobina, citocromos) o circula por el plasma unido a la transferrina [3]. La homeostasis del hierro está estrechamente regulada mediante la absorción intestinal y el reciclaje del hierro ya presente en el cuerpo. Este elemento tiene la particularidad de que una vez absorbido, no existe ningún mecanismo fisiológico para su excreción del organismo. Los hombres solo pierden 1 mg de hierro por día y las mujeres que menstrúan 2 mg (a través de la sangre y la pérdida de células epiteliales de las mucosas). Para mantener un suministro adecuado de hierro para la síntesis de hemo, se reciclan 20 mg de hierro al día, pasando de los glóbulos rojos senescentes que se eliminan de la circulación a nuevas células en la médula ósea [4]. Los macrófagos cargan el hierro de las células más viejas en la transferrina para que llegue a la médula ósea.

La dieta proporciona 10 a 20 mg diarios de hierro requerido, como hemo (principalmente en carnes rojas) y no hemo (carnes blancas, verduras y cereales). Los adultos sanos absorben aproximadamente del 10 al 15% de este hierro en su dieta, pero la absorción está influenciada por las reservas de hierro del cuerpo, el tipo de hierro en la dieta (hemo y no hemo) y otros factores dietéticos que pueden aumentar o reducir la absorción. El cuerpo absorbe el hierro hemo de manera muy eficiente, mientras que sólo del 1 al 7% del hierro no hemo se absorbe [5]. Debido a que el hierro no hemo está presente principalmente como hierro férrico en los alimentos, debe reducirse a la forma ferrosa y divalente (Fe^{2+}) antes de que lo absorban los enterocitos intestinales [6]. Se necesitan alrededor de 1-2 mg / día de dieta adicional para equilibrar las pérdidas en la orina, el sudor y las heces.

En general, se considera que un embarazo único normal llevado a término requiere una transferencia de 500 a 800 mg de hierro materno. Se estima que la demanda de hierro absorbido aumenta de 0,8 mg / día al comienzo del embarazo a 7,5 mg / día al final del embarazo, con un requerimiento promedio durante todo el curso del embarazo de 4,4 mg / día [7].

La hormona hepcidina regula la homeostasis del hierro (8). Cuando el cuerpo tiene un exceso de hierro circulan-

te (incremento del estrés oxidativo) se segrega hepcidina, una proteína hepática que interfiere en la absorción de hierro intraluminal al bloquear la transferrina de metales diméricos tipo 1. Además, inhibe la liberación de hierro de la célula mediante el bloqueo de ferroportina (9).

El hierro puede considerarse el mineral más importante para el metabolismo celular, por realizar estas funciones vitales esenciales como el transporte de oxígeno y la catálisis de reacciones bioquímicas involucradas en el crecimiento y proliferación celular (5).

La mujer especialmente en su época de vida reproductiva tanto por la mayor pérdida de hierro debido a las menstruaciones, como por la mayor necesidad de hierro durante el embarazo es una persona de mayor riesgo de ADH. Los ginecólogos debemos informar y educar a nuestras pacientes en este sentido, a la vez que debemos estar atentos en el diagnóstico y prevención de la ADH y en su caso hacer el adecuado manejo terapéutico.

Esta revisión resume la información más reciente perteneciente al manejo del déficit de hierro, como parte de la atención ginecológica de mujeres a lo largo de su vida y proporciona un marco práctico para ayudar en la identificación del riesgo, prevención y tratamiento de la ADH.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda e identificación de artículos publicados en español o inglés hasta Diciembre del 2021 en la biblioteca Cochrane, OMS, Pubmed, Guías del National Institute for Health y Clinical Excellence (NICE), Las palabras de búsqueda en Ciencias de la Salud (DECS o MeSH) fueron: anemia, deficiencia de hierro, férrico, ferroso, ferrimanitol ovoalbúmina.

EPIDEMIOLOGÍA

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) [10], la deficiencia de hierro es la forma más común de desnutrición en el mundo, afectando a alrededor de 2 mil millones de personas, lo que corresponde al 25% de la población mundial. La deficiencia de hierro es muy prevalente en los países en desarrollo donde representa un importante problema de salud pública, pero también es común en los países occidentales, particularmente en poblaciones como lactantes, niños pequeños, mujeres con menstruaciones abundantes y mujeres embarazadas y puerperales [1, 11]. Las mujeres tienen un alto riesgo de desarrollar ADH durante el embarazo debido al aumento de las necesidades de hierro [12]. La anemia ferropénica aumenta de forma independiente la morbilidad y la mortalidad [13].

Por poner un ejemplo de la prevalencia, en el año 2016, en España por grupos de edad se detectaron los siguientes casos de anemia: de 0-14 años 636.201, de 15-34 años 1.526.314, de 35-65 4.273.554 y mayores de 65 años 3.454.817 (14).

De hecho se considera que la anemia por deficiencia de hierro es la tercera causa de pérdida de años de vida, ajustados en función de la discapacidad, solo rebasada por la depresión y las lesiones por accidentes de tránsito (15).

CUADRO CLÍNICO DE LA ANEMIA

El cuadro clínico de la anemia depende de la severidad y de la cronicidad de la anemia, los principales signos se citan en la tabla 1.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la ferropenia
Síntomas inespecíficos
Fatiga, debilidad
Dificultad para respirar
Síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva
Parestesias
Mareos
Síntomas digestivos, dispepsia, anorexia, diarrea
Signos
Palidez
Taquicardia
Hemorragias retinianas inexplicables
Específico para la deficiencia de hierro
Cambios atróficos en el epitelio
Lesiones orales
Disfagia
Lesiones en las uñas
Respuesta inmunitaria reducida

La sintomatología dependerá también de si la anemia es aguda o no. Así, consideramos anemia aguda, cuando se pierde más del 40% del volumen sanguíneo y se encuentran signos y síntomas de choque hipovolémico como confusión, disnea, diaforesis, hipotensión, taquicardia y se requiere inmediato restablecimiento del volumen circulante. Hay que tener en cuenta que la inestabilidad vascular ocurre con el 10 al 15% de la pérdida sanguínea.

Anemia crónica o moderada, dada la intensidad de la anemia y los mecanismos de compensación de la mujer, pueden o no, presentarse síntomas. El principal me-

canismo de compensación es la disociación de la curva de oxihemoglobina, sobre todo en mujeres jóvenes. Sin embargo en mujeres menopáusicas estos mecanismos de compensación pueden no ser totalmente efectivos y causar síntomas. Los síntomas clínicos incluyen fatiga, pérdida de la resistencia y taquicardia (2).

Otros síntomas y signos generales que pueden aparecer son cambios en el metabolismo energético, alteraciones de la termorregulación, disminución de la capacidad inmunitaria y por supuesto puede notarse en la disminución del rendimiento en el trabajo. En ocasiones podemos sospecharlo cuando mencionan mayor fatiga en la realización del ejercicio físico o incluso en la actividad diaria. Otra forma de sospecharlo es cuando disminuye la capacidad de concentración mental y se incrementa la frecuencia de cefalea (16). También se ha descrito su asociación con el síndrome de piernas inquietas (17).

En el embarazo, la deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro tienen un efecto importante sobre el feto y sobre la evolución de la gestación; se puede asociar con la disminución del volumen del líquido amniótico, con bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino y mayor frecuencia de parto pretérmino, lo que representa un incremento en la morbilidad y mortalidad perinatal. Además, las mujeres con anemia tienen mayor riesgo de hemorragia y depresión posparto. Todas estas complicaciones afectan a la madre y a su hijo (16, 18).

DIAGNÓSTICO

En la práctica, en una consulta de ginecología y obstetricia, lo que nos solemos encontrar como causa de deficiencia de hierro es el aumento de los requerimientos no cubiertos, y dada su frecuencia e importancia, debe ser de rutina el chequeo del déficit de hierro. El diagnóstico deberá comenzarse por una buena historia clínica, en la que debe destacar la presencia de síntomas, ya mencionados con anterioridad, así como el tipo de menstruaciones y los hábitos en alimentación, insistiendo en la ingesta de alimentos ricos en hierro. Hay que descartar enfermedades relacionadas con aumento de pérdida de hierro o malabsorción, en especial trastornos gastrointestinales. Así, debe investigarse si hay alguna pérdida aguda o crónica de sangre por el tubo digestivo: hemorroides crónicas, gastritis erosivas y úlceras.

Se encuentran disponibles varias pruebas de laboratorio para ayudar a lograr un diagnóstico de deficiencia de hierro y anemia por deficiencia de hierro. En general, las mujeres tienden a tener niveles de hemoglobina,

hematocrito y glóbulos rojos más bajos que los hombres, lo que influye en la frecuencia con la que se producen la deficiencia de hierro y la anemia por deficiencia de hierro en la población femenina. La OMS define anemia cuando existe una hemoglobina <12 g/dL para mujeres y <13 g/dL para hombres. Otras pruebas de laboratorio útiles para indicar la presencia de anemia por deficiencia de hierro están en tabla 2.

Tabla 2. Otras pruebas de laboratorio útiles para indicar la presencia de anemia por deficiencia de hierro

- Hemograma completo
- Los índices de glóbulos rojos de anemia ferropénica crónica muestran microcitosis e hipocromía (volumen corpuscular medio (VCM) y concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) por debajo del rango normal; valores del rango de referencia: VCM 83-97 fl; CHCM 32-36 g / dL)
- El recuento de plaquetas puede estar elevado antes de la terapia con hierro (> 450.000 / mm³)
- Ferritina sérica <14 ng / mL
- Capacidad total de unión al hierro > 400 µg / mL
- Saturación de transferrina <20%
- Sideremia <30 µg / ml

De estas medidas de laboratorio adicionales, la ferritina sérica es de particular valor, ya que representa la cantidad de hierro almacenado. Los niveles de ferritina sérica por debajo de 14 ng/ml son indicativos de deficiencia de hierro, aunque no necesariamente de anemia por deficiencia de hierro por se (2).

En la mujer embarazada, la anemia con una concentración de hemoglobina (Hb) por encima de 10 g/dl, ocurre en casi todos los embarazos y en la mayoría de los casos refleja un proceso fisiológico más que un estado de deficiencia o un trastorno hematológico subyacente [19]. La anemia significativa en el embarazo (definida como una concentración de Hb <11 g/dL en el primer trimestre o <10 g/dL en el segundo y tercer trimestres es frecuente y pudiendo verse hasta en un 26% de las pacientes embarazadas (16,18).

Es importante realizar el escrutinio de hierro entre las 24 y 34 semanas de embarazo y recordar que el volumen de plasma de la madre se incrementa a partir de la semana 18, lo que hace que la médula ósea aumente la masa eritrocitaria. La hemoglobina y el hematocrito disminuyen

a lo largo del segundo trimestre y alcanzan su punto más bajo entre el final del segundo trimestre y principios del tercero, con una hemodilución máxima que ocurre entre las semanas 24 y 26. Estos parámetros vuelven a elevarse cerca del término del embarazo (16).

TRATAMIENTO

Dependiendo de la severidad y de la causa de la anemia, se deberá valorar el tratamiento apropiado para cada paciente. Por ejemplo, las mujeres con síntomas severos e inestabilidad cardiovascular necesitan transfusión, mientras que mujeres más jóvenes con los mismos valores de hemoglobina tienen mayores posibilidades de compensación hemodinámica, y por lo tanto ser tratadas de forma más conservadora.

La decisión del tratamiento también puede decidirse en base, a la necesidad de estabilización de la paciente. Como en el caso de que la paciente requiriera algún procedimiento quirúrgico inmediato en el cual también será necesario valorar la transfusión (20).

Lo más importante es el diagnóstico de la causa de la deficiencia de hierro, ya que en casos de dietas inadecuadas o pérdidas menstruales, puede ser suficiente la terapia oral con hierro. No hay que olvidar las necesidades en la ingesta de una dieta con las cantidades diariamente de hierro aconsejadas.

TRATAMIENTO CON HIERRO

En general, puede administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa. Hoy la experiencia demuestra que la vía intramuscular es menos eficiente que la intravenosa, amén de más dolorosa y generadora de alteraciones cromáticas de la piel, circunstancias que la encaminan hacia el desuso (21).

TRATAMIENTO POR VÍA ORAL

Es la vía de elección para la anemia por falta de hierro (22). Éste se absorbe en el duodeno y yeyuno proximal; los preparados con capa entérica lo liberarán más adelante, por lo que la tasa de absorción es menor. Las sales ferrosas no deben administrarse con alimentos porque al combinarse con fitatos, fosfatos y otros compuestos de la dieta, se quelan, lo que impide su absorción. Los antiácidos, antibióticos (sobre todo quinolonas y tetraciclinas), cereales, café, té, huevos o leche, hacen que las sales ferrosas se precipiten e impiden su absorción. Además, para la absorción de iones de Fe⁺², Ca⁺², Cu⁺², Mg⁺² y Zn⁺² hay competencia en la transferasa de metales diméricos. Se recomienda que la administración de sales ferrosas sea

en ayunas y con medios ácidos; por ejemplo, 250 mg de ácido ascórbico que ayuda a la oxidación del Fe⁺³ a Fe⁺² (22).

El hierro oral es barato y accesible, pero mal tolerado. Su absorción no siempre es adecuada y el tiempo para la reposición de los depósitos es prolongado. Por lo general, después de un periodo no muy largo de administración hay intolerancia por irritación gástrica, heces negras, distensión abdominal y, lo más importante, poco apego al tratamiento, hecho que diferencia por una parte a los suplementos con sales ferrosas de las férricas, a favor de estos últimos y por otra parte dentro de las sales ferrosas, las que tienen una absorción con liberación en duodeno yeyuno tienen menos efectos secundarios de los de liberación precoz (16, 23).

En España existen diversas presentaciones de sales de hierro oral: en forma de carbonato, fumarato, succinato, sulfato y complejos férricos como el ferrimanitol ovoalbúmina. El sulfato ferroso es la formulación más económica y de mayor disponibilidad en el Sector Salud, pero también muchas de estas formulaciones son mal toleradas. También existen complejos de hierro trivalente, como el ferrimanitol ovoalbúmina, teniendo la ventaja de que al no precipitarse en medios ácidos o alcalinos, se tolera mejor y tiene además, mejor absorción con los alimentos (23).

Para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro, las guías actuales recomiendan la dosis de 60 a 120 mg de hierro elemental por día durante un período mínimo de 3 meses en adolescentes y adultos, incluidas las mujeres embarazadas [24]. Dado que es difícil satisfacer el mayor requerimiento de hierro durante el embarazo por medios dietéticos [25], la mayoría de las organizaciones internacionales de salud [26] y las autoridades nacionales recomiendan la administración de suplementos de hierro por vía oral durante el embarazo. La dosis recomendada para la prevención de la anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo es, generalmente, de por lo menos 60 mg de hierro elemental por día durante el embarazo y durante los 6 meses posteriores al parto para las mujeres embarazadas que no comenzaron la suplementación con hierro en el segundo trimestre del embarazo [27].

FERRIMANITOL OVOALBÚMINA

Es un hierro trivalente de uso por vía oral, cuya indicación es normalizar los parámetros hematológicos alterados en los estados deficientes de hierro y posteriormente restablecer los depósitos de hierro del organismo. Cada sobre de 80 mg, contiene 600 mg de ferrimanitol ovoal-

búmina (equivalente a 80 mg de Fe³⁺). Es un granulado fino de color marrón rojizo, olor a vainilla y sabor a plátano. Su aplicación es normalmente de 1 sobre diario granulado para solución oral después de la comida principal (28).

En diferentes estudios se ha demostrado que la administración de las dosis recomendadas de ferrimanitol ovoalbúmina (Profer®) normaliza los parámetros hematológicos alterados (29,30).

Se han administrado dosis diarias de 300 mg de ferrimanitol ovoalbúmina 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 (31).

Las ventajas de este preparado es su perfil favorable de efectos secundarios en comparación con las sales de hierro, como consecuencia de la liberación lenta; por otra parte pueden ser tomados con las comidas, mejorando el cumplimiento. En estudios llevados a cabo hasta la fecha, su biodisponibilidad es comparable a la de los sulfatos y fumaratos ferrosos (23). Todas estas características le hacen uno de los medicamentos de hierro más utilizados en las consultas de ginecología y obstetricia.

TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADO DE HEMATÍES

La transfusión de concentrado de hematíes, está indicado cuando la paciente presenta inestabilidad cardiovascular, en casos de sangrados activos, previo a algún procedimiento quirúrgico. La transfusión está indicada según la Sociedad Española para la transfusión sanguínea y terapia celular (SETS) en los descritos en la tabla 3.

En casos de anemia por procesos malignos se intenta mantener la hemoglobina entre 8 y 9 g/dl.

La cifra mínima segura para pacientes estables según la SETS es de 7 g/dl. Por lo que con cifras menores a estas se recomienda la transfusión en el pre o postoperatorio pero básicamente bajo criterio médico (32).

CONCLUSIÓN

Los ginecólogos somos especialistas de la salud de la mujer encargados de la prevención y tratamiento de las alteraciones y patologías relacionadas. La anemia por falta de hierro, sin lugar a dudas es una de las enferme-

Tabla 3. La transfusión está indicada según la Sociedad Española para la transfusión sanguínea y terapia celular (SETS)

<p>ANEMIA AGUDA: En paciente previamente sano con Hb <7 Anemia no controlada por hemorragia incontrolada o dificultad para la adaptación de la anemia con Hb <8 Paciente con antecedente de insuficiencia cardiaca y Hb <9</p> <p>ANEMIA PREVIA A PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO: Hb <7 si la paciente no tiene descompensación cardiopulmonar HB <8 con antecedentes cardiopulmonares Hb <9 con descompensación cardiopulmonar</p> <p>ANEMIA CRÓNICA: En caso de síntomas clínicos de anemia y con los siguientes valores de Hb Hb <5 transfundir Hb 5 a 9 según decisión clínica Hb > 10 casi nunca transfundir.</p>

dades más prevalentes y de mayor repercusión en morbi-mortalidad que nos encontramos en nuestra consulta.

Ante una anemia por falta de hierro, una vez que se ha identificado y tratado la causa subyacente, es necesaria la terapia de reemplazo de hierro para corregir los niveles de hemoglobina y reponer las reservas de hierro. Desde un punto de vista práctico, la vía oral es la primera opción para reemplazar las reservas de hierro, ya que permite utilizar el mecanismo normal de absorción y así prevenir complicaciones además de ser un tratamiento económico y eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. World Health Organization. Geneva, 2001.
2. Palacios S. The management of iron deficiency in menometrorrhagia. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Dec;27 Suppl 1:1126-30.
3. Hercberg S, Preziosi P, Briançon S, et al. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population: the SU.Vi.Max study—design, methods, and participant characteristics. *Controlled Clinical Trials*. 1998;19(4):336–351.
4. Heeney MM, Andrews NC. Iron homeostasis and inherited iron overload disorders: an overview. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2004;18(6):1379–1403.
5. Miret S, Simpson RJ, McKie AT. Physiology and molecular biology of dietary iron absorption. *Annual Review of Nutrition*. 2003;23:283–301.
6. Milman N. Prepartum anaemia: Prevention and treatment. *Ann. Hematol*. 2008;87:949–95
7. Kemna EHJM, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hcpidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica*. 2008;93(1):90–97.
8. Saneela S, Iqbal R, Raza A, Qamar MF. Hcpidin: A key regulator of iron. *J Pak Med Assoc*. 2019 Aug;69(8):1170-117510. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHOGlobaldata-baseonanaemia,http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf.
9. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020 Feb;287(2):153-170
10. Peña-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(4) Oct 7;(4):CD004736
11. World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: Anaemia policy brief. WHO reference number: WHO/NMH/NHD/14.4.
12. <https://es.statista.com/estadisticas/538699/numero-de-afectados-de-anemia-por-edad-en-espana/>
13. Shamah-Levy T, Villalpando S, Mejía-Rodríguez F, et al. Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiencies in 20 to 49 years old women: Ensanut 2012. *Salud Publica Mex* 2015; 57 (5): 385-93
14. Francisco J Bernárdez-Zapata Deficiencia de hierro en mujeres en edad reproductiva. Revisión de la bibliografía Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (2): 129-140
15. Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, et al . Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain* 2011;134(4):959-968.
16. Means RT. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: Implications and Impact in Pregnancy, Fetal Development, and Early Childhood Parameters. *Nutrients*. 2020 Feb 11;12(2):447
17. de Leeuw N.K., Lowenstein L., Hsieh Y.S. Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy. *Medicine*. 1966;45:291–315
18. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):233-248
19. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016; 387 (10021): 907-16.

20. DeLoughery TG. Iron Deficiency Anemia. *Med Clin North Am.* 2017 Mar;101(2):319-332
21. Santiago Palacios. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:846824. doi: 10.1100/2012/846824. Epub 2012 May 2. PMID: 22654638; PMCID: PMC3354642
22. Stotzfus RJ, Deryfuss ML. Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anaemia. International Nutritional Anaemia Consultative Group (INACG), World Health Organisation (WHO), United Nations Childrens Fund (UNICEF), Washington, DC, USA, 1998, http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines_for_Iron_supplementation.pdf.
23. The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1992.
24. Recommendations for clinical practice-Optimal methods for educating pregnant women. French National Health Authorities (Haute Autorité de Santé), 2005, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_454394/comment-mieux-informer-les-femmes-enceintes.
25. Preventing Iron deficiency in women and children. Background and consensus on key technical issues and resources for advocacy planning and implementing national programmes. UNICEF/UNU/WHO/MI. UNICEF, New York, NY, USA, October 1998.
26. López de Ocariz A, Simón M, Balsera P, et al . Clinical pharmacokinetics of ferric natural protein in iron-deficient females. *Clin Drug Investig.* 1998;15(4):319-25.
27. Iglesias Vázquez L, Arija V, Aranda N, et al The Effectiveness of Different Doses of Iron Supplementation and the Prenatal Determinants of Maternal Iron Status in Pregnant Spanish Women: ECLIPSES Study. *Nutrients.* 2019 Oct 10;11(10):2418. doi: 10.3390/nu11102418. PMID: 31658725; PMCID: PMC6835785
28. Arija V, Fargas F, March G, et al. Adapting iron dose supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health: protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Jan 18;14:33. doi: 10.1186/1471-2393-14-33. PMID: 24438754; PMCID: PMC3898489
29. <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71027/71027>
30. <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/boletines-acceso-abierto/guiaspublicaciones/guias-y-publicaciones-acceso-abierto/413-guiatransfusio-n-5-edicion-2015/file>

FINANCIADO

profer

Nada más comer

Ferrimanitol ovoalbúmina

En anemia ferropénica



40 mg

Prevención ^(1, 2)

SOBRES

1 sobre al día*



Sin sorbitol
Sin gluten

sabor
vainilla-plátano

COMPRIMIDOS

1 comprimido al día*



sabor
café

BLISTER UNIDOSIS

Sin azúcar Sin lactosa
Sin sorbitol Sin gluten



80 mg

Tratamiento ⁽³⁾

SOBRES

1 sobre al día



sabor
vainilla-plátano

Sin sorbitol
Sin gluten



Profer 40 mg granulado para solución oral: también indicado en niños y adolescentes (1)
*2 dosis/día con 40 mg en caso de Anemia Ferropénica (1,2)

PROFER-03/20-005

meiji

Meiji Pharma Spain, S.A.

Ejerce un efecto protector de la mucosa gastroduodenal frente a la toxicidad habitual del hierro observada en otras formulaciones

ESTUDIO COMPARATIVO vs. hierro proteínsuccinilato y sulfato ferroso ⁽¹⁻⁴⁾



Tarragona 2022



ginep
ginecólogos
privados

21 y 22
de octubre
11^a Reunión científica

FORMATO
PRESENCIAL

INFORMACIÓN EN:

www.ginep.es

PERSPECTIVAS DE LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL HPV

- Resultados en España del uso de coriolus versicolor
- Vacuna del HPV; las 10 claves para mejorar su prescripción

CLARAS MEJORAS EN LA ACTUACIÓN SOBRE EL SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA

- La tranquilidad de los resultados a 5 años con ospemifeno.
- Cada vez sabemos más de la eficacia y actuación de la prasterona.

PROBLEMAS DE SALUD DE LA MUJER EN LOS QUE EL GINECÓLOGO DEBE ESTAR MÁS INVOLUCRADO

- Obesidad a lo largo de la vida de la mujer y repercusión en las patologías ginecológicas
- Abordaje del déficit de hierro y anemia ferropénica por perfil de paciente
- Manejo de la vejiga hiperactiva

EL GINECÓLOGO Y LA INFORMACIÓN AL PACIENTE

- Información y decisión compartida en anticoncepción, fertilidad y menopausia

FERTILIDAD Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN GINECOLOGÍA PRIVADA

- Aspectos legales en reproducción asistida que se puede encontrar el ginecólogo en su consulta diaria
- Estrategias para mejorar la fertilidad de la mujer. Papel del D Chiro•inositol.

PROBIÓTICOS EN LOS PROBLEMAS GINECOLÓGICOS

- Probióticos y diferentes perfiles de pacientes
- Cuando y como prescribir probióticos en las infecciones vaginales

GINECOLOGÍA REGENERATIVA

- Tratamiento con láser en ginecología regenerativa
- Uso de radiofrecuencia 449 kHz en tratamientos de ginecología funcional y estética

TEMAS DE ACTUALIDAD E INTERÉS EN GINECOLOGÍA PRIVADA

- Violencia obstétrica: situación actual a debate
- Responsabilidad civil y penal. En que nos puede afectar.
- Novedades fiscales, autónomos y sociedades

Secretaría Técnica:

meet & forum

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

Organizada por:



Centro Médico
Instituto Palacios
Salud de la Mujer



www.facebook.com/comunidadginep



@ReunionGINEP

LIBROS

CURAR ALIVIAR CONSOLAR

José María Carrera

Editorial Laetoli 2022

Harto conocida es la sentencia de Claude Bernard sobre el papel del médico “Curar a veces, aliviar a menudo, consolar siempre.” Basándose en este triple aserto José María Carrera Vuelve a tomar la pluma para obsequiarnos con un nuevo libro sobre la vida de tres figuras ejemplares. Bonanada de Alboraiá, Ignaz Philip Semmelweis, e Irena Sendler. La primera una campesina valenciana que merced a su esfuerzo se convirtió en matrona real atendiendo a reinas, princesas e infantas de la corona de Aragón mediado el siglo XIV. Tras su periodo de formación llegó a la corte reinando Pedro IV, el Ceremonioso, por requerimiento de su tercera esposa, Leonor de Sicilia. La atendió en los partos del futuro rey Juan I de Aragón, del segundo hijo, que reinaría también con el nombre de Martín I el Humano, y de su tercer vástago, Leonor de Aragón, que reinaría en Castilla por su matrimonio con Juan I. Mujer instruida, que en una época en que a los hombres no se les estaba considerado asistir los partos, acumuló los conocimientos científicos de la época y usó de una obstetricia sabia, superior a los sortilegios y conjuros de su entorno que le permitió tener una mortalidad materno-fetal inferior a la de sus colegas de la época. Fundamentada en hechos reales, el autor no duda en novelar parte de la historia para hacerla más amena e introduce talantes y aspectos, relacionados con las intrigas, amoríos y añagazas de la corte, a las que, debido a su estrecha relación con la reina, la protagonista bien pudo tener acceso.

El segundo personaje afrontado Ignaz Philips Semmelweis. El futuro abogado nacido en Buda y muerto en Pest decide hacerse médico contradiciendo los designios de su padre que necesitaba de un jurisconsulto para hacerse cargo de los negocios familiares. Con esa discusión familiar inicia José María el relato de la abnegada carrera de Semmelweis. De como decide ir a estudiar medicina a Viena, de su constancia en la defensa de la asepsia y lavado de manos de los estudiantes y médicos que venían de la sala de disección a atender los partos, de cómo consigue bajar la mortalidad materna, de su lucha inagotable contra la infección puerperal que le valió el sobrenombre de Salvador de las madres, de su infortunio final ya de regreso en Pest. Figura palmaria y destacada de la obstetricia mundial hace honor al título del libro y el autor lo describe con gran maestría.

La última figura abordada Irena Sendler nos transporta ya a tiempos más recientes. La segunda guerra mundial. Hija de un médico polaco abnegado y ejemplar, del que aprendió que ayudando a los demás es dónde se encuentra la mayor satisfacción, Con la emotiva despedida a su padre inicia Carrera el relato de su vida al servicio de los niños. Salvó del gueto de Varsovia a innumerables de ellos que iban a ser aniquilados por los nazis, por lo que se le apdodo "el Ángel del gueto de Vasovia". Utilizando todas las estrategias posibles los fue sacando de una muerte segura jugándose su propia vida ya que estuvo condenada a muerte escapándose milagrosamente de la ejecución.

José María Carrera, tras destacar como brillante profesional en la obstetricia ha eclosionado ahora como autor literario con no menos brío. Van ya diez novelas históricas y no me extrañaría que vinieran más en la pura tradición de médicos escritores.

JM Bajo Arenas





BIODEFENCE®

Fábrica Española de Mascarillas FFP2 y FFP3

Envíos desde Fábrica en 24h

Haz tu pedido en central@biodefence.es

Envío gratuito MRW 24h



Certificado de Examen UE de Tipo



Test Report Laboratorio



Evaluación de Conformidad



Declaración UE Conformidad



Módulo C2 Control Supervisado



Certificado CE por

AENOR (FFP3)

aitex (FFP2)

Fabricado y certificado en España



Distribuidor de Productos Sanitarios Autorizado



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



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 ovoalbúmina (equivalente a 40 mg de Fe²⁺). PROFER 80 mg Granulado para solución oral: Cada sobre contiene 600 mg (aprox.) de ferrimanitol ovoalbúmina (equivalente a 80 mg de Fe²⁺). PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Cada sobre contiene 300 mg (aprox.) de Ferrimanitol ovoalbúmina (equivalente a 40 mg de Fe²⁺). 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 ovoalbúmina 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), micofenolato 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 deberá 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 ovoalbúmina 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 ovoalbúmina 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. Raros: 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 ovoalbúmina en ratas y ratones machos y hembras tras la administración oral fue >2000 mg/kg. La DL50 de ferrimanitol ovoalbúmina 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 ovoalbúmina 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 blísters 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 ovoalbúmina. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: Envase conteniendo 30 sobres monodosis de papel complejo de aluminio con 300 mg de ferrimanitol ovoalbúmina. **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 Fe²⁺. C.N.: 672587. PVP (IVA): 14,36 €. PROFER 80 mg Granulado para solución oral, envase con 15 sobres monodosis de 80 mg de Fe²⁺. C.N.: 661499. PVP IVA 14,05 €. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: envase conteniendo 30 sobres monodosis de 40 mg de Fe²⁺. 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

Trastornos del sistema nervioso		Mareos, dolor de cabeza	Alteración en la atención, deterioro de la memoria, migraña con aura, parestesia, parosmia, somnolencia	
Trastornos psiquiátricos			Trastorno del sueño, sueños anormales, agitación, ansiedad,	Autor. Nombre artículo
			Depresión, insomnio, irritabilidad, cambios de humor, aumento de la libido	
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	Sensibilidad mamaria	Dolor mamario, dolor pélvico, dolor/ espasmo uterino, secreción vaginal, hemorragia por sangrado vaginal	Trastornos mamarios (calcificación, secreción, malestar, crecimiento, hinchazón, enfermedad fibroquística, dolor de pezón, neoplasia mamaria benigna, Trastornos uterinos/cervicales (displasia, pólipo, quiste, hemorragia uterina, leiomioma, pólipo uterino, sangrado), Hipertrofia endometrial, biopsia anormal, sofoco, metrorragia, hemorragia postmenopáusica, prurito vulvovaginal	
Trastornos cutáneos y subcutáneos		Acné, Alopecia	Piel seca, prurito, erupción cutánea, telangiectasia	
Trastornos vasculares			Hipertensión, tromboflebitis superficial	

Riesgo de cáncer de mama. - Se notifica un riesgo de hasta 2 veces mayor de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que toman terapia combinada estrógeno-progestágeno durante más de 5 años. - El riesgo aumentado en las usuarias de tratamiento sólo con estrógeno es menor que el observado en las usuarias de combinaciones de estrógeno-progestágeno. - El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4). - Se presentan estimaciones de riesgo absoluto basadas en los resultados del mayor estudio aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor metaanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos (MWS).

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

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 5 años* (50-54 años)*	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS después de 5 años
THS con estrógenos solo			
50	9-13,3	1,2	2,7
Estrógenos-progestágenos combinados			
50-65	9-13,3	1,6	8

Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

¹ Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m²)

Riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 10 años de uso en mujeres con IMC 27 (kg/m²)*

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 10 años (50-59 años) *	Riesgo relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS después de 10 años
		THS con estrógeno solo	
50	26,6	1,3	7,1
		Estrógenos-progestágenos combinados	
50	26,6	1,8	20,8

Tomado de las tasas de incidencia iniciales en Inglaterra en 2015 en mujeres con IMC 27 (kg/m²). Nota: Puesto que la incidencia de referencia de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

Estudios WHI EN EE.UU. - riesgo adicional de cáncer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS en 5 años (IC 95%)
EEC estrógenos solos			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) ²
EEC+MPA estrógeno y gestágeno			
50-79	17	1,2 (1,0 – 1,5)	+4 (0 – 9)

² estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostró un aumento en el riesgo de cáncer de mama. Cuando el análisis se restringió a mujeres que no habían usado THS antes del estudio, no hubo un aumento evidente en el riesgo durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo fue más alto que en las usuarias.

Cáncer de endometrio. Mujeres postmenopáusicas con útero. El riesgo de cáncer de endometrio es de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no utiliza THS. En mujeres con útero, no se recomienda el uso de THS con estrógenos solos ya que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio (ver sección 4.4). Dependiendo de la duración del uso del estrógeno solo y de la dosis del estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer de endometrio en estudios epidemiológicos varía de 5 a 55 casos adicionales diagnosticados por cada 1.000 mujeres de edades comprendidas entre los 50 y 65 años. La adición de un progestágeno a una terapia con estrógenos solos, durante al menos 12 días por ciclo, puede evitar este incremento de riesgo. En el Million Women Study el uso de THS combinada (secuencial o continua) durante cinco años no aumentó el riesgo de cáncer de endometrio (RR de 1,0 (0,8-1,2)). **Cáncer de ovario.** El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4). Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó un mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43; IC del 95%: 1,31 - 1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2.000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres serán diagnosticados en un período de 5 años. **Riesgo de tromboembolismo venoso.** La THS se asocia a un aumento del riesgo relativo de TEV, es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, de 1,3 a 3 veces mayor. La aparición de uno de estos eventos es más probable en el primer año del uso de terapia hormonal (ver sección 4.4). Se presentan los resultados de los estudios WHI:

Estudios WHI - Riesgo adicional de TEV en 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógenos solos orales³			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3 – 10)
Combinación de estrógeno-progestágeno oral			
50-59	4	2,3 (1,2 – 4,3)	5 (1 - 13)

³ Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad arterial coronaria. - El riesgo de enfermedad arterial coronaria es ligeramente mayor en usuarias de THS combinada con estrógeno-progestágeno mayores de 60 años (ver sección 4.4). **Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.** - El uso de terapias con estrógenos solos y con estrógeno-progestágeno está asociado a un aumento hasta 1,5 veces mayor de riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de THS. - Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero al ser el riesgo basal fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en usuarias de THS aumentará con la edad, ver sección 4.4.

Estudios WHI combinados - riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico* 4 en 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el grupo placebo en 5 años	Riesgo relativo y IC 95%	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1–5)

⁴No se diferenció entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

Se han notificado otras reacciones adversas asociadas al tratamiento con estrógenos/ progestágeno:- Enfermedad de la vesícula biliar. - Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos: cloasma, eritema nudoso, púrpura vascular. - Probable demencia en mayores de 65 años (ver sección 4.4). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es/> **4.9 Sobredosis.** Tanto el estradiol como el progestágeno son sustancias con baja toxicidad. En caso de sobredosis se pueden dar los siguientes síntomas náuseas, vómitos, sensibilidad en las mamas, mareos, dolor abdominal, somnolencia/fatiga y sangrado por privación. Es poco probable que sea necesario cualquier tratamiento específico o sintomático. La información antes mencionada también es aplicable para la sobredosis en niños. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** La capsula contiene: Mono/diglicéridos de cadena media; Macroglicéridos de laurilo 32. La cubierta de la capsula contiene: Gelatina 200 Bloom; Gelatina hidrolizada; Glicerina (E422); Rojo Allura (E129); Dióxido de titanio (E171). Tinta de impresión (Opacode® White WB) contiene: Propilenglicol (E1520); Dióxido de titanio (E171); Fltalato de polivinilacetato; Polietilenglicol (E1521); Hidróxido de amonio (E527). **6.2 Incompatibilidades.** Ninguno. **6.3 Período de validez.** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura de conservación. Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blisters de aluminio-PVC/PE/PCTFE de 28 u 84 cápsulas de gelatina blanda. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Las cápsulas de Bijuva que ya no sean necesarias no deben eliminarse a través de aguas residuales o del sistema municipal de alcantarillado. Los compuestos hormonales activos de la capsula pueden tener efectos perjudiciales si llegan al entorno acuático. Las cápsulas se deben devolver a la farmacia o eliminar de otra manera segura, de acuerdo con la normativa local. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Theramex Ireland Ltd, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1. D01 Y64. Irlanda. **8. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Excluido de la prestación farmacéutica de la seguridad social. **9. PRECIOS.** Bijuva 1 mg/100 mg cápsulas blandas - 28 cápsulas blandas, PVP IVA: 30,19 €. Bijuva 1 mg/100 mg cápsulas blandas - 84 cápsulas blandas, PVP IVA: 84,50 €. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. 02/2021.** La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<https://www.aemps.gob.es/>).

REFERENCIAS: 1. Ficha técnica Bijuva®. 2. Archer DF et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2019; 12(8): 729-39. 3. Clegg D et al. Endocrinology 2017; 158(5):1095-105. 4. Lephart ED, Natfolin F. Dermatol Ther (Heidelb) 2021; 11(1): 53-69. 5. Davis SR et al. Nat Rev Dis Primers 2015; 1: 15004. 6. Eichling PS, Sahni J. J Clin Sleep Med 2005;1(3): 291-300. 7. Greenleaf GA et al. JAMA 2020; 323(15):1495-6. 8. Joffe Het al. Clin Endocrinol Metab 2016;101(10): 3847-55. 9. Zervas IM et al. Menopause 2009;16(4): 837-42. 10. Jehan S et al. J Sleep Disord Ther 2015;4(5): 212. 11. Piette PGM. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2020; 69:13-29. 12. Fournier A et al. Breast Cancer Res Treat 2008; 107(1): 103-11. 13. Mirkin S. Climacteric 2011; 21(4): 346-54. 14. Stute P et al. Climacteric 2018; 21(2): 111-22. 15. Canonico M et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010; 30(2): 340-5. 16. Lobo RA Menopause 2019; 26(7): 720-7. 17. Lobo RA et al. Obstet Gynecol 2018; 132(1):161-70. 18. Pacic J. Hormone Therapy in Menopause. In: Deligdisch-Schor L, Marey Miceli A, eds. Hormonal Pathology of the Uterus, Springer Nature, Switzerland 2020. p. 89-120. 19. Kaurit AM. Menopause 2020; 27(12): 1382-7. 20. Constantine GD et al. Menopause 2019; 26(5): 513-9. 21. Kagan R et al. Menopause 2018; 26(6): 622-8. 22. Dalal PK, Agarwal M. Indian J Psychiatry 2015; 57(Suppl.2): S222-32. 23. Blümel JE et al. Maturitas 2012; 72(4): 359-66. 24. Utian WH. Health Qual Life Outcomes 2005; 3: 47. 25. Liu JH et al. Menopause 2020; 27(12): 1388-95. 26. Lobo RA et al. Climacteric 2019; 22(6): 610-16. 27. Black DR et al. Menopause 2020; 28(11): 32-9. 28. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2016; cancer of the female breast. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/results_merged/sect_04_breast.pdf Accessed on: October 7, 2019. 29. Mignot S et al. Menopause 2020; 27(4): 410-17. 30. FDA Guidance for Industry. Available at: www.fda.gov/oc/media/75802/download. Accessed on: 20.05.21. 31. EMA Guideline. Available at: www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation/medicinal-products/hormonal-replacement-therapy/estrogen-deficiency-symptoms Accessed on: 20.05.21. 32. Temple CB et al. Cancers (Basel) 2020; 12(8):2195. 33. Allen NE et al. Am J Epidemiol 2010; 172(12):1394-403. 34. Panay N. Post Reprod Health 2014; 20(2):69-72. 35. Pickar JH et al. Climacteric 2020; 23(6):550-8.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Savenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** 1 ml de solución contiene 6 mg de liraglutida*. Una pluma precargada contiene 18 mg de liraglutida en 3 ml. *análogo humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable. Solución transparente, incolora o casi incolora e isotónica; pH=8,15. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Adultos Savenda está indicado, en combinación con una dieta baja en calorías y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adultos con un índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: • $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad) o • $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) que presentan al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño. El tratamiento con una dosis diaria de 3,0 mg de Savenda se debe interrumpir si después de 12 semanas los pacientes no han perdido al menos el 5% de su peso corporal inicial. **Adolescentes (≥ 12 años)** Savenda se puede utilizar en combinación a una nutrición saludable y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adolescentes desde 12 años en adelante con: • obesidad (IMC correspondiente a $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ para adultos por puntos de corte internacionales)** y • peso corporal superior a 60 kg. El tratamiento con una dosis de 3,0 mg/día a una dosis máxima tolerada con Savenda se debe interrumpir y reevaluar si después de 12 semanas los pacientes no han perdido al menos el 4% de su IMC o de la puntuación del IMC z. *IMC del IOTF (por sus siglas en inglés) de puntos de corte para la obesidad por sexo entre 12-18 años (ver tabla 1).

Tabla 1 IMC del IOTF de puntos de corte para obesidad por sexo entre 12-18 años

Edad (años)	IMC correspondiente a 30 kg/m ² para adultos por puntos de corte internacionales.	
	Hombres	Mujeres
12	26,02	26,67
12,5	26,43	27,24
13	26,84	27,76
13,5	27,25	28,20
14	27,63	28,57
14,5	27,98	28,87
15	28,30	29,11
15,5	28,60	29,29
16	28,88	29,43
16,5	29,14	29,56
17	29,41	29,69
17,5	29,70	29,84
18	30,00	30,00

4.2 Posología y forma de administración Posología Adultos La dosis inicial es de 0,6 mg una vez al día. La dosis se debe aumentar hasta 3,0 mg una vez al día en incrementos de 0,6 mg en intervalos de al menos una semana para que mejore la tolerancia gastrointestinal (ver tabla 2). Si el paciente no tolera un aumento de la dosis durante dos semanas consecutivas, se debe considerar interrumpir el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3,0 mg. **Tabla 2 Programa de aumento de la dosis**

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3,0 mg	

Adolescentes (≥ 12 años) Para adolescentes desde 12 años hasta menos de 18 años se debe seguir un aumento gradual de la dosis como en adultos (ver tabla 2). La dosis se debe aumentar hasta 3,0 mg (dosis de mantenimiento) o hasta que se alcance la dosis máxima tolerada. No se recomiendan dosis diarias mayores de 3,0 mg. **Dosis olvidadas** Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 12 horas de la hora de administración habitual, el paciente se debe inyectar la dosis lo antes posible. Si quedan menos de 12 horas para la próxima dosis, el paciente no se debe inyectar la dosis olvidada y reanudar el régimen de una vez al día con la siguiente dosis programada. No se debe inyectar una dosis adicional o aumentarla para compensar la dosis olvidada. **Pacientes con diabetes mellitus tipo 2** Savenda no se debe utilizar en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1. Cuando se inicia el tratamiento con Savenda, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas) que se administran de forma concomitante para reducir el riesgo de hipoglucemia. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de insulina o secretagogos de insulina (ver sección 4.4). **Poblaciones especiales Edad avanzada (≥ 65 años)** No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años en adelante es limitada, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2). **Insuficiencia renal** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina $\geq 30 \text{ ml/min}$). No se recomienda utilizar Savenda en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$), incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2). **Insuficiencia hepática** No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda utilizar Savenda en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver secciones 4.4 y 5.2). **Población pediátrica** No se requiere ajuste de dosis en adolescentes de 12 años en adelante. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Savenda en niños menores de 12 años (ver sección 5.1). **Forma de administración** Savenda solo se debe administrar por vía subcutánea. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular. Savenda se administra una vez al día en cualquier momento del día, con independencia de las comidas. Se debe inyectar en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. Tanto el lugar de inyección como el momento de la administración se pueden modificar sin necesidad de ajustar la dosis. Sin embargo, es preferible que Savenda se inyecte sobre la misma hora del día, una vez se haya elegido el momento más conveniente del día para ello. Para consultar más instrucciones sobre la administración, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad a liraglutida o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** **Trazabilidad** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Pacientes con insuficiencia cardíaca** No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, el uso de liraglutida no se recomienda en estos pacientes. **Poblaciones especiales** No se ha establecido la seguridad y eficacia de liraglutida para controlar el peso en pacientes: - de 75 años de edad en adelante, - tratados con otros productos para controlar el peso, - con obesidad debida a trastornos endocrinos o alimenticios o al tratamiento con medicamentos que pueden provocar aumento de peso, - con insuficiencia renal grave, - con insuficiencia hepática grave. No se recomienda el uso en estos pacientes (ver sección 4.2). Como liraglutida no se ha estudiado para controlar el peso en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver las secciones 4.2 y 5.2) La experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética es limitada. No se recomienda el uso de liraglutida en estos pacientes ya que se asocia a reacciones adversas gastrointestinales transitorias, como náuseas, vómitos y diarrea. **Pancreatitis** Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida, y este no se debe reanudar si se confirma la pancreatitis aguda. **Colelitiasis y colecistitis** En ensayos clínicos sobre control del peso, se ha observado una mayor tasa de colecistiasis y colecistitis en los pacientes tratados con liraglutida que en los pacientes tratados con placebo. El hecho de que la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de colecistiasis y, por consiguiente, de colecistitis, solo explicó parcialmente la mayor tasa con liraglutida. La colecistiasis y la colecistitis pueden requerir hospitalización y colecistectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la colecistiasis y la colecistitis. **Enfermedad tiroidea** En ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 se han notificado acontecimientos adversos tiroideos tales como bocio, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente. Por tanto, liraglutida se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea. **Frecuencia cardíaca** En ensayos clínicos se ha observado que liraglutida produce un aumento de la frecuencia cardíaca (ver sección 5.1). La frecuencia cardíaca se debe controlar de forma periódica de acuerdo con la práctica clínica habitual. Se debe informar a los pacientes de los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración del pulso en reposo). El tratamiento con liraglutida se debe interrumpir en pacientes que experimenten un incremento sostenido clínicamente significativo de la frecuencia cardíaca en reposo. **Deshidratación** Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que incluyen insuficiencia renal y fallo renal agudo en pacientes en tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1. Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con liraglutida de que existe un riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos. **Hipoglucemia** en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a los que se les administra liraglutida en combinación con insulina y/o sulfonilurea podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de insulina y/o sulfonilurea. **Población pediátrica** Se han notificado episodios clínicamente significativos de hipoglucemia en adolescentes (≥ 12 años) tratados con liraglutida. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la hipoglucemia y las acciones pertinentes. **Hipoglucemia** en pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con insulina No se debe utilizar Savenda como un sustituto de insulina en pacientes con diabetes mellitus. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulino dependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección 4.2). **Excipientes** Savenda contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "evento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción *In vitro*, liraglutida ha demostrado un potencial de interacción con fármacos. En ensayos de interacciones farmacodinámicas con otras sustancias activas relacionadas con el citocromo P450 (CYP) y la unión a proteínas plasmáticas. El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de

interacción no han demostrado ningún retraso clínicamente significativo en la absorción y, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis. Se han realizado estudios de interacciones con 1,8 mg de liraglutida. El efecto sobre la tasa de vaciamiento gástrico fue equivalente para 1,8 mg y 3,0 mg de liraglutida. (AUC_{0-300 min} de paracetamol). Pocos pacientes tratados con liraglutida notificaron al menos un episodio de diarrea grave. La diarrea puede influir en la absorción de medicamentos de administración oral concomitante. **Warfarina y otros derivados de la cumarina** No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con principios activos con escasa solubilidad o índice terapéutico estrecho, tales como la warfarina. Al inicio del tratamiento con liraglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina se recomienda un control de la Razón Internacional Normalizada (INR) más frecuente. **Paracetamol (Acetaminofeno)** Liraglutida no modificó la exposición total del paracetamol tras la administración de una dosis única de 1.000 mg. Se produjo una disminución del 31% en la C_{max} de paracetamol y un retraso en el t_{max} medio de hasta 15 min. No es necesario un ajuste de dosis en el uso concomitante de paracetamol. **Atorvastatina** Liraglutida no modificó la exposición total de atorvastatina tras la administración de una dosis única de 40 mg de atorvastatina. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. Se produjo una disminución del 38% en la C_{max} de atorvastatina y el t_{max} medio se retrasó de 1 a 3 horas con liraglutida. **Griseofulvina** Liraglutida no modificó la exposición total de griseofulvina tras la administración de una dosis única de 500 mg de griseofulvina. Se produjo un aumento del 37% en la C_{max} de griseofulvina y el t_{max} medio permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de griseofulvina ni de otros componentes de baja solubilidad y alta permeabilidad. **Digoxina** La administración de una única dosis de 1 mg de digoxina con liraglutida produjo una reducción en el AUC de digoxina de un 16%; la C_{max} disminuyó un 31%. Se produjo un retraso en el t_{max} medio de la digoxina de 1 a 1,5 horas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina en base a estos resultados. **Lisinopril** La administración de una única dosis de 20 mg de lisinopril con liraglutida mostró una reducción en el AUC de lisinopril de un 15%; la C_{max} disminuyó un 27%. Se produjo un retraso en el t_{max} medio del lisinopril que pasó de 6 a 8 horas con liraglutida. No es necesario un ajuste de dosis de lisinopril en base a estos resultados. **Anticonceptivos orales** Tras la administración de una única dosis de un medicamento anticonceptivo oral, liraglutida disminuyó la C_{max} de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y un 13% respectivamente. Se produjo un retraso en el t_{max} de alrededor de 1,5 horas con liraglutida para ambos compuestos. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición total ni al etinilestradiol ni al levonorgestrel. Se prevé, por lo tanto, que el efecto anticonceptivo permanezca inalterado cuando se administran de forma conjunta con liraglutida. **Población pediátrica** Solo se han realizado estudios de interacción en adultos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo** Los datos que existen sobre la utilización de liraglutida en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. No se debe administrar liraglutida durante el embarazo. Se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo. **Lactancia** Se desconoce si liraglutida se excreta en la leche materna. Estudios realizados en animales han mostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios no clínicos han mostrado una reducción en el crecimiento neonatal relacionada con el tratamiento en crías de rata en periodo de lactancia (ver sección 5.3). Dada la falta de experiencia, no se debe usar Savenda durante el periodo de lactancia. **Fertilidad** Los estudios en animales no han revelado efectos nocivos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantaciones viables (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Savenda sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, se pueden experimentar mareos principalmente durante los 3 primeros meses de tratamiento con Savenda. Si se sufren mareos se debe conducir o utilizar máquinas con precaución. **4.8 Reacciones adversas** **Resumen del perfil de seguridad**: Se evaluó la seguridad de Savenda en 5 ensayos doble ciegos controlados con placebo en los que participaron 5.813 pacientes adultos con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. En general, las reacciones adversas gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento (67,9%) (ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas"). **Tabla de reacciones adversas** En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas notificadas en adultos. Las reacciones adversas figuran en la lista según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/100$); frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); poco frecuentes ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); raras ($\geq 1/100000$ a $< 1/10000$); muy raras ($< 1/100000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en adultos

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia*	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo Disgeusia		
Trastornos cardíacos			Taquicardia	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Diarrea Estreñimiento	Sequedad de boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal		Pancreatitis*** Retraso del vaciamiento gástrico****
Trastornos hepatobiliares		Colecistitis***	Colecistitis***	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Urticaria	
Trastornos renales y urinarios				Fallo renal agudo Insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de inyección Astenia Fatiga	Malestar	
Exploraciones complementarias		Lipasa elevada Amilasa elevada		

*Se notificaron casos de hipoglucemia (según los síntomas indicados por los pacientes y no confirmados mediante mediciones de glucosa en sangre) en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Savenda en combinación con dieta y ejercicio. Para obtener más información, ver la sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas". **El insomnio se produjo principalmente durante los 3 primeros meses de tratamiento. ***Ver sección 4.4. ****A partir de ensayos clínicos controlados de fase 2, 3a y 3b.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas: Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 En ensayos clínicos realizados en pacientes con obesidad o sobrepeso sin diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Savenda en combinación con dieta y ejercicio, no se notificaron episodios hipoglucémicos graves (que requieren la asistencia de terceras personas). El 1,6% de los pacientes tratados con Savenda y el 1,1% de los pacientes tratados con placebo notificaron que presentaron síntomas de episodios hipoglucémicos; sin embargo, estos episodios no se confirmaron mediante mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los episodios fueron leves. **Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2** En un ensayo clínico realizado en pacientes con obesidad o sobrepeso con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Savenda en combinación con dieta y ejercicio, se notificó hipoglucemia grave (que requirió la asistencia de terceras personas) en el 0,7% de los pacientes tratados con Savenda y solo en pacientes tratados de forma concomitante con sulfonilurea. Además, se documentaron casos de hipoglucemia sintomática en el 43,6% de los pacientes tratados con Savenda y en el 27,3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no se trataron con sulfonilurea de forma concomitante, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática (definidos como glucosa en plasma $\leq 3,9 \text{ mmol/l}$ (acompañados de síntomas) en el 15,7% de los pacientes tratados con Savenda y el 7,6% de los pacientes tratados con placebo. **Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina** En un ensayo clínico realizado en pacientes con obesidad o sobrepeso con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina y liraglutida 3,0 mg/día en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 ADOs (Antidiabéticos Orales), se notificó hipoglucemia grave (que requirió la asistencia de terceras personas) en el 1,5% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día. En este ensayo, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática (definidos como glucosa en plasma $\leq 3,9 \text{ mmol/l}$ acompañados de síntomas) en el 47,2% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día y en el 51,8% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes en tratamiento concomitante con sulfonilureas, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática en el 60,9% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día y en el 60,0% de los pacientes tratados con placebo. **Reacciones adversas gastrointestinales** La mayoría de los episodios gastrointestinales fueron de leves a moderados, transitorios y no conllevaron la interrupción del tratamiento. Las reacciones generalmente sucedieron durante las primeras semanas y disminuyeron a una vez transcurridos algunos días o semanas de tratamiento continuado. Los pacientes de 65 años de edad en adelante pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con Savenda. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina $\geq 30 \text{ ml/min}$) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con Savenda. **Fallo renal agudo** En pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1 se han notificado casos de fallo renal agudo. La mayoría de los casos notificados se produjeron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos o diarrea con la consiguiente disminución de la ingesta de líquidos. **2022-04-12** (2) se 115-4. **126** **Reacciones adversas** Durante la comercialización de liraglutida, se han notificado pocos casos de reacciones anafiláticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema. Las reacciones anafiláticas pueden ser potencialmente mortales. Ante la sospecha de una reacción anafiláctica, se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida y este no se debe reanudar (ver sección 4.3). **Reacciones en el lugar de inyección** En

pacientes tratados con Saxenda se han notificado reacciones en el lugar de inyección. Estas reacciones fueron por lo general leves y transitorias y la mayoría desaparecieron durante el tratamiento continuado. **Toxicidad** En ensayos clínicos se notificó taquicardia en el 0,6% de los pacientes tratados con Saxenda y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los episodios fueron leves o moderados. Se trató de episodios aislados que en su mayoría se resolvieron durante el tratamiento continuado con Saxenda. **Población pediátrica** Se ha realizado un ensayo clínico en adolescentes de 12 años hasta menos de 18 años con obesidad, en el que 125 pacientes han sido tratados con Saxenda durante 56 semanas. En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en adolescentes con obesidad fueron comparables a las observadas en la población adulta. Se produjeron vómitos con el doble de frecuencia en comparación con adultos. El porcentaje de pacientes que notificaron al menos un episodio de hipoglucemia clínicamente relevante fue mayor con liraglutida (1,6%) en comparación con placebo (0,8%). No se produjeron episodios de hipoglucemia grave en el ensayo clínico. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificiarbm.es. **4.9 Sobredosis** Durante los ensayos clínicos y el uso de liraglutida tras su comercialización, se han notificado casos de sobredosis de hasta 72 mg (24 veces la dosis recomendada para controlar el peso). Los casos notificados incluyeron náuseas, vómitos intensos e hipoglucemia grave. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente. Se debe observar al paciente para detectar signos clínicos de deshidratación y se deben controlar sus niveles de glucosa en sangre. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: fármacos utilizados en la diabetes, análogos del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). Código ATC: A10BJ02. Mecanismo de acción Liraglutida es un análogo acilado humano del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) con un 97% de homología de secuencia de aminoácidos con el GLP-1 humano endógeno. Liraglutida se une al receptor de GLP-1 (GLP-1R) y lo activa. El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos, pero el mecanismo de acción exacto no está completamente claro. En estudios llevados a cabo con animales, la administración periférica de liraglutida supuso la absorción en regiones específicas del cerebro implicadas en la regulación del apetito, donde liraglutida, a través de la activación específica de GLP-1R, aumentó la saciedad y redujo las señales de hambre principales que permitieron perder peso. Los receptores del GLP-1 también se expresan en localizaciones específicas del corazón, sistema vascular, sistema inmunitario y riñones. En modelos de ratón con aterosclerosis, liraglutida previno la progresión de la placa aórtica y redujo la inflamación en la placa. Además, liraglutida tuvo un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos. Liraglutida no redujo el tamaño de placa de las placas ya establecidas. **Efectos farmacodinámicos** Liraglutida contribuye a reducir el peso corporal en humanos principalmente a través de la pérdida de materia grasa con reducciones relativas de grasa visceral que son mayores que la pérdida de grasa subcutánea. Liraglutida regula el apetito porque aumenta la sensación de plenitud y saciedad, a la vez que reduce la sensación de hambre y el posible consumo de alimentos, lo que conduce a una reducción en la ingesta de alimentos. En comparación con el placebo, liraglutida no incrementa el gasto de energía. Liraglutida estimula la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón de forma glucosa-dependiente, lo que reduce la glucosa en ayunas y posprandial. El efecto hipoglucemiante es mayor en pacientes con prediabetes y diabetes que en los pacientes con normoglucemia. Los ensayos clínicos sugieren que liraglutida mejora y mantiene la función de las células beta según HOMA-B y la relación proinsulina/insulina. **Eficacia clínica y seguridad** La eficacia y seguridad de liraglutida para controlar el peso en combinación con una menor ingesta de calorías y un aumento de la actividad física se evaluó en cuatro ensayos aleatorizados de fase 3, doble ciego y controlados por placebo en los que participaron un total de 5.358 pacientes adultos. **Ensayo 1 (SCALE Obesity & Pre-Diabetes - 1839)**: se estratificaron un total de 3.731 pacientes con obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²) o con sobrepeso (IMC ≥ 27 kg/m²) con dislipidemia y/o hipertensión según el estado de la pre-diabetes en el examen previo y el IMC inicial (≥ 30 kg/m² o < 30 kg/m²). Se aleatorizaron todos los 3.731 pacientes a 56 semanas de tratamiento y los 2.254 pacientes con pre-diabetes en el examen previo se aleatorizaron a 160 semanas de tratamiento. Ambos periodos de tratamiento estuvieron seguidos de un período de seguimiento, observacional, de 12 semanas sin medicamento/placebo. El tratamiento de base para todos los pacientes consistió en la intervención del estilo de vida, en forma de dieta hipocalórica y ejercicio orientado. En la parte del ensayo 1 de 56 semanas, se evaluó la pérdida de peso corporal en todos los 3.731 pacientes aleatorizados (de los cuales 2.590 completaron el estudio). En la parte del ensayo 1 de 160 semanas, se evaluó el tiempo hasta el inicio de la diabetes tipo 2 en los 2.254 pacientes aleatorizados con pre-diabetes (de los cuales 1.128 completaron el estudio). **Ensayo 2 (SCALE Diabetes - 1922)**: ensayo de 56 semanas de duración en el que se evaluó la pérdida de peso corporal en 846 pacientes aleatorizados (de los cuales 628 completaron el ensayo) con obesidad y sobrepeso, además de diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada (rango de HbA_{1c} 7-10%). El tratamiento al comienzo del ensayo consistió en dieta y ejercicio solamente o en metformina, una sulfonilurea o una glitazona en monoterapia, o una combinación de estos. **Ensayo 3 (SCALE Sleep Apnoea - 3970)**: ensayo de 32 semanas de duración en el que se evaluó la gravedad de la apnea del sueño y la pérdida de peso corporal en 359 pacientes aleatorizados (de los cuales 276 completaron el ensayo) con obesidad y apnea del sueño obstructiva moderada o grave. **Ensayo 4 (SCALE Maintenance - 1923)**: ensayo de 56 semanas de duración en el que se evaluó el mantenimiento y la pérdida de peso corporal en 422 pacientes aleatorizados (de los cuales 305 completaron el ensayo) con obesidad y sobrepeso, además de hipertensión o dislipidemia tras experimentar una pérdida de peso anterior del $\geq 5\%$ a causa de una dieta baja en calorías. **Peso corporal** Se alcanzó una mayor pérdida de peso con liraglutida que con placebo en pacientes con obesidad o sobrepeso en todos los grupos estudiados. En todas las poblaciones del ensayo, fue mayor el porcentaje de pacientes que experimentaron una pérdida de peso $\geq 5\%$ y $> 10\%$ con liraglutida en comparación con placebo (tablas 4-6). En la parte del ensayo 1 de 160 semanas, la pérdida de peso se produjo, de forma principal, en el primer año y se mantuvo durante las 160 semanas. En el ensayo 4, fue mayor el número de pacientes que mantuvieron la pérdida de peso alcanzada con anterioridad al inicio del tratamiento con liraglutida que con placebo (81,4% y 48,9%, respectivamente). Los datos específicos sobre la pérdida de peso, los pacientes que respondieron al tratamiento, la evolución temporal y la distribución acumulada del cambio de peso (en %) correspondientes a los ensayos 1-4 aparecen en las tablas 4-8 y en las figuras 1, 2 y 3. **Pérdida de peso después de 12 semanas de tratamiento con liraglutida (3,0 mg)** Los pacientes con respuesta inicial rápida se definieron como los pacientes en los que se produjo una pérdida de peso $\geq 5\%$ tras 12 semanas con la dosis de tratamiento de liraglutida (4 semanas de aumento de dosis y 12 semanas con la dosis de tratamiento). En la parte del ensayo 1 de 56 semanas, el 67,5% de los pacientes lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$ después de 12 semanas. En el ensayo 2, el 50,4% de los pacientes lograron una pérdida de peso $\geq 5\%$ después de 12 semanas. Si se continúa el tratamiento con liraglutida, se prevé que el 86,2% de los pacientes con respuesta inicial rápida alcancen una pérdida de peso $\geq 5\%$ que el 51% alcance una pérdida de peso $\geq 10\%$ después de 1 año de tratamiento. Se prevé que los pacientes con respuesta inicial rápida que completen 1 año de tratamiento pierdan una media del 11,2% de su peso corporal inicial (9,7% en hombres y 11,6% en mujeres). Para los pacientes que presentan una pérdida de peso $< 5\%$ tras 12 semanas con la dosis de tratamiento de liraglutida, la proporción de pacientes que no consiguen experimentar una pérdida de peso $\geq 10\%$ tras 1 año es del 93,4%. **Control glucémico** El tratamiento con liraglutida mejora de forma significativa los parámetros glucémicos en subpoblaciones con normoglucemia, prediabetes y diabetes mellitus tipo 2. En la parte del ensayo 1 de 56 semanas, desarrollaron menos diabetes mellitus tipo 2 los pacientes tratados con liraglutida que los tratados con placebo (0,2% frente a 1,1%). En comparación con los pacientes tratados con placebo, la prediabetes inicial desapareció en más pacientes (69,2% frente a 32,7%). En la parte del ensayo 1 de 160 semanas, la variable principal de eficacia fue la proporción de pacientes con aparición de diabetes mellitus tipo 2 evaluada como tiempo hasta el inicio. En la semana 160, durante el tratamiento, el 3% de los pacientes tratados con Saxenda y el 11% de los pacientes tratados con placebo, fueron diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2. El tiempo estimado hasta la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg fue 2,7 veces mayor (con un intervalo de confianza del 95 % de (1,9, 3,9)), y el índice de riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 fue de 0,2 para liraglutida frente a placebo. **Factores de riesgo cardiometabólicos** El tratamiento con liraglutida mejoró de forma significativa la presión arterial sistólica y la circunferencia de la cintura en comparación con placebo (tablas 4, 5 y 6). **Índice de Apnea-Hipopnea (IAH)** El tratamiento con liraglutida reduce de manera significativa la gravedad de la apnea obstructiva del sueño como indica el cambio con respecto al nivel basal del IAH frente a placebo (tabla 7).

Tabla 4 Ensayo 1: Cambios en peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 56 respecto a los valores iniciales

	Saxenda (N=2437)	Placebo (N=1225)	Saxenda vs. placebo		
Peso corporal					
Valor inicial, kg (DS)	106,3 (21,2)	106,3 (21,7)	-		
Cambio medio en la semana 56, % (IC 95%)	-8,0	-2,6	-5,4** (-5,8; -5,0)		
Cambio medio en la semana 56, kg (IC 95%)	-8,4	-2,8	-5,6** (-6,0; -5,1)		
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	63,5	26,6	4,8** (4,1; 5,6)		
Proporción de pacientes que pierden $> 10\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	32,8	10,1	4,3** (3,5; 5,3)		
Glucemia y factores cardiometabólicos	Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio	
HbA _{1c} , %	5,6	-0,3	5,6	-0,1	-0,23** (-0,25; -0,21)
GPA, mmol/l	5,3	-0,4	5,3	-0,01	-0,38** (-0,42; -0,35)
Presión arterial sistólica, mmHg	123,0	-4,3	123,3	-1,5	-2,8** (-3,6; -2,1)
Presión arterial diastólica, mmHg	78,7	-2,7	78,9	-1,8	-0,9* (-1,4; -0,4)
Circunferencia de la cintura, cm	115,0	-8,2	114,5	-4,0	-4,2** (-4,7; -3,7)

Grupo completo de análisis. En lo que se refiere al peso corporal, HbA_{1c}, GPA, presión arterial y circunferencia de la cintura, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ ($> 10\%$) de peso corporal. La falta de valores posiniciales se imputaron utilizando la última observación obtenida. * p<0,05. ** p<0,0001. IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.

Tabla 5 Ensayo 1: Cambios en el peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 160 respecto a los valores iniciales

	Saxenda (N=1472)	Placebo (N=738)	Saxenda vs. placebo
Peso corporal			
Valor inicial, kg (DS)	107,6 (21,6)	108,0 (21,8)	-

	Cambio medio en la semana 160, % (IC 95%)	-6,2	-1,8	-4,3** (-4,9; -3,7)	
Cambio medio en la semana 160, kg (IC 95%)	-6,5	-2,0	-4,6** (-5,3; -3,9)		
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 160, % (IC 95%)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Proporción de pacientes que pierden $> 10\%$ de peso corporal en la semana 160, % (IC 95%)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
Glucemia y factores cardiometabólicos	Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio	
HbA _{1c} , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
GPA, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Presión arterial sistólica, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Presión arterial diastólica, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Circunferencia de la cintura, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Grupo completo de análisis. En lo que se refiere al peso corporal, HbA_{1c}, GPA, presión arterial y circunferencia de la cintura, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 160 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 160 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ ($> 10\%$) de peso corporal. La falta de valores posiniciales se imputaron utilizando la última observación obtenida. ** p<0,0001. IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.

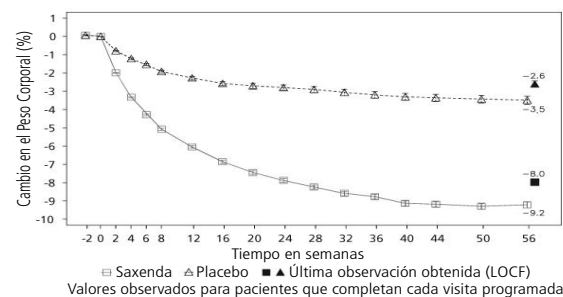


Figura 1 Cambio en el peso corporal inicial (%) con el tiempo en el ensayo 1 (0-56 semanas)

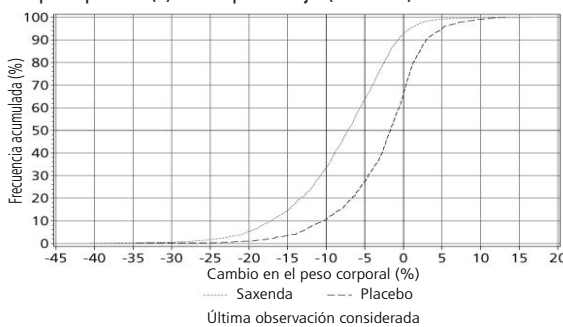


Figura 2 Distribución acumulada del cambio de peso (%) tras 56 semanas de tratamiento en el ensayo 1

Tabla 6 Ensayo 2: Cambios en peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 56 respecto a los valores iniciales

	Saxenda (N=412)	Placebo (N=211)	Saxenda vs. placebo		
Peso corporal					
Valor inicial, kg (DS)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)	-		
Cambio medio en la semana 56, % (IC 95%)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Cambio medio en la semana 56, kg (IC 95%)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Proporción de pacientes que pierden $> 10\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
Glucemia y factores cardiometabólicos	Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio	
HbA _{1c} , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
GPA, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Presión arterial sistólica, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Presión arterial diastólica, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Circunferencia de la cintura, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,2** (-4,2; -2,2)

Grupo completo de análisis. En lo que se refiere al peso corporal, HbA_{1c}, GPA, presión arterial y circunferencia de la cintura, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ ($> 10\%$) de peso corporal. La falta de valores posiniciales se imputaron utilizando la última observación obtenida. * p<0,05. ** p<0,0001. IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.

Tabla 7 Ensayo 3: Cambios en peso corporal y en el Índice de Apnea-Hipopnea en la semana 32 respecto a los valores iniciales

	Saxenda (N=180)	Placebo (N=179)	Saxenda vs. placebo
Peso corporal			
Valor inicial, kg (DS)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)	-
Cambio medio en la semana 32, % (IC 95%)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)
Cambio medio en la semana 32, kg (IC 95%)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 32, % (IC 95%)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)

	Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio
Índice de Apnea-Hipopnea, episodios/hora	49,0	-12,2	49,3	-6,1
				-6,1** (-11,0; -1,2)

Grupo completo de análisis. Los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 32 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 32 son diferencias estimadas de tratamiento (IC 95%). Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden >5% de peso corporal. La falta de valores posiciales se imputaron utilizando la última observación obtenida. * p<0,05, ** p<0,001, IC=intervalo de confianza, DS=desviación estándar.

Tabla 8 Ensayo 4: Cambios en peso corporal en la semana 56 respecto al valor inicial

	Saxenda (N=207)	Placebo (N=206)	Saxenda vs. placebo
Valor inicial, kg (DS)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	-
Cambio medio en la semana 56, % (IC 95%)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Cambio medio en la semana 56, kg (IC 95%)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Proporción de pacientes que pierden ≥5% de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Proporción de pacientes que pierden >10% de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Grupo completo de análisis. Los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥5% de peso corporal. La falta de valores posiciales se imputaron utilizando la última observación obtenida. ** p<0,001, IC=intervalo de confianza, DS=desviación estándar.

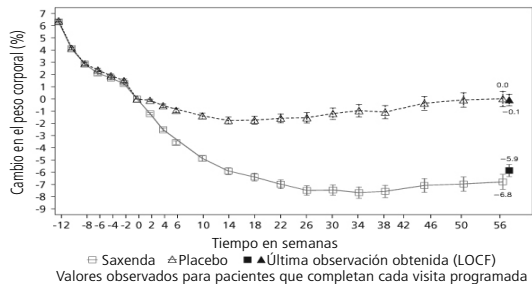


Figura 3 Cambio en el peso corporal (%) con el tiempo desde la aleatorización (semana 0) para el ensayo 4
Antes de la semana 0, el tratamiento de los pacientes consistió exclusivamente en una dieta baja en calorías y ejercicio. En la semana 0 los pacientes fueron aleatorizados para recibir Saxenda o placebo.

Immunogenicidad De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los fármacos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antiliraglutida tras el tratamiento con liraglutida. En los ensayos clínicos, el 2,5% de los pacientes tratados con liraglutida desarrolló anticuerpos antiliraglutida. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de liraglutida. **Evaluación cardiovascular** Un grupo de expertos independiente y externo se encargó de valorar los acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE) y los definió como infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y muerte cardiovascular. En todos los ensayos clínicos a largo plazo realizados con Saxenda, se produjeron 6 MACE en pacientes tratados con liraglutida y 10 MACE en pacientes que recibieron placebo. El índice de riesgo y el IC 95% es 0,33 [0,12; 0,90] para liraglutida en comparación con placebo. En los ensayos clínicos de fase 3 se ha observado que liraglutida produce un aumento medio de la frecuencia cardíaca desde el valor inicial de 2,5 latidos por minuto (el valor varía entre los ensayos de 1,6 a 3,6 latidos por minuto). La frecuencia cardíaca alcanzó su valor máximo después de 6 semanas aproximadamente. No se ha determinado el impacto clínico a largo plazo de este aumento medio de la frecuencia cardíaca. Este cambio en la frecuencia cardíaca fue reversible tras la interrupción del tratamiento con liraglutida (ver sección 4.4). El ensayo "Efecto y acción de la liraglutida en la diabetes: evaluación de los resultados de variables cardiovasculares" (LEADER) incluyó a 9.340 pacientes con diabetes tipo 2 que no estaba controlada de forma adecuada. La gran mayoría de estos pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a liraglutida en una dosis diaria de hasta 1,8 mg (4.668) o placebo (4.672), ambos con un tratamiento estándar de base. La duración de la exposición fue de entre 3,5 años y 5 años. La edad media fue de 64 años y el IMC medio fue de 32,5 kg/m². La HbA_{1c} basal media fue de 8,7 con una mejora después de 3 años del 1,2% en pacientes asignados a liraglutida y del 0,8% en pacientes asignados a placebo. La variable primaria fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier acontecimiento adverso cardiovascular grave (MACE): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Liraglutida redujo significativamente la tasa de acontecimientos adversos cardiovasculares graves (acontecimientos de la variable primaria, MACE) frente a placebo (3,41 frente a 3,90 por 100 paciente-años de observación en los grupos de liraglutida y placebo respectivamente) con una disminución del riesgo del 13%, HR 0,87, [0,78; 0,97] (95% IC) (p=0,005) (ver figura 4).

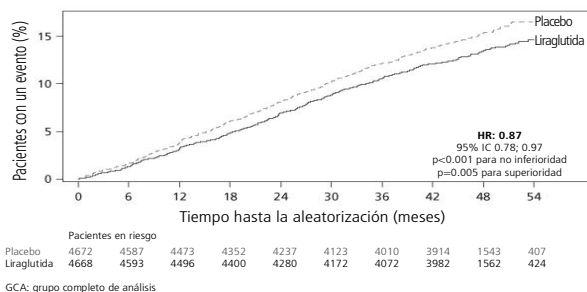


Figura 4 Serie de tiempo Kaplan Meier hasta el primer MACE - Población GCA
Población pediátrica La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Saxenda en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la obesidad (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). En un ensayo doble ciego comparando la eficacia y seguridad de Saxenda frente a placebo en la pérdida de peso en adolescentes con obesidad de 12 años en adelante, Saxenda fue superior al placebo en la reducción de peso (evaluado como Puntuación de la Desviación Estándar del IMC) después de 56 semanas de tratamiento (tabla 9). Una mayor proporción de pacientes alcanzó reducciones del ≥5% y ≥10% en el IMC con liraglutida que con placebo, además de mayores reducciones en la media del IMC y peso corporal (tabla 9). Se observó una ganancia de peso, después 26 semanas del periodo de seguimiento del producto una vez finalizado el ensayo con liraglutida vs placebo (tabla 9).

Tabla 9 Ensayo 4180: Cambios en peso corporal e IMC en la semana 56 respecto al valor inicial y cambios en el IMC SDS (por sus siglas en inglés) desde la semana 56 a la 82

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda vs. placebo
IMC SDS			
Valor inicial, IMC SDS (DS)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	-
Cambio medio en la semana 56 (95% IC)	-0,23	0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
Semana 56, IMC SDS (DS)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	-
Cambio medio desde la semana 56 a la 82, IMC SDS (95% IC)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
Peso corporal			

Valor inicial, kg (DS)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	-
Cambio medio en la semana 56, % (95% IC)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Cambio medio en la semana 56, kg (95% IC)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
IMC			
Valor inicial, kg/m ² (DS)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	-
Cambio medio en la semana 56, kg/m ² (95% IC)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Proporción de pacientes que pierden ≥5% de IMC en la semana 56, % (95% IC)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Proporción de pacientes que pierden ≥10% de IMC en la semana 56, % (95% IC)	26,08	8,11	4,00** (1,81; 8,83)

Grupo completo de análisis. Para IMC SDS, peso e IMC, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Para el IMC SDS, el valor en la semana 56 son medias, para los cambios desde la semana 56 a la 82 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 82 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden ≥5% de IMC basal. La falta de valores se imputaron a una referencia múltiple (x100) del enfoque de imputación. *p<0,01, **p<0,001, IC=intervalo de confianza, DS=desviación estándar. Basado en la tolerabilidad, 103 pacientes (82,4%) escalaron y se mantuvieron en la dosis de 3,0 mg, 11 pacientes (8,8%) escalaron y se mantuvieron en las dosis de 2,4 mg, 4 pacientes (3,2%) escalaron y se mantuvieron en las dosis de 1,8 mg, 4 pacientes (3,2%) escalaron y se mantuvieron en las dosis de 1,2 mg y 3 pacientes (2,4%) escalaron y se mantuvieron en las dosis de 0,6 mg. No se encontraron efectos en el crecimiento o en el desarrollo puberal tras 56 semanas de tratamiento. Se llevó a cabo un ensayo doble ciego de 16 semanas y un ensayo abierto de 36 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de Saxenda en pacientes pediátricos con síndrome de Prader-Willi y obesidad. El estudio incluyó a 32 pacientes de entre 12 y <18 años de edad (parte A) y a 24 pacientes de entre 6 y <12 años de edad (parte B). Los pacientes fueron aleatorizados a 2,1 para recibir Saxenda o placebo. Los pacientes con un peso corporal inferior a 45 kg comenzaron el escalado con una dosis más baja; 0,3 mg en lugar de 0,6 mg y se escalaron hasta una dosis máxima de 2,4 mg. La diferencia estimada entre tratamientos en la media del IMC SDS fue similar con Saxenda y con placebo a las 16 semanas (parte A: -0,20 vs -0,13, parte B: -0,50 vs -0,44) y a las 52 semanas (parte A: -0,31 vs -0,17, parte B: -0,73 vs -0,67). No se observaron problemas de seguridad adicionales en el ensayo. **5.2 Propiedades farmacocinéticas** **Absorción** La absorción de liraglutida tras la administración por vía subcutánea fue lenta, alcanzando su concentración máxima aproximadamente a las 11 horas tras su administración. La media de la concentración en estado estacionario de liraglutida (AUC_∞) alcanzó aproximadamente los 31 nmol/l en pacientes con obesidad (IMC 30-40 kg/m²) tras la administración de 3 mg de liraglutida. La exposición a liraglutida aumentó proporcionalmente con la dosis. La biodisponibilidad absoluta de liraglutida tras su administración por vía subcutánea es de aproximadamente un 55%. **Distribución** El volumen de distribución aparente medio tras la administración subcutánea es de 20-25 l (para una persona que pesa unos 100 kg). Liraglutida se une a gran medida a proteínas plasmáticas (>98%). **Biotransformación** Durante 24 horas tras la administración de una única dosis de [³H]-liraglutida a sujetos sanos, el componente mayoritario en plasma fue liraglutida intacta. Se detectaron dos metabolitos minoritarios en el plasma (<5% y <5% de la exposición a radioactividad plasmática total). **Eliminación** Liraglutida se metaboliza endógenamente de un modo similar de las proteínas grandes sin un órgano específico como ruta principal de eliminación. Tras una dosis de [³H]-liraglutida, no se detectó liraglutida intacta en orina o heces. Unicamente una proporción menor de la radioactividad administrada se excretó en forma de metabolitos relacionados con liraglutida a través de orina o heces (6% y 5% respectivamente). La radioactividad en orina y heces se excretó principalmente durante los primeros 6-8 días y correspondió a tres metabolitos minoritarios respectivamente. El aclaramiento medio tras la administración por vía subcutánea de liraglutida es de aproximadamente 0,9-1,4 l/h con una vida media de eliminación de aproximadamente 13 horas. **Poblaciones especiales** **Edad avanzada** La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados de un análisis de datos farmacocinéticos de la población de pacientes con obesidad y sobrepeso (entre 18 y 82 años). No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. **Sexo** Según los resultados de los análisis farmacocinéticos de la población, las mujeres tienen un aclaramiento de liraglutida ajustado al peso que es inferior en un 24% al de los hombres. Según los datos de respuesta a la exposición, no es necesario un ajuste de dosis en función del sexo del paciente. **Origen étnico** El origen étnico no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados del análisis farmacocinético de la población en la que se incluyeron pacientes con obesidad y sobrepeso de grupos de población blanca, negra, asiática, hispanoamericana y no hispanoamericana. **Peso corporal** La exposición a liraglutida disminuye con un aumento del peso corporal inicial. La dosis diaria de 3,0 mg de liraglutida proporcionó exposiciones sistémicas adecuadas sobre el rango de pesos de 60 a 234 kg cuya respuesta a la exposición se evaluó en los ensayos clínicos. No se estudió la exposición a liraglutida en pacientes con un peso corporal superior a los 234 kg. **Insuficiencia hepática** Se evaluó la farmacocinética de liraglutida en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática en un ensayo de dosis única (0,75 mg). La exposición a liraglutida disminuyó un 13-23% en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición fue significativamente menor (44%) en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child Pugh >9). **Insuficiencia renal** La exposición a liraglutida disminuyó en pacientes con insuficiencia renal en comparación con los individuos con una función renal normal en un ensayo de dosis única (0,75 mg). La exposición a liraglutida disminuyó el 33%, 14%, 27% y 26%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, CrCl 50-80 ml/min), moderada (CrCl 30-50 ml/min) y grave (CrCl <30 ml/min) y con enfermedad renal en etapa terminal con necesidad de diálisis. **Población pediátrica** Las propiedades farmacocinéticas de liraglutida 3,0 mg en pacientes adolescentes con obesidad con edades entre los 12 hasta menos de 18 años (134 pacientes, peso corporal entre 62-178 kg), se evaluaron en estudios clínicos. La exposición a liraglutida en adolescentes (edad entre 12 hasta menos de 18 años) fue similar a la de los adultos con obesidad. Las propiedades farmacocinéticas se evaluaron también en un estudio de farmacología clínica en población pediátrica con obesidad con edades de 7-11 años (13 pacientes, peso corporal entre 54-87 kg) respectivamente. Se observó que la exposición asociada con 3 mg de liraglutida era comparable entre los niños de 7 a 11 años de edad, adolescentes y adultos con obesidad tras la corrección por peso corporal. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad. Se observaron tumores no letales en células C de tiroides en estudios de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas y ratones. En ratas no se ha observado el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). Estos tumores no se observaron en monos tratados durante 20 meses. Estos hallazgos en monos están provocados por un mecanismo específico no genotóxico mediado por el receptor GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos es probablemente baja pero no se puede excluir completamente. No se ha detectado ningún otro tumor relacionado con el tratamiento. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad, pero sí un leve aumento de las muertes embrionarias tempranas a la dosis más alta. La administración de liraglutida durante el periodo intermedio de gestación provocó una reducción en el peso de la madre y en el crecimiento del feto con efectos no claros sobre las costillas en ratas y en la variación esquelética en el conejo. El crecimiento neonatal se redujo en el caso de las ratas durante su exposición a liraglutida y continuó durante el periodo de destete en el grupo de dosis elevada. Se desconoce si la disminución en el crecimiento de las crías se debe a una reducción en la ingesta de leche debido a un efecto directo del GLP-1 o a una reducción de la producción de leche materna a causa de una disminución de la ingesta calórica. Liraglutida ocasionó un retraso en la maduración sexual en ratas jóvenes tanto en machos como hembras en exposiciones clínicas relevantes. Estos retrasos no tuvieron impacto en la fertilidad y la capacidad reproductiva en ambos sexos, o en la capacidad de las hembras de mantener el embarazo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** Fosfato disódico dihidrato Propilenglicol Fenol Ácido clorhídrico (para ajuste del pH) Hidróxido de sodio (para ajuste del pH) Agua para preparaciones inyectables **6.2 Incompatibilidades** Las sustancias añadidas a Saxenda pueden provocar la degradación de liraglutida. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Período de validez** 30 meses. Después del primer uso: 1 mes. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar lejos del congelador. Después del primer uso: conservar por debajo de 30°C o en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (bromobutilo) y una hoja de caucho laminado (bromobutilo/polioisopreno) dentro de una pluma precargada desechable multidosis hecha de polipropileno, poliacetal, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno. Cada pluma contiene 3 ml de solución pudiendo suministrar dosis de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg y 3,0 mg. Envases con 1, 3 o 5 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** La solución no se debe utilizar si no tiene un aspecto transparente e incoloro o casi incoloro. Saxenda no se debe utilizar si se ha congelado. La pluma está diseñada para ser utilizada con agujas desechables NovoFine o NovoTwist de hasta 8 mm de longitud y de calibre 32 G. Las agujas no están incluidas. Se debe indicar al paciente que deseché la aguja después de cada inyección y que conserve la pluma sin la aguja puesta. De esta forma se evita la contaminación, las infecciones y la pérdida de producto. Así también se garantiza que la dosificación es precisa. 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** Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Baosvedt Dinamarca **8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/15/992/001-003-9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 23/marzo/2015 Fecha de la última renovación: 09/diciembre/2019 **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 12/2021 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación: Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada: envase con 5 plumas precargadas de 3 ml. PVP IVA: 283,05 €. Medicamento no financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma precargada: envase con 3 plumas precargadas de 3 ml. PVP IVA: 185,81 €. Medicamento no financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Intrarosa 6,5 mg óvulos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada óvulo contiene 6,5 mg de prasterona. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Óvulo. Óvulos de color blanco a blanquecino, con forma de bala, de aproximadamente 28 mm de longitud y 9 mm de diámetro en su extremo más ancho. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Intrarosa está indicado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas de moderados a graves. **Posología y forma de administración:** **Posología:** La dosis recomendada es de 6,5 mg de prasterona (un óvulo) administrada una vez al día, al acostarse. Solo debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos. Si se olvida una dosis, debe aplicarse tan pronto como la paciente lo recuerde. Ahora bien, si faltan menos de 8 horas para la dosis siguiente, la paciente no debe administrarse el óvulo olvidado. No deben utilizarse dos óvulos para compensar una dosis olvidada. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada:** No se considera necesario ajustar la dosis en mujeres de edad avanzada. **Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:** Dado que Intrarosa actúa localmente en la vagina, no es necesario ajustar la dosis en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia renal o hepática o cualquier otra anomalía o enfermedad sistémica. **Población pediátrica:** El uso de Intrarosa en niñas de cualquier grupo de edad para la indicación de atrofia vulvovaginal debida a la menopausia no es relevante. **Forma de administración:** Vía vaginal. Intrarosa puede insertarse en la vagina con el dedo o con un aplicador suministrado dentro del envase identificado. El óvulo debe introducirse en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza. Si se inserta con un aplicador, deben seguirse los pasos siguientes: 1. Antes de su empleo, debe activarse el aplicador (tirando del émbolo hacia atrás). 2. El extremo plano del óvulo debe introducirse en el extremo abierto del aplicador activado. 3. El aplicador se debe insertar en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza. 4. El émbolo del aplicador se debe presionar para liberar el óvulo. 5. A continuación, debe retirarse el aplicador y desmontarlo para lavar las dos partes del mismo durante 30 segundos con agua corriente, que seguidamente se secan con una toalla de papel y se vuelven a montar. El aplicador debe mantenerse en un lugar limpio hasta su siguiente utilización. 6. Cada aplicador debe desecharse después de una semana de uso (se proporcionan dos aplicadores adicionales). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes; Hemorragia vaginal no diagnosticada; Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama; Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio); Hiperplasia endometrial no tratada; Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas; Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar); Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver Advertencias y precauciones especiales de empleo; Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio); Porfiria. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Solo debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos **después** de la discusión entre paciente y médico. Antes de iniciar el tratamiento con Intrarosa, se deben obtener antecedentes clínicos personales y familiares completos. La exploración física (incluida la pelvis y la mama) debe guiarse por estos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo de acuerdo con la decisión del médico. Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre cambios en las mamas que se deben comunicar a su médico o enfermera (ver más adelante «Cáncer de mama»). Se deben realizar exploraciones complementarias, como citologías vaginales y mediciones de la presión arterial, de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. **Situaciones que requieren supervisión.** Si se produce o se ha producido previamente cualquiera de las situaciones siguientes, y/o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente debe ser vigilada estrechamente. Debe tenerse en cuenta que tales condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Intrarosa, en particular: Liomioma (fibroma uterino) o endometriosis, Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación), Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado, Hipertensión, Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático), Diabetes mellitus con o sin afectación vascular, Colelitiasis, Migraña o cefalea (intensa), Lupus eritematoso sistémico, Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación), Epilepsia, Asma, Otosclerosis. **Motivos para la retirada inmediata del tratamiento:** El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las situaciones siguientes: Ictericia o deterioro de la función hepática, Aumento significativo de la presión arterial, Aparición de cefalea migrañosa, Embarazo. **Hiperplasia y carcinoma endometriales:** La prasterona se metaboliza en compuestos estrogénicos. En mujeres con el útero íntacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos exógenos durante periodos de tiempo prolongados. No se han notificado casos de hiperplasia endometrial en mujeres tratadas durante 52 semanas en estudios clínicos. No se ha estudiado Intrarosa en mujeres con hiperplasia endometrial. Cuando la administración vaginal de medicamentos estrogénicos logre una exposición sistémica a estrógenos dentro del intervalo 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 estrogénicos. Los siguientes riesgos se han asociado a la Terapia hormonal sustitutiva (THS) sistémica y se aplican en menor medida a los estrógenos administrados por vía vaginal, con los que se logra una exposición sistémica que se mantiene dentro del intervalo 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 metanálisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en las mujeres que reciben THS sistémica con solo estrógenos, que se hace evidente a los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de ovario activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de ovario en 1.196 mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg, lo que supone una tasa de incidencia superior a la observada en la población normal de la misma edad. Hay que señalar que este caso estaba presente antes del inicio del tratamiento y que tenía una mutación de BRCA1. **Citología vaginal anómala:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con citologías vaginales anómalas (atipias en células escamosas de significado incierto (ASCUS)) o peores. Se han notificado casos de citologías vaginales anómalas que correspondían a ASCUS o a lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) en mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg (casos frecuentes). **Tromboembolismo venoso:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. La THS se asocia a un riesgo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS que después (ver reacciones adversas). Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un mayor riesgo de TEV y la THS puede contribuir a ese riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver contraindicaciones). Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), período de embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV. Como con todos los pacientes postoperados, se considerarán medidas profilácticas para la prevención de TEV después de una intervención quirúrgica. Si se prevé una inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS entre 4 y 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa. A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se les puede ofrecer la opción de un cribado, tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es «grave» (p. ej., deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada. Las mujeres que ya sigan un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS. El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Debe indicarse a las mujeres que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea). Se ha notificado un caso de embolia pulmonar en el grupo tratado con 6,5 mg y otro en el grupo de placebo durante los ensayos clínicos. **Arteriopatía coronaria (AC)/Hipertensión:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con hipertensión no controlada (presión arterial superior a 140/90 mmHg) y enfermedad cardiovascular. Se han notificado casos poco frecuentes de hipertensión en los ensayos clínicos, con unas tasas de incidencia similares en los dos grupos (6,5 mg de prasterona y placebo). No se han notificado casos de arteriopatía coronaria durante los ensayos clínicos. **Accidente cerebrovascular isquémico:** El tratamiento sistémico solo con estrógenos se asocia a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que reciben THS aumentará con la edad (ver reacciones adversas). Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial. No se han notificado casos de enfermedad tromboembólica arterial durante los ensayos clínicos. **Otros trastornos observados con la THS.** Se debe vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca, ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos. Durante el tratamiento con estrógenos o la terapia hormonal sustitutiva, se debe vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos raros de elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis. Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo unido con proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que elevará los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar también (como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina). El uso de THS no mejora la función cognitiva. Hay algunos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años de edad. Ninguno de estos trastornos se ha observado con Intrarosa durante los ensayos clínicos. Las mujeres con infección vaginal deben recibir tratamiento antibiótico adecuado antes de empezar a tomar Intrarosa. Debido a la fusión de la base de grasa, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales causado por el tratamiento, puede producirse flujo vaginal, aunque no será preciso interrumpir la medicación (ver reacciones adversas). Se debe evitar el uso de Intrarosa con preservativos, diafragmas o capuchones cervicales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*3. Estudio en mujeres sin útero.

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

1. **Baquedano L, et al.** Síndrome genitourinario de la menopausia, MenoGuía AEEM. Primera edición 2020.
2. **Labrie F et al.** Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? Menopause 2017;24(4): 452-61
3. **Labrie F et al.** Science of Intracrinology in postmenopausal woman. Menopause 2017; 24(6): 702-12
4. **Ficha técnica Intrarosa 6,5 mg óvulos.** https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171255001/FT_1171255001.pdf: 1-14
5. **BOT.** Base de Datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Julio 2021.
6. **Labrie F et al.** Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. Menopause 2009; 16(5): 907-22
7. **Mendoza N.** Intracrinología: mecanismo de acción. Clinics & Medical Advances 2018; 1-13
8. **Labrie F et al.** Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. Menopause. 2016;23(3):243-56
9. **Labrie F et al.** Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. Maturitas. 2015;81(1):46-56
10. **Archer DF et al.** Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). Menopause. 2015;22(9):950-63
11. **Labrie F et al.** Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. Menopause. 2009;16(5):897-906
12. **Labrie F et al.** Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. J Sex Med. 2015 Dec;12(12):2401-12
13. **Labrie F, et al.** Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. Menopause: The Journal of the North American Menopause Society. 2009;16(5):907-22

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

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. EVOPAD 25µg/24h parches transdérmicos EVOPAD 50µg/24h parches transdérmicos EVOPAD 75µg/24h parches transdérmicos EVOPAD 100µg/24h parches transdérmicos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** EVOPAD 25 µg/24 h parches transdérmicos. 1,55 mg de estradiol formulado como 1,6 mg de estradiol hemihidratado. EVOPAD 50 µg/24 h parches transdérmicos. 3,10 mg de estradiol formulado como 3,2 mg de estradiol hemihidratado. EVOPAD 75 µg/24 h parches transdérmicos. 4,65 mg de estradiol formulado como 4,8 mg de estradiol hemihidratado. EVOPAD 100 µg/24 h parches transdérmicos. 6,20 mg de estradiol formulado como 6,4 mg de estradiol hemihidratado Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** EVOPAD es un parche transdérmico de tipo matricial, cuadrado, transparente, auto-adhesivo, con un espesor de 0,1 mm, para la aplicación sobre la superficie de la piel. EVOPAD es un parche laminado plano de dos capas. La primera capa es una lámina protectora flexible, traslúcida y casi incolora. La segunda capa es una lámina adhesiva monocapa (matriz) formada por adhesivo acrílico y goma guar y que contiene estradiol hemihidratado (17-β-estradiol). Este sistema está protegido por una hoja despegable de poliéster que está fijada a la matriz adhesiva y se quita antes de aplicar el parche a la piel. La hoja de poliéster está recubierta de silicona por ambos lados. La hoja despegable tiene una abertura con forma de S para facilitar su retirada antes de usar el parche. Cada EVOPAD se suministra dentro de un sobre protector herméticamente cerrado. EVOPAD está disponible en cuatro tamaños que corresponden a cuatro dosis diferentes: **EVOPAD 25 µg/24 h parches transdérmicos** tiene una superficie de 8 cm² y contiene 1,6 mg de estradiol hemihidratado, lo que corresponde a una liberación nominal de 25 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 25 en el centro del borde inferior. **EVOPAD 50 µg/24 h parches transdérmicos** tiene una superficie de 16 cm² y contiene 3,2 mg de estradiol hemihidratado, lo que corresponde a una liberación nominal de 50 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 50 en el centro del borde inferior. **EVOPAD 75 µg/24 h parches transdérmicos** tiene una superficie de 24 cm² y contiene 4,8 mg de estradiol hemihidratado, lo que corresponde a una liberación nominal de 75 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 75 en el centro del borde inferior. **EVOPAD 100 µg/24 h parches transdérmicos** tiene una superficie de 32 cm² y contiene 6,4 mg de estradiol hemihidratado, lo que corresponde a una liberación nominal de 100 µg de estradiol cada 24 horas. La cara externa de la lámina protectora lleva impresa la marca CE 100 en el centro del borde inferior. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** -Terapia de sustitución de estrógeno para corregir la deficiencia de estrógeno y síntomas asociados debidos a menopausia, natural o inducida quirúrgicamente, tales como trastornos vasomotores (sofocos), trastorno urogenital (atrofia vulvovaginal y uretritis atrófica). -Prevención de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo elevado de futuras fracturas, que no toleran o en las que están contraindicadas otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de osteoporosis. -En mujeres con útero intacto, la administración de estrógenos deberá acompañarse siempre de la administración secuencial de un progestágeno. La experiencia en mujeres mayores de 65 años es limitada. **4.2. Posología y forma de administración.** **Posología Adultos.** EVOPAD debe aplicarse dos veces por semana, cada parche utilizado se debe retirar después de 3-4 días y se aplica uno nuevo. EVOPAD se puede utilizar en régimen continuo (mujeres histerectomizadas o aquellas que presenten manifestaciones graves del síndrome de deficiencia de estrógenos durante el descanso terapéutico) o bien cíclico de 3 semanas seguido de un periodo de descanso terapéutico de 7 días. Durante este periodo se puede producir sangrado vaginal. Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas climatéricos, deberá utilizarse en todos los casos la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento lo más corto posible. En el curso del tratamiento, la dosis debe adaptarse según sea necesario, dependiendo de los signos que indican sobre-estrogenización o pérdida de eficacia. Para la terapia de mantenimiento debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Para el tratamiento de la osteoporosis se recomienda el uso de parches de 50, 75 o 100 microgramos. No se superará la dosis de 100 µg de estradiol/24 horas. No se dispone de datos suficientes para controlar el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave. La THS se mantendrá solo mientras el beneficio que supone el alivio de los síntomas supere a los riesgos de la THS. En pacientes con útero, el estrógeno siempre debe complementarse con la administración secuencial de un progestágeno: Durante el tratamiento continuado con EVOPAD se recomienda la utilización concomitante de un progestágeno durante 12 a 14 días consecutivos en el mes/ciclo de 28 días. Durante el tratamiento cíclico de 21 días con EVOPAD se recomienda la utilización concomitante de un progestágeno durante los últimos 12 ó 14 días de ciclo (por ejemplo, comienzo en el día 8 u 10 del ciclo). La terapia hormonal sustitutiva (THS) debe continuarse sólo mientras los beneficios superen los riesgos para la paciente. No se recomienda añadir un progestágeno en mujeres histerectomizadas, a no ser que exista un diagnóstico previo de endometriosis. El sangrado vaginal se produce normalmente después de empezar el tratamiento con el progestágeno. **Población pediátrica.** EVOPAD no está indicado en niños. **Pacientes de edad avanzada.** No hay datos suficientes en lo que se refiere al uso de EVOPAD en ancianos (mayores de 65 años). **Forma de administración.** El parche EVOPAD debe aplicarse en una zona limpia, seca, sana e intacta de la piel del tronco, por debajo de la cintura. Las cremas, lociones o polvos pueden afectar a las propiedades adherentes del parche. El parche no debe aplicarse en las mamas ni cerca de ellas. Hay que rotar la zona de aplicación; debe transcurrir una semana como mínimo para repetir la aplicación en un punto concreto. La zona de piel elegida no podrá estar herida ni irritada. No se debe aplicar en la zona de la cintura, pues se puede rozar demasiado el parche. El parche debe ser utilizado inmediatamente después de abrir la bolsita. Retire una parte de la lámina protectora. Aplique la zona expuesta del adhesivo al punto de aplicación, desde el borde hacia el centro; evite que el parche se arrugue. Se retira la segunda parte de la lámina protectora y se aplica la parte del parche recién destapada. Siga evitando que se arrugue el parche y utilice la palma de la mano para presionar el parche sobre la piel y para que adopte la temperatura de la piel, a la que el efecto de adhesión es óptimo. El paciente debe evitar el contacto entre los dedos y la parte adhesiva del parche durante la aplicación. Si se desprende un parche y no se adhiere adecuadamente a la piel, debe ser sustituido inmediatamente por otro nuevo. No obstante, se mantendrán el día normal de sustitución del parche. No es necesario quitarse el parche para bañarse o ducharse. Pero se recomienda retirarlo antes de tomar una sauna, y poner uno nuevo inmediatamente después si el anterior no se adhiere adecuadamente. Si se produce el olvido del cambio o aplicación de un parche, éste debe cambiarse o aplicarse lo más pronto posible y continuar el tratamiento de acuerdo al ciclo previsto inicialmente. El olvido de una dosis puede incrementar la posibilidad de sangrado y manchado durante el ciclo. Para retirar el parche de EVOPAD levante un borde y tire con suavidad (ver sección 6.6). Si queda adhesivo sobre la piel después de retirar el parche EVOPAD puede eliminarse lavando la zona con agua y jabón, o frotoando con los dedos. **4.3. Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1; -Cáncer de mama, antecedentes personales o sospecha del mismo; -Tumores estrógeno dependientes malignos o sospecha de los mismos (p.ej. cáncer de endometrio); -Hemorragia genital no diagnosticada; -Tumores premalignos (por ejemplo, hiperplasia de endometrio atípica no tratada); -Enfermedad hepática aguda o antecedente de enfermedad hepática mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas; -Tromboembolismo venoso (TEV) idiopático o antecedentes del mismo (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar); -Alteración trombofílica conocida (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4); -Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. accidente cerebrovascular, infarto de miocardio); -Porfiria. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Para el tratamiento de los síntomas climatéricos, la THS solo debe de iniciarse cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de la mujer. En todos los casos debe de realizarse, al menos anualmente, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios y la THS solamente debe de mantenerse mientras los beneficios superen los riesgos. La evidencia de riesgos asociados al tratamiento hormonal de sustitución (THS) en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Sin embargo, el balance beneficio riesgo para estas mujeres puede ser más favorable debido al bajo nivel de riesgo absoluto en mujeres jóvenes, que en mujeres maduras. **Examen médico/seguimiento.** Antes de iniciar o reinstaurar el tratamiento hormonal de sustitución (THS) debe realizarse una historia clínica completa personal y familiar. La exploración física (incluyendo mamas y pelvis) debe de tener en cuenta la historia clínica y las contraindicaciones y advertencias de uso de la THS. Si durante el tratamiento se presentan repetidamente sangrados repentinos, sangrados vaginales inesperados y se detectan cambios durante el examen de las mamas será necesario un nuevo examen médico. Se recomiendan exámenes médicos regulares durante el tratamiento, cuya naturaleza y frecuencia estarán en función de las condiciones de cada mujer. Debe orientarse a las mujeres acerca de cuáles son los cambios que detecten en sus pechos de los que deben informar a su médico o enfermera (ver "cáncer de mama" más adelante). Las exploraciones, incluyendo mamografía, deben realizarse periódicamente de acuerdo con las guías de práctica clínica aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. Se deberá siempre considerar la administración de la menor dosis y la duración de tratamiento más corta. Las mujeres histerectomizadas que requieren terapia hormonal postmenopáusica deberán recibir tratamiento sustitutivo con estrógenos solos a no ser que exista un diagnóstico de endometriosis. **Condiciones que requieren una supervisión.** Si aparece cualquiera de estas situaciones o ha ocurrido previamente y/o se han agravado durante el embarazo o durante un tratamiento hormonal previo debe vigilarse estrechamente a la paciente. -Leiomioma (fibroma uterino) o endometriosis; -Antecedentes o factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación); -Factores de riesgo para tumores estrógeno dependientes, p.ej. cáncer de mama en familiares de primer grado; -Hipertensión arterial; -Trastornos hepáticos (p.ej. adenoma hepático); -Diabetes mellitus con o sin afectación vascular; -Colelitiasis; -Migraña o cefalea (grave); -Lupus eritematoso sistémico (LES); -Antecedentes de hiperplasia de endometrio (ver a continuación); -Epilepsia; -Asma; -Otosclerosis; -Angioedema hereditario; -Prurito; -Mastopatia. Si se diagnostica un empeoramiento de cualquiera de las condiciones anteriores o se sospecha su aparición durante el tratamiento con THS, deberán reevaluarse los beneficios y riesgos de la THS y en base a ello la pertinencia de continuar el tratamiento. **Condiciones que requieren un seguimiento durante la terapia estrógena:** -Los estrógenos pueden causar retención de líquidos. La disfunción cardíaca o renal se debe observar cuidadosamente. -Alteraciones o insuficiencia leve de la función hepática. -Historial de ictericia colestática. -Hipertrigliceridemia pre-existente. Con la terapia estrógena, se han notificado casos raros de aumentos importantes de los triglicéridos en plasma que provocaron pancreatitis. **Razones para la retirada inmediata de la terapia:** Se debe discontinuar la terapia en caso de identificar una contraindicación y en las siguientes situaciones: -Ictericia o deterioro de la función hepática; -Aumento significativo en la presión sanguínea; -Nuevo episodio de cefalea tipo migraña; -Embarazo. **Hiperplasia y cáncer de endometrio.** El riesgo de hiperplasia y de cáncer de endometrio se incrementa en mujeres con útero intacto que reciben estrógenos solos durante periodos prolongados (ver sección 4.8). El aumento del riesgo de cáncer de endometrio en las mujeres que reciben únicamente estrógenos varía de entre 2 a 12 veces con respecto a mujeres que no son usuarias del TSH, siendo este riesgo dependiente de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógeno utilizada (ver sección 4.8). Después de interrumpir el tratamiento, el riesgo puede mantenerse aumentado durante al menos 10 años. Se ha estimado, en mujeres con útero tras una terapia de 1 a 5 años de duración basada sólo en estrógeno un incremento del riesgo de cáncer de endometrio de 3 veces con respecto al riesgo inicial, (aproximadamente éste es de un 3 % en el caso de mujeres de 50 años de edad) con efectos que persisten durante varios años después de interrumpir el tratamiento con estrógeno. La adición de un progestágeno de manera cíclica durante al menos 12 días al mes en ciclos de 28 días o bien de manera continua con una terapia combinada de estrógeno-progestágeno en mujeres no histerectomizadas, previene del exceso de riesgo asociado al tratamiento TSH basado sólo en estrógenos. Aunque el tratamiento con progestágeno durante al menos 10 días del ciclo reduce el riesgo de hiperplasia de endometrio, la cual puede ser precursora de cáncer endometrial, se recomienda, para maximizar la protección del endometrio, seguir un tratamiento con progestágeno de 12-14 días por ciclo. Cada ciclo secuencial estrógeno/estrógeno-progestágeno resulta en un sangrado cíclico en la mayoría de las mujeres. En mujeres con útero que no pueden tolerar o usar un progestágeno, se puede valorar el uso de terapia estrógena no opuesta con un seguimiento a largo plazo, con vigilancia endometrial que puede incluir biopsias a realizar anualmente o tan pronto como se produzcan hemorragias o sangrados. En mujeres con útero intacto, no se ha estudiado aún la seguridad endometrial del uso conjunto del progestágeno con los parches de EVOPAD 100 (100 µg/día). Durante los primeros meses de tratamiento suelen producirse hemorragias y sangrados irregulares. Si estas hemorragias o sangrados aparecen después de algún tiempo de haber iniciado el tratamiento o persisten una vez que el tratamiento se ha interrumpido, deberá investigarse la etiología de la hemorragia o el sangrado, realizando incluso una biopsia endometrial para excluir malignidad endometrial. La estimulación estrógena no opuesta puede dar lugar a una transformación premaligna o maligna de un foco residual de endometriosis. Por ello, en mujeres histerectomizadas debido a una endometriosis, debe de considerarse la adición de un progestágeno, especialmente si se conoce que existe una endometriosis residual. **Cáncer de mama.** En conjunto los datos muestran un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS con estrógenos-progestágenos combinados o THS con estrógenos solo, que depende de la duración del uso de THS. **Terapia de estrógenos-progestágenos combinados.** -El ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo el estudio de iniciativa de salud de la mujer (WHI, por sus siglas en inglés), y un metanálisis de estudios epidemiológicos prospectivos coinciden en observar un aumento del riesgo de cáncer de mama en las mujeres que toman estrógenos-progestágenos combinados como THS, que se manifiesta alrededor de 3 (1-4) años después (ver sección 4.8). **Terapia basada sólo en estrógeno.** -El ensayo clínico WHI identificó que no hay aumentos en el riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que utilizan terapia hormonal sustitutiva basada sólo en estrógenos. Los estudios observacionales han identificado un pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama menor que el encontrado en las pacientes tratadas con combinaciones de estrógeno y progestágeno (ver sección 4.8). Los resultados de un metanálisis a gran escala mostraron que después de suspender el tratamiento, el aumento del riesgo disminuirá con el tiempo y el tiempo necesario para volver a los valores iniciales depende de la duración del uso previo de la THS. Cuando se haya usado THS durante más de cinco años, el riesgo puede persistir más de 10 años. En el MWS el riesgo de cáncer de mama con estrógenos equinos conjugados (ECE) o estradiol (E2) resultó mayor cuando se combinaron con un progestágeno, ya sea de forma continua o secuencial, siendo esto independiente del tipo de progestágeno. Los datos no indicaron un riesgo diferente entre distintas vías de administración. En el estudio WHI, la administración en forma continua de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona se asoció con tumores de mama de tamaño ligeramente mayor y también con una mayor frecuencia de metástasis en nódulos linfáticos comparado con el placebo. La THS, especialmente la combinación estrógeno-progestágeno, incrementa la densidad de las imágenes de las mamografías, lo que puede dificultar la detección de cáncer de mama. **Cáncer de ovario.** El cáncer de ovario se produce con menos frecuencia que el cáncer de mama. Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento con THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos - progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Algunos otros estudios, incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinadas puede asociarse a un riesgo similar o ligeramente inferior (ver sección 4.8). **Tromboembolismo venoso.** La THS se asocia con un mayor riesgo (1,3-3 veces) de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), esto es, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS (ver sección 4.8). Un ensayo controlado aleatorizado y estudios epidemiológicos han encontrado un riesgo de 2 a 3 veces mayor en las pacientes tratadas que en las no tratadas. Para mujeres no tratadas, se estima que el número de casos de TEV que aparecen en un periodo de 5 años es de unos 3 por cada 1.000 mujeres de 50-59 años y de 8 por cada 1.000 mujeres de 60-69 años. Se estima que en mujeres sanas que utilizan THS durante 5 años, el número adicional de casos de TEV en un periodo de 5 años sería de 2 a 6 (mejor estimación = 4) de cada 1.000 mujeres de 50-59 años y de 5 a 15 (mejor estimación = 9) de cada 1.000 mujeres de 60-69 años. La aparición de TEV es más probable durante el primer año de tratamiento con THS (ver sección 4.8). Deberá evaluarse cuidadosamente en consulta con la paciente el balance riesgo/beneficio de la THS cuando esté presente algún factor de riesgo de aparición de TEV que no constituya una contraindicación. Entre los factores de riesgo de TEV cabe mencionar el uso de estrógenos, edades maduras, cirugía mayor, inmovilización permanente, periodo de embarazo/postparto, antecedentes personales o familiares, obesidad severa (índice de masa corporal > 30 Kg/m²), lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición del TEV. Las pacientes con antecedentes de TEV o estados trombofílicos conocidos tienen más riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. Con el fin de descartar una posible predisposición trombofílica se deberá estudiar la existencia de antecedentes personales o familiares de tromboembolismo o aborto espontáneo recurrentes. En estas pacientes el uso de THS ha de considerarse contraindicado hasta que se haya realizado una evaluación a fondo de los factores trombofílicos o se haya iniciado el tratamiento anticoagulante. En las mujeres que no tengan antecedentes de TEV pero tengan familiares de primer grado con antecedentes de trombosis en edad joven, se puede ofrecer realizar una evaluación después de un cuidadoso asesoramiento de sus limitaciones (sólo una proporción de los defectos trombofílicos son identificados durante la evaluación). Si se detecta un defecto trombofílico el cual se asocia con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es "grave" (por ejemplo, deficiencia en antitrombina, proteína S, o proteína C o combinación de defectos), este medicamento sólo se debe de utilizar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo. Las mujeres que ya estén siendo tratadas con anticoagulantes requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y los riesgos de la THS antes de comenzar el tratamiento. El Ginecología 2022; 8(12): 116-126. **4.5. Precauciones.** Las mujeres con antecedentes de trombosis o con una inmovilización prolongada, y tras una cirugía importante o cirugía mayor. Tras una intervención quirúrgica, y al igual que a todas las pacientes en el postoperatorio, se prestará especial atención a las medidas profilácticas para prevenir el TEV. Es conveniente la interrupción temporal del tratamiento de 4 a 6 semanas antes de intervenciones quirúrgicas tras las que se prevea una inmovilización prolongada, como puede ser la cirugía electiva, particularmente cirugía abdominal y la cirugía ortopédica de miembros inferiores. El tratamiento no debe reinstaurarse hasta que la mujer tenga de nuevo movilidad completa. El tratamiento debe

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

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

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

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

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

Edad al comienzo de la THS (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres que no hayan usado nunca THS durante un período de 5 años (50-54 años) *	Riesgo Relativo	Casos adicionales por cada 1.000 mujeres que toman THS después de 5 años
45-50	13,3	1,2	2,7
Estrogénos-progestágenos combinados			

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

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

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

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

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

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

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

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

*4 Estudio en mujeres sin útero

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

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

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

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

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