

XXI Jornadas N
HM Gabinete V

REVISTA DE CÁNA DE LA ESPECIALIDAD

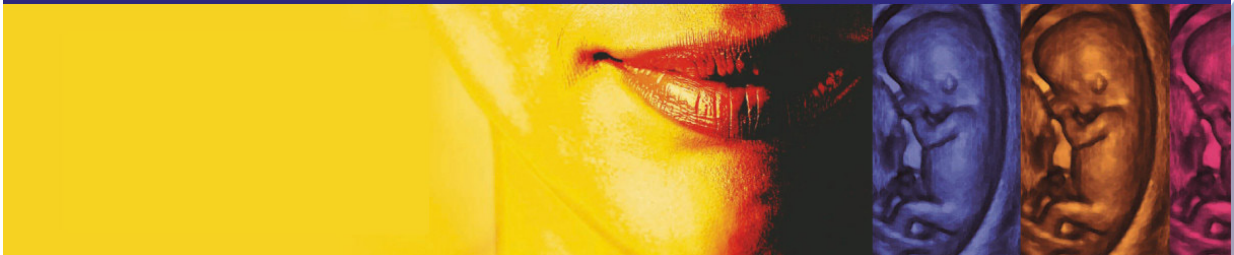
TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Marzo 2024

Año MMXXIV

**XXI Jornadas Nacionales
HM Gabinete Velázquez**

**Actualizaciones en
Ginecología y Obstetricia**





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

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€

Correl electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

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

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

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

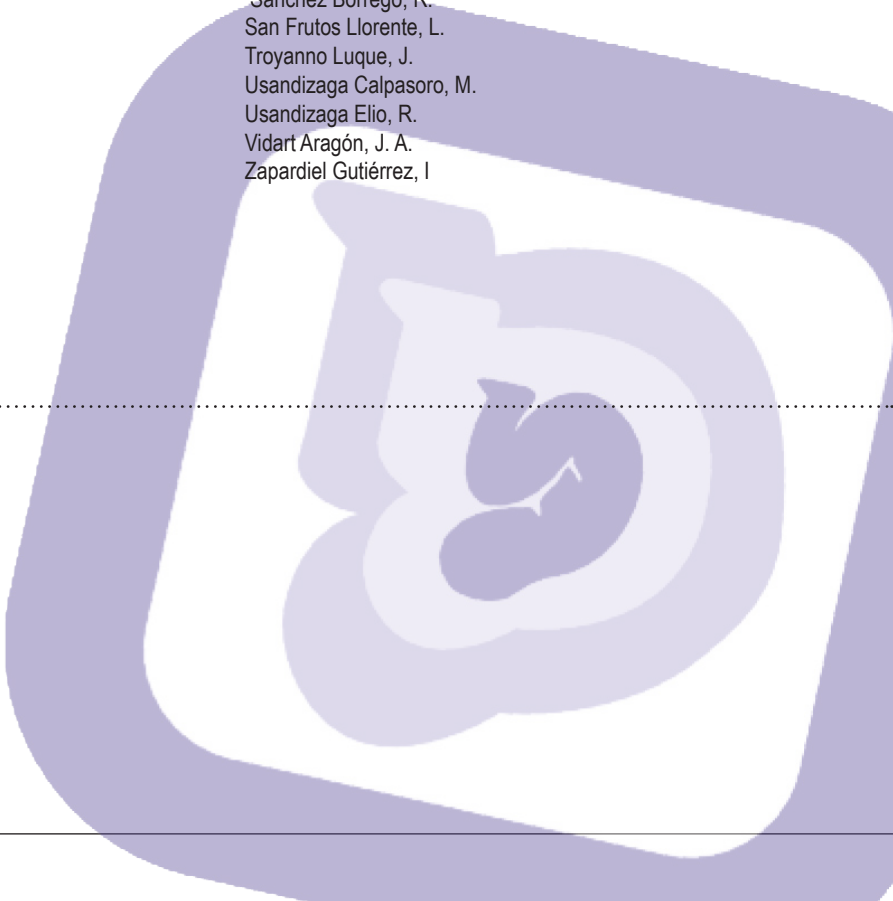
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano Tórtola, J.J
Marcos Fernández, M

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Álvaro Navidad, P
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Calleja Abu-Amshah, J.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Díaz Recasens, J.
Espuña 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.
Laila Vicens, J. M.
López García, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Pérez-Medina, T.
Pingarron Santofimia, MC
Plaza Arranz, J
Ramírez Medina, E
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zapardiel Gutiérrez, I





**EXPLORING
MENOPAUSE
AND VMS**



astellas

¿Sabe cuántas mujeres que sufren
síntomas vasomotores (SVM)
de la menopausia no reciben
tratamiento?

Saber más

©2023 Astellas Pharma Ltd.
Todos los derechos reservados.
MAT-ES-NON-2023-00128

HSIL anal en la mujer: diagnóstico y tratamiento

Sendagorta Cudós E

Servicio Dermatología, Hospital La paz. CIBERINFEC

El HSIL anal se produce como consecuencia de la infección persistente por el virus del papiloma humano de alto riesgo (hrHPV), en particular con los genotipos 16 y 18. La infección por hrHPV es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de HSIL y posteriormente carcinoma epidermoide anal (CA). Aunque la incidencia de HSIL anal y CA está aumentando de forma significativa en grupos de riesgo como HSH que viven con VIH, sigue siendo más prevalente en la mujer. Los factores de riesgo para el desarrollo del CA son el antecedente de múltiples parejas sexuales, la inmunosupresión y el consumo de tabaco. El riesgo de CA está aumentado en mujeres que viven con VIH, así como en mujeres inmunosuprimidas por otras causas, especialmente en aquellas con antecedente de HSIL en el cuello uterino, la vagina o la vulva. El diagnóstico precoz de HSIL anal mediante citología anal y anoscopia de alta resolución (HRA) es el gold estándar en el cribado del CA. La citología líquida es una técnica sencilla y accesible que se puede realizar de forma paralela a la cervical, aunque solo debe hacerse si es posible derivar a los pacientes con lesiones a una unidad de cribado con anoscopia de alta resolución. Cualquier alteración citológica obliga a realizar anoscopia de alta

resolución, pues solo existe buena correlación con la biopsia en el caso del HSIL citológico. La determinación del VPH tiene un alto valor predictivo negativo y puede resultar de apoyo en el cribado. La anoscopia de alta resolución es una técnica basada en los mismos principios que la colposcopia cervical, utilizándose para la misma un colposcopio convencional, ácido acético al 5% y Lugol. Aunque no se trata de un cribado estandarizado en todos los centros debería considerarse al menos en mujeres de alto riesgo, incluyendo aquellas con antecedentes de neoplasia cervical o vulvar especialmente si son inmunosuprimidas o viven con el VIH. El tratamiento de HSIL puede incluir métodos ablativos (TCA, electrocauterio, coagulador infrarrojo, radiofrecuencia) y terapias tópicas (imiquimod, 5-fluoracilo, cidofovir) para prevenir la progresión a cáncer, tal y como se demostró en el estudio ANCHOR. La vacunación frente al HPV juega un papel crucial en la prevención primaria de HSIL y cáncer asociado al HPV, incluyendo el CA. Además de la prevención primaria y el cribado en casos de riesgo, es necesario concienciar a las mujeres acerca de la necesidad de consultar ante síntomas o lesiones anales, puesto que el diagnóstico tardío de esta neoplasia ensombrece el pronóstico.

Actualización en tratamiento de ovodonación

De la Fuente Bitaine L

En España se realizaron en 2021, último registro de actividad disponible, 13.287 ciclos de donación de ovocitos y es de prever que esta cifra irá en aumento a medida que se retrasa la edad de la maternidad. La ovodonación es la técnica de elección para mujeres que han agotado su reserva ovárica o que no han logrado gestación con sus propios ovocitos por causas atribuibles a la calidad de los mismos.

En los últimos años, se han ido introduciendo innovaciones en varios aspectos del abordaje de este tipo de tratamiento que se expondrán a continuación.

TÉCNICA

Los tratamientos de ovodonación implican la realización de un ciclo de estimulación ovárica y punción folicular para la donante, por una parte, y preparación endometrial de la receptora para asegurar que el endometrio esté receptivo cuando el embrión esté listo para transferencia.

Para sincronizar los ciclos, existen diversas estrategias: mantener a la receptora con anticonceptivos para iniciar en paralelo con la donante o bloquear el ciclo con análogos GnRH, lo cual permite después mantener el endometrio preparado durante unas 3 semanas .

Actualmente muchos de los tratamientos se realizan empleando ovocitos vitrificados de donante, así se acortan tiempo de preparación y se evita las dificultades de sincronización, ya que la desvitrificación se adapta al ciclo de la receptora.

RECEPTORAS

El riesgo obstétrico de las mujeres sometidas a tratamientos de ovodonación ha sido motivo serio de preocupación ya que muchas de ellas son pacientes de edad avanzada o presentan patología asociada. El riesgo de preeclampsia o patología placentaria y el de diabetes gestacional es inherente a la situación basal de la receptora. Además, la interacción con un embrión 100% alogénico puede condicionar la tolerancia inmunológica materna y, por consiguiente, afectar al desarrollo placentario. La ovodonación, en sí misma, es un factor

de riesgo de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal.

Las diferentes sociedades científicas tienen grandes dificultades en determinar qué pruebas serían recomendables para el estudio inicial de la receptora. El protocolo de estudio y los criterios de aceptación dependen en gran parte de buen hacer del equipo médico.

Los tipos de tratamientos para preparación endometrial son variables: desde ciclo natural a ciclo sustituido. El seguimiento de los niveles de progesterona y los tests de receptividad endometrial permiten un abordaje más personalizado.

DONANTES:

Los estudios realizados a las donantes en España están determinados por las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Fertilidad. Se han establecido recomendaciones en cuanto a los antecedentes de enfermedades genéticas, detección de infecciones y estudios genéticos.

El tratamiento de las donantes ha ganado enormemente en seguridad y comodidad en los últimos años. Las complicaciones son extremadamente infrecuentes según revelan los datos del registro.

ASIGNACIÓN

La asignación de la donante se realiza en función de datos de similitud fenotípica, sin embargo, existe la posibilidad de completar los criterios de selección en base a un matching genético con el varón y siguiendo criterios de compatibilidad inmunológica.

La estrategia en cuanto al número de ovocitos a asignar a cada receptora está condicionada por la calidad seminal y el número de embriones que se pretende obtener.

Estos aspectos han de contextualizarse en el marco normativo actual y en el ámbito de la prestación de servicio (privado en la gran mayoría). Se trata además de una técnica con grandes implicaciones éticas y emocionales que condicionan la toma de decisiones.

Prevención y tratamiento del déficit de vitamina D^{1*}

HIDROFEROL[®] 0,266 mg
cápsulas blandas Calcifediol

40 años
DE EXPERIENCIA.
PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO
DE LA HIPOVITAMINOSIS D.

Colecalciferol

**Calcifediol, la
Vía Directa**

RECOMENDADO
POR LA
SEIOMM^{2‡}

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

¹SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.

²Tratamiento de la deficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D < 25 nmol/l) en adultos y prevención de la deficiencia de vitamina D en adultos con riesgos identificados. Referencias: 1. Ficha técnica HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas. 2. Casado E, Quesada JM, Naves M, et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021; 13 (2): 84-97. 3 Meryem A, Koc EM, Soyoz M, et al. Relationship between Postmenopausal Vitamin D Level, Menopausal Symptoms and Sexual Functions. J Coll Physicians Surg Pak. 2019; 29(9):823-827.

FAES FARMA
Cuidando el hoy y el mañana

Los inositoles en fertilidad y obstetricia: ¿Conoces la Golden Ratio?

Iniesta Pérez, S (1,2)

1. Especialista en Ginecología, Obstetricia y Medicina Reproductiva, Jefe de sección de Ginecología de Reproducción del Hospital Universitario La Paz, Madrid
2. Especialista en Ginecología Reproductiva en Ruber Internacional, Madrid

La edad es considerada la principal causa de infertilidad, que se asocia con un descenso logarítmico del número de folículos ováricos y una disminución simultánea de la calidad de estos (1). Como observan varios estudios, la fecundidad natural no está correlacionada con la reserva folicular ovárica, pero sí que está fuertemente correlacionada con la calidad ovocitaria. Por ello, es importante actuar en fase preconcepcional sobre los factores modificables que pueden contribuir para el aumento de la calidad ovocitaria para maximizar las probabilidades de embarazo (2-5).

Entre ellos, se encuentran los de tipo endócrino-metabólico, como el sobrepeso, el síndrome metabólico y el síndrome de ovario poliquístico (SOP) (6). Estas condiciones están muchas veces relacionadas, y en la mayoría de ellas es común observar una resistencia a la insulina (7-9). La señalización de la insulina es esencial para la absorción de la glucosa en las células de la granulosa y diferenciación celular, ovulación y correcto desarrollo del folículo. Alteraciones en esta vía de señalización se relacionan con cambios en el metabolismo de la glucosa, regulación hormonal, y un aumento del estrés oxidativo, afectando negativamente a la calidad de los ovocitos y los resultados de fertilidad (10-12).

En la sociedad actual, el cambio de estilo de vida de las mujeres, incluyendo la adopción de dietas occidentales, el aumento del sedentarismo, del estrés laboral y de hábitos tóxicos, tiene promovido un aumento del número de pacientes con sensibilidad a la insulina, anovulación e infertilidad (13,14). Las estadísticas apuntan que del 50 a 70% de las mujeres con SOP, independientemente de su peso, presentan resistencia a la insulina, pero esta condición afecta también mujeres sin SOP (15,16). En este sentido, estudios recientes demuestran

que la medición del índice de HOMA-IR (modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina) es un buen predictor del éxito del embarazo (17,18). Los resultados de estos estudios indican que, en mujeres con una baja sensibilidad a la insulina, es decir con valores de HOMA-IR por debajo del umbral de 3,2, ya se detecta una baja sensibilidad ovárica y una reducción en la tasa de embarazo, con independencia de la presencia de SOP.

En la última década, se registra una creciente evidencia de la eficacia de los inositoles en la mejora de parámetros metabólicos, hormonales y reproductivos, y actualmente, estos son recomendados como una alternativa terapéutica para el tratamiento de pacientes con SOP y problemas de fertilidad (19). Existen 9 isómeros de inositol, siendo el myo-inositol (MYO) y el D-chiro-inositol (DCI) los más abundantes, y ambos desempeñan un papel crítico en la señalización de la insulina. Estos presentan funciones muy diferentes, mientras el DCI tiene una mayor capacidad insulinosensibilizante al estimular la síntesis de glucógeno, el MYO tiene un papel importante en la absorción de glucosa (20,21). Por ello, la ratio MYO:DCI en nuestro organismo varía según las necesidades metabólicas de cada tejido. Los pacientes con problemas en la sensibilidad a la insulina presentan concentraciones reducidas de DCI (22,23). Basándose en este hecho, un reciente ensayo clínico estudió la administración de ratios de MYO:DCI, 40:1 frente a 3.6:1, con la hipótesis que las altas concentraciones de DCI serían más beneficiosas. Se demostró que la ratio 3,6:1 era significativamente más eficaz en el aumento de la tasa de embarazo y en el número de nacidos vivos (24). Además, otro estudio determinó que la ratio 3,6:1 mejoraba significativamente parámetros de calidad ovocitaria (25). Estos resultados reflejan la importancia del tipo de isómero con el que se suplementa y, de la concentración de cada uno de ellos para conseguir resultados reproductivos óptimos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farquhar CM, et al. Female subfertility. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1):7.
2. Steiner, AZ, et al. "Association between biomarkers of ovarian reserve and infertility among older women of reproductive age." *JAMA* 2017; 318(14):1367-1376.
3. Cimadomo D, et al. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol* 2018; 9: 327.
4. Hagen CP, et al. Low Concentration of Circulating Antimüllerian Hormone Is Not Predictive of Reduced Fecundability in Young Healthy Women: A Prospective Cohort Study. *Fertility and Sterility* 2012; 98 (6): 1602-1608.e2.
5. Tarin JJ, et al. Assisted reproductive technology results: Why are live-birth percentages so low? *Molecular reproduction and development* 2014; 81(7): 568-583.
6. Ahmed TA, et al. Oocyte Aging: The Role of Cellular and Environmental Factors and Impact on Female Fertility. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1247: 109-123.
7. Rader, DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007; 120(3): S12-S18.
8. Ding H, et al. Resistance to the insulin and elevated level of androgen: a major cause of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12: 741764.
9. de Mola, JRL. Obesity and its relationship to infertility in men and women. *Obstet Gynecol Clin* 2009; 36(2): 333-346.
10. Heber MF, et al. Metformin improves ovarian insulin signaling alterations caused by fetal programming. *J Endocrinol* 2019; JOE-18-0520. R1.
11. Zhu Q, et al. Local regeneration of cortisol by 11 β -HSD1 contributes to insulin resistance of the Granulosa cells in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2168–77.
12. Zeber-Lubecka N, et al. Polycystic Ovary Syndrome and Oxidative Stress—From Bench to Bedside. *Int J Mol Sci* 2023; 24(18):14126.
13. Fahed M, et al. Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. *BMC Endocrine Disorders* 2020; 20:85.
14. Karnatak, Ruchi, et al. The Effect of Insulin Resistance on Ovulation Induction With Clomiphene Citrate in Non-polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Women. *Cureus* 2022; 14(7): :e27433.
15. Magendzo, A. Anovulación y disfunción ovulatoria e infertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2010;21(3): 377–386.
16. Wang H, et al. Insulin Resistance Adversely Affect IVF Outcomes in Lean Women Without PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 734638.
17. Li, Y, et al. Association of HOMA-IR with ovarian sensitivity index in women undergoing IVF/ICSI: a retrospective cohort study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2023: 309-320.
18. Song, H, et al. HOMA-IR for predicting clinical pregnancy rate during IVF. *Gynecol Endocrinol* 2022; 38(1): 33-38.
19. Teede, HJ, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2023; 189(2): G43-G64.
20. Bizzarri M, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(10):1181-96.
21. Bevilacqua A, Bizzarri M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 1968450.
22. Lerner J. D-chiro-inositol: its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res*. 2002; 3(1): 47-60.
23. Sun TH, et al. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 293(3): 1092-8.
24. Mendoza N, et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35(8): 695-700
25. Mendoza N, et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2020; 36(5): 398-401.

Te acompaña, innovando en cada etapa de tu vida



INFECCIONES GENITALES
INNOVACIÓN
PROCARE HEALTH

Solución para ella, tranquilidad para ti



EMBARAZ
INNOVACIÓN
PROCARE HEALTH

Su máxima felicidad, tu mayor recompensa



MENOPAUSIA
+ INNOVACIÓN
PROCARE HEALTH

Plenitud para ella, satisfacción para ti



OSTEOARTRITIS
INNOVACIÓN
PROCARE HEALTH

Su salud osteoarticular, hoy y mañana



DESCARGAR AQUÍ
VADEMÉCUM
interactivo

Descubre más sobre nuestros productos
en este **vademécum interactivo**

El reto de tratar la menopausia en 2024 ¿Tiene sentido/razón de ser empezar siempre por fitoterapia?

Palacios Gil-Antuñano S (1), González Rodríguez SP (2)

1Clínica Palacios para la Salud y Medicina de la Mujer, Madrid, España

2Departamento de Ginecología, Policlínico HM Gabinete Velázquez, Madrid, España

La menopausia se define como la ausencia de la menstruación de manera espontánea durante 12 meses continuos (1). Esta se caracteriza por una disminución en los niveles de estrógenos y posterior desarrollo de síntomas vasomotores (sudoraciones y sofocos), insomnio, síndrome genitourinario y pérdida de libido (2) y que tienen el potencial de causar un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes (3,4). Entre los tratamientos disponibles para manejar estos síntomas se encuentran la terapia hormonal y las terapias no-hormonales. Como parte del manejo de los sofocos leves-moderados, la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) recomienda el uso de fitoterápicos como primera elección durante un periodo de 3 meses (5).

Distintas encuestas a pacientes y ginecólogos con el fin de recopilar datos sobre los síntomas y el manejo de la menopausia (N=2,050) observaron que un 86% de las mujeres menopáusicas reportaron tener síntomas de los cuales los sofocos son los más intensos (6, 7). Además, se ha observado que un porcentaje elevado de las pacientes no

consulta su sintomatología con su ginecólogo y prefieren acudir a la búsqueda de información a través de internet o a través de amigas, entre otros (6, 7). Por su parte, entre aquellas pacientes que acuden para tratar sus síntomas se ha observado una reticencia a la terapia hormonal y una preferencia por la fitoterapia (6, 7).

Entre los fitoterápicos más utilizados para el abordaje de la menopausia y de los que hay bibliografía considerable en relación con su eficacia, seguridad y tolerabilidad, se encuentran la Cimicífuga racemosa, Humulus lupulus (lúpulo) y Trigonella foenum-graecum. La cimicífuga, utilizada para el manejo de los síntomas vasomotores, se ha reportado que lleva a cabo su mecanismo de acción a través de la modulación de los niveles de neurotransmisores como la dopamina, serotonina o GABA en el centro termorregulador (8). Por su parte, el principal componente activo del lúpulo, la 8-prenilnaringenina (8-PN) también utilizado con este fin, actúa principalmente a través de su potente efecto estrogénico, unas 100 veces superior al de las isoflavonas, y que actúa a través de su interacción con los receptores



Figura 1 Mecanismo de acción de la cimicífuga y el lúpulo en los síntomas vasomotores de menopausia.

estrogénicos principalmente el α pero también el β (9-11). El uso en conjunto de lúpulo y cimicífuga es una combinación fitoterápica única por ser capaz de ejercer un efecto complementario sobre el abordaje integral para el control de los sofocos en mujeres menopáusicas (Figura 1). El efecto de esta combinación de ingredientes, ya realizados el producto final, han sido validados a través de recientes estudios con el objetivo de mejorar varios aspectos que afectan a las mujeres en etapa menopáusica incluyendo la calidad de vida, la función sexual y los síntomas genitourinarios de atrofia vulvovaginal.

Un reciente estudio observacional, LIBIRTY (n=33), demostró que tras 3 meses de suplementación con un complemento alimenticio a base de trigonella, cimicífuga y lúpulo mejoró significativamente la calidad de vida, los síntomas de menopausia, el estado de ánimo y los niveles de vitamina D en las mujeres menopáusicas.

Otro estudio observacional, LIBIDOBS (n=116), demostró que tras 2 y 4 meses de suplementación con un complemento alimentario a base de trigonella mejora la función sexual y aumenta los niveles de testosterona libre en las mujeres menopáusicas.

Muy frecuentemente asociado con la menopausia se desarrolla el Síndrome Genitourinario de la Menopausia (GSM, por sus siglas en inglés). Uno de los principales síntomas asociados al GSM es la sequedad vaginal, que puede ocasionar trastornos importantes que impactan en la calidad de vida de las pacientes. Como primera línea de tratamiento de la sequedad vaginal se encuentra el ácido hialurónico.

Por ello, el estudio IDRA (n=127), llevado a cabo con un gel vaginal a base de ácido hialurónico, demostró que tras 3 meses de tratamiento hay una mejora de los síntomas de atrofia vulvovaginal a través de la disminución de la sequedad vaginal ($p < 0,001$) y de la dispareunia ($p < 0,001$), la mejora en el estado de salud vaginal (BVHI) y la disminución del pH vaginal.

En conclusión, la etapa de la menopausia es un proceso que se debe abordar desde múltiples ángulos permitiendo una mejora global de los síntomas que repercute de manera positiva en la calidad de vida de la mujer. Es por ello por lo que la solución que aportan los fitoterápicos como la cimicífuga, el lúpulo y la trigonella constituyen una alternativa de gran utilidad y aceptación en el manejo de los síntomas leves-moderados de la menopausia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roberts Helen, Hickey Martha. Managing the menopause: An update. *Maturitas* <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.01.007>
2. Bloch A. Self-awareness during the menopause. *Maturitas*. 2002 Jan 30;41(1):61-8.
3. Bloch A. Self-awareness during the menopause. *Maturitas*. 2002 Jan 30;41(1):61-8.
4. Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, Suárez-Almarza J, Velasco-Ortega S, Nieto Magro C; writing group of GENISSE study. The impact of genitourinary syndrome of menopause on well-being, functioning, and quality of life in postmenopausal women. *Menopause*. 2018 Dec;25(12):1418-1423.
5. Navarro M.^aC, Losa F, Beltrán E, Ortega M.^aT, Carretero M.^aE, Cañigüeral S, Bachiller I, Vila R, Alonso M.^aJ, López-Larramendi JL, Allué J, Martín M, Cornellana M.^aJ, Mendoza N, Castelo-Branco, C. Productos naturales en la mujer madura, *MenoGuía AEEM*. Primera edición 2022
6. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia; AEEM (2021). Encuesta poblacional para el uso de tratamientos para síntomas de menopausia (1750 mujeres). <https://www.sigmados.com/el-90-de-mujeres-con-menopausia-sufre-algun-sintoma-como-sofocos-sequedad-vaginal-y-dolor-en-las-articulaciones/>.
7. ESSITY (2022). Menopause symptoms survey (16000 women; in two waves). <https://www.essity.com/company/breaking-barriers-to-well-being/events/world-menopause-day/menopause-study/>.
8. Stute P, Ehrentraut S, Henneicke-von Zepelin HH, Nicken P. Gene expression analyses on multi-target mode of action of black cohosh in menopausal complaints - a pilot study in rodents. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jan;305(1):275-286.
9. Bolton JL, Dunlap TL, Hajirahimkhan A, Mbachu O, Chen SN, Chadwick L, Nikolic D, van Breemen RB, Pauli GF, Dietz BM. The Multiple Biological Targets of Hops and Bioactive Compounds. *Chem Res Toxicol*. 2019 Feb 18;32(2):222-233.
10. Keiler AM, Zierau O, Kretzschmar G. Hop extracts and hop substances in treatment of menopausal complaints. *Planta Med*. 2013 May;79(7):576-9.
11. Bowe J, Li XF, Kinsey-Jones J, Heyerick A, Brain S, Milligan S, O'Byrne K. The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flashes. *J Endocrinol*. 2006 Nov;191(2):399-405.

Protocolo Aleesca en el estudio cardiologico fetal. Del segundo al primer trimestre

Martínez Payo C, León Luis J.A

Obstetricia y Ginecología. Sección de Ecografía y Medicina Materno Fetal. HGU Gregorio Marañón

La detección de anomalías cardíacas congénitas sigue representando un reto del diagnóstico prenatal. Las anomalías mayores más prevalentes en el recién nacido son las cardiopatías congénitas (CC), que afectan 4/1000 recién nacidos, y muy posiblemente su incidencia sea aún mayor ya que algunas cardiopatías son causa de muerte neonatal en los primeros días de vida, y pueden permanecer sin diagnosticar. De hecho, son la causa del 20% de las muertes neonatales y del 50% de las muertes infantiles atribuibles a causas congénitas. Por otro lado, los neonatos y niños con lesiones muy leves pueden no precisar nunca de asistencia médica cardiológica. Su prevalencia sigue aumentando

Las CC son 6 veces más frecuentes que los defectos cromosómicos y 4 veces más frecuentes que los defectos del tubo neural, y para ambas anomalías existe metodología de cribado desde hace años. Con frecuencia se asocian a otras anomalías en otros órganos o sistemas. Diagnosticarlas prenatalmente es importante porque en ciertos casos aumenta la tasa de supervivencia y disminuye la tasa de complicaciones y morbilidad asociada a estas enfermedades. Otras ventajas del diagnóstico prenatal, y mejor cuanto más

temprano, es que aumenta el tiempo de reflexión de los padres, permite a los profesionales prepararse mejor, realizar antes pruebas invasivas, interrumpir la gestación más precozmente y por tanto de forma más segura, si es el deseo de los padres, etc. Actualmente la ecografía detecta, de forma global, aproximadamente el 50% de los casos. Posiblemente la detección en España sea más alta.

El uso de un protocolo o algoritmo en la exploración ecográfica hace que esta mejore, y la detección es mayor, cuantos más cortes ecográficos se utilizan, al menos en la exploración cardíaca. ALEESCA añade a los 5 cortes de Yaguel para la exploración cardíaca, la exploración del territorio vascular abdominal fetal y del mediastino alto. Da una visión global del sistema cardiovascular fetal explorando estructuras que se encuentran relacionadas embriológicamente y en casos de alteración morfológica de alguna de ellas, permitiría el diagnóstico de posibles alteraciones a otros niveles. Demostró ser útil en el diagnóstico de cardiopatías cuando se utiliza en la ecografía de la semana 20. Su uso en la ecografía de la semana 12 podría adelantar el diagnóstico de algunas CC con la ventaja que esto puede suponer.



MENALYA

PARA UNA MENOPAUSIA
CONFORTABLE
HOY Y MAÑANA



MENOPAUSIA

Complemento alimenticio a base de:

1 CÁPSULA DURA
Lúpulo-Lino
Multivitaminas
Minerales

1 CÁPSULA BLANDA
Omega-3
Fosfolípidos
Astaxantina



CN 208465.0

86 %

de las mujeres notó una mejoría en los síntomas de la menopausia*

- Ayuda a regular los **sofocos**¹
- Ayuda a regular la **fatiga**²
- Contribuye a disminuir el **riesgo cardiovascular**³
- Contribuye a proteger las **articulaciones**⁴
- Ayuda a limitar el **aumento de peso**⁵

*Evaluación de los beneficios de la suplementación con Menalya en 51 mujeres durante 28 y 56 días
 1. Lucas et al. Effects of E-EPA omega-3 fatty acid supplementation on hot flashes and quality of life among middle-aged women. The Journal of The North American Menopause Society. Vol 16, No2, pp 357-366.
 2. El hierro y el magnesio contribuyen a la reducción del estrés y la fatiga
 3. Stark et al. Effect of a fish-oil concentrate on serum lipids in postmenopausal women receiving and not receiving HRT. Am J Clin Nutr 2000;72:389-94
 4. <https://www.superbaknill.com/knill-oil-health-benefits>
 5. Höper et al., 2013. Oil from the marine zooplankton Calanus finmarchicus improves the cardiometabolic phenotype of diet-induced obese mice. British Journal of Nutrition, 110(12) :2186-2193

Del dolor vulvar persistente a la vulvodinia. ¿Podemos evitarlo?

Dr. Francisco J Nohales Alfonso

Ginecólogo. Especialista en dolor crónico. CLINEVA. Policlínico Valencia

Para poder contestar esta pregunta realizaremos una reflexión con las definiciones existentes por las sociedades científicas de dolor, referentes al dolor vulvar persistente, aunque puedan existir criterios similares definidos por otras sociedades científicas, pero con denominaciones diferentes.

La vulvodinia se caracteriza por dolor en la vulva, ya sea espontáneo o al tacto, y puede ocurrir durante la penetración sexual, pero también en situaciones no sexuales. La terminología del consenso de 2015 (ISSVD, ISSWSH, IASP) (Tabla 1) definen la vulvodinia como el dolor vulvar que ocurre más de 3 meses sin una causa identificable y con un número de posibles factores asociados. El subtipo más común de la vulvodinia es la vestibulodinia localizada provocada (VLP) frente a la espontánea generalizada.

De acuerdo con esta clasificación, puede existir, por tanto, una superposición de cuadros. Sin embargo,

debemos entender la vulvodinia como un ejemplo de dolor complejo (gráfico 1), donde a los factores que puedan causar hiperalgesia vulvar por un trastorno específico ya descrito, se le añaden otros factores predisponentes o/y precipitantes.

En este sentido, la vulvodinia sería un dolor de tipo nocioplástico, donde no existe una activación obvia de los nociceptores ni afectación neurológica, con un dolor desproporcionado con respecto a su origen y la extensión de la patología a diferencia del dolor por irritación vulvar (nociceptivo) o el debido a una neuropatía (gráfico 2).

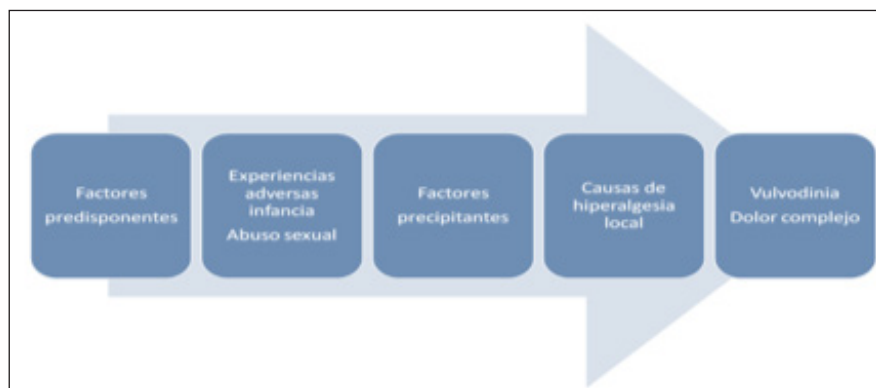
Además, conocemos como condiciones asociadas a la vulvodinia, las recogidas en la Tabla 2.

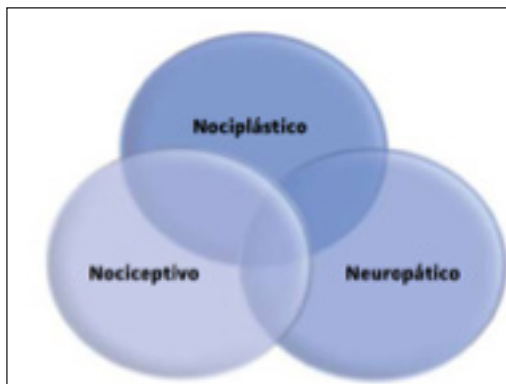
Por todo ello, recomendamos seguir un algoritmo diagnóstico mediante la realización de una historia clínica detallada, la exploración física detallada (general y ginecológica, además del suelo pélvico) y el apoyo de algunas pruebas de laboratorio (para excluir patología específica). En la práctica clínica tendremos que realizar un diagnóstico diferencial con aquellas entidades que conducen a patología vulvar en general.

La persistencia de una sensibilidad alterada vulvar (detectada con un hisopo de algodón) y la falta de respuesta terapéutica a los hallazgos clínicos nos deberán hacer sospechar una vulvodinia. En ese caso tendremos que recurrir a los llamados tratamientos de primera línea y ante el fallo de estos, a los de segunda línea. Disponemos de un número limitado de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo que se han realizado para la VLP y ninguno para la espontánea.

En primer lugar, para reducir la hiperalgesia local utilizamos anestésicos locales. En aquellos casos en los cuales exista un estado hipertónico de la MSP u otras

- | |
|---|
| <p>A) Dolor vulvar causado por un trastorno específico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infeccioso (cándidas, herpes, etc) • Inflamatorio (dermatosis: liquen, etc) • Neoplásico (enf Paget, carcinoma, etc) • Neurológico (postherpética, compresión pudenda, etc) • Traumatismo (obstétrico, MFG, etc) • Iatrogenia (postoperatoria, quimioterapia, radioterapia, etc) • Deficiencia hormonal (SGM, lactancia, amenorrea posAC) <p>B) Vulvodinia o dolor vulvar de al menos 3 meses de duración sin una causa clara identificable, con posibles factores asociados</p> <p>C) Puede existir un trastorno específico y vulvodinia</p> |
|---|





Comorbilidades dolorosas	Vejiga dolorosa, SII, fibromialgia	NE 2
Genéticos		NE 2
Factores hormonales	Inducidos farmacológicamente	NE 2
Inflamación		NE 2
Musculoesquelético	Miofascial, Hiperactividad músculos pélvicos	NE 2
Mecanismos neurológicos	Centrales o periféricos	NE 2
Factores psicosociales	Afrontamiento, Función sexual	NE 2
Defectos estructurales	Descenso perineal	NE 3

disfunciones del suelo pélvico asociadas, deberemos contemplar la fisioterapia. También las técnicas de educación en dolor y terapia cognitiva conductual (TCC) han mostrado buenos resultados.

Referente a los tratamientos de segunda línea, con pocos estudios randomizados controlados y, por tanto, con evidencias limitadas. Así con la neurotoxina botulínica las conclusiones de los estudios son contradictorias: en ensayos clínicos con placebo, no es mejor a los 6 meses de seguimiento; pero en ensayos abiertos, no controlados, se obtiene una mejoría hasta de 24 meses de seguimiento tanto en estudios prospectivos como en estudios retrospectivos. Para la plastia vulvar o vestibulectomía

parcial (principalmente posterior), disponemos de numerosas publicaciones, principalmente americanas, en la mayoría estudios retrospectivos sin control, los resultados muestran una mejora significativa hasta 4 años después de la cirugía.

Como conclusión, ante la presencia de cualquier tipo de dolor vulvar tendremos que tratar la etiología según los protocolos existentes, evitando su cronificación e identificando lo más precoz posible aquellas comorbilidades (psicológicas, neurológicas, suelo pélvico, dolorosas, etc) que puedan estar presentes en cada caso. Con el objetivo de orientar mejor el cuadro y evitar retrasos terapéuticos, sobre todo si existiera una superposición de diagnósticos.

BIBLIOGRAFÍA

Bautrant E, Porta O, Murina F, Mühlrad H, Levêque C, Riant T, et al. Provoked vulvar vestibulodynia: Epidemiology in Europe, physio-pathology, consensus for first-line treatment and evaluation of second-line treatments. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019;48:685-8.

Bornstein J, Preti M, Simon JA, As-Sanie S, Stockdale CK, Stein A, et al. Descriptors of vulvodynia: a multisocietal definition consensus (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, the International Society for the Study of Women Sexual Health, and the International Pelvic Pain Society). *J Low Genit Tract Dis* 2019;23:161- 3.

Torres-Cueco R, Nohales-Alfonso F. Vulvodynia— It Is Time to Accept a New Understanding from a Neurobiological Perspective. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:6639. doi: org/10.3390/ ijerph1812663

Save the date

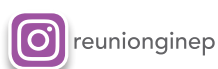
13^a Reunión científica



GINEP
ginecología
privada

www.ginep.es

Málaga 2024
Hotel NH Málaga
24 y 25 de octubre



Organizado por:
CLÍNICA PALACIOS
SALUD DE LA MUJER

Avances en cirugía oncoplástica

Hernández Ramos A

Servicio de Cirugía Plástica Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Con el aumento de supervivencia a largo plazo de las pacientes con cancer de mama, el tratamiento quirúrgico debe ir enfocado a la extirpación amplia del tumor evitando las secuelas cosméticas.

La cirugía oncoplástica es uno más de nuestros armamentos en el tratamiento global de estas pacientes. Los objetivos son la extirpación del tumor con márgenes libres, un buen resultado estético y no retrasar el comienzo de tratamientos coadyuvantes.

En la actualidad, y con el desarrollo de la consulta TDC (Toma de decisiones compartida) debemos esforzarnos en ofertar este tipo de técnicas. Esto exige la creación de unidades multidisciplinarias e inversión en formación y coordinación entre los diferentes Servicios.

Existen dos tipos de procedimientos en Cirugía Oncoplástica:

1. Técnicas de avance de tejidos (volume advancement)
2. Técnicas de aporte de tejido (volume replacement)

Las tumorectomías van a precisar por lo general procedimientos del grupo 1, con avance de tejidos locales para relleno de la cavidad.

Las mastectomías siempre van a precisar procedimientos del grupo 2, ya sea la reconstrucción con tejido autólogo o con implantes. Intentaremos conservar el complejo areola-pezones cuando oncológicamente sea posible.

CLASIFICACIÓN SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD.

Oncoplastia básica. Resecciones de menos del 20-25% del volumen del seno. Existen numerosas técnicas de avance de colgajos glandulares. Perfectamente realizables por cirujanos expertos en cirugía de mama, poniendo especial atención en el abordaje.

Oncoplastia compleja. Para resecciones mayores al 25% del volumen del seno. Ya exige formación en mastopexia, mamoplastia de reducción y numerosos colgajos porta-areola. Con frecuencia se realiza simetrización. (Imágenes 1 y 2)

En mastectomías se realiza reconstrucción mamaria inmediata ya sea con implantes o con tejido autólogo.

Exige la colaboración de un cirujano plástico o una

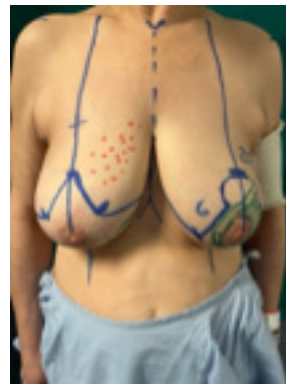


Imagen 1 Diseño



Imagen 2 Detalle colgajo de Ribeiro

formación altamente especializada.

Oncoplastia de elevado nivel de complejidad. Se refiere a reconstrucción mediante colgajos libres o de perforantes, lo que exige un equipo con alta formación y experiencia en microcirugía.

Como conceptos básicos para la elección de la técnica debemos tener en cuenta las cinco "S":

- Site- localización del tumor
- Size- tamaño del tumor y volumen del seno
- Skin- exceso cutáneo, grado de ptosis
- Shape- forma y posición del complejo areola-pezón
- Simmetry- evaluación de la mama contralateral

Con una detallada exploración del caso y considerando las preferencias de la paciente, pueden obtenerse muy buenos resultados y alta satisfacción. (Imágenes 3,4,5)



Imagen 5

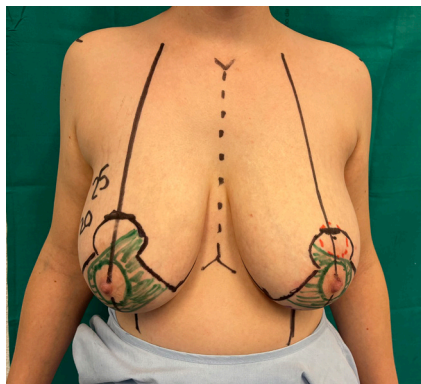


Imagen 3

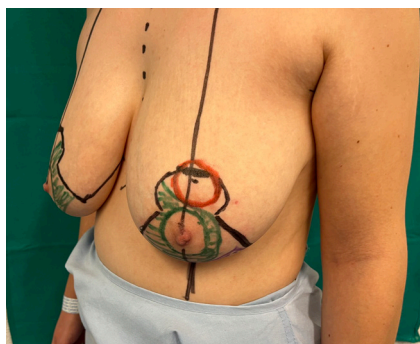


Imagen 4

Como conclusión, me gustaría insistir en el conocimiento y desarrollo de estas técnicas. Ello exige formación, unidades multidisciplinarias, coordinación de equipos e inversión, pero sin duda repercute en la calidad de nuestro trabajo y satisfacción del paciente.

BIIBLIOGRAFÍA

Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg* 2003;237:26-34

Hamdi M, Van Landuyt K, Monstrey S, Blondeel P. Pedicled perforator flaps in breast reconstruction: a new concept. *Br J Plast Surg* (2004) 57 (6):531-9

Losken A. The oncoplastic approach to partial breast reconstruction. In: Neligan PC, ed *Plastic Surgery*. Vol 5, 3rd ed. Elsevier; 2013:295-313

Losken A, Brown CA. How to optimize aesthetics for the partial mastectomy patient. *Aesthet Surg J*. 2020;40 (Suppl 2):555-565

Profilaxis y tratamiento de la **anemia ferropénica** y estados carenciales de Hierro ⁽¹⁾



profer
 Ferrimanitol ovoalbúmina

Demostrando su buena absorción y disponibilidad inmediata ⁽²⁾



Protección con Eficacia ^(1, 2, 3)

FINANCIADO

La administración de las dosis recomendadas de **profer** normaliza los parámetros hematológicos alterados ⁽¹⁾

Ejerce un efecto protector de la mucosa gastroduodenal frente a la toxicidad habitual del hierro observada en otras formulaciones ^(1, 3)



SABOR VAINILLA-PLÁTANO



SABOR CAFÉ

Sin gluten
 Sin sorbitol

Apto para DIABÉTICOS

Sin gluten Sin azúcar
 Sin sorbitol Sin lactosa

PROF_ADV1_0224

1. Fichas Técnicas de Profer 40 mg y 80 mg granulado para solución oral. 40 mg comprimidos solubles. 2. López de Ocariz A et al. Clinical Pharmacokinetics of Ferric Natural Protein in Iron-Deficient Females. Clin Drug Invest 1998 Apr; 15 (4): 319-325 3. Idoate Gastearna 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

Cáncer de mama durante la gestación: Cómo actuamos

Skaarup Murray J

Médico adjunto del socio de ginecología y Obstetricia de HM hosp

El cáncer de mama asociado a la gestación se define como el tumor maligno de mama diagnosticado durante el embarazo, la lactancia y hasta un año (o dos, según algunos autores) después del parto. Es reconocido de forma universal bajo las siglas “PABC” (Pregnancy-Associated Breast Cancer).

Se estima que afecta a una de cada 3.000 mujeres embarazadas, siendo la neoplasia más frecuente detectada durante la gestación. Entre este grupo, le siguen en frecuencia el melanoma y el cáncer de cuello uterino.

El cáncer de mama postparto ocurre dentro de los 5 a 10 años posteriores al embarazo y se estima que representa del 35 al 55 % de todos los casos de cáncer en mujeres menores de 45 años. Este se asocia con peores tasas de supervivencia y con un riesgo de metástasis mayor.

Ante toda masa palpable que persiste más de 2 semanas o secreción por pezón, se deberán prescribir los estudios pertinentes. El 80% será patología benigna. La evaluación inicial debe incluir exploración física, mamografía con protección (dosis de 0.004 Gy), ecografía mamaria con una sensibilidad 100 % si hay una masa palpable, así como biopsia con aguja gruesa (para el diagnóstico histológico e inmunohistoquímica) y ecografía axilar.

Otras pruebas radiológicas, como la RNM mama, no está recomendada durante la gestación, ya que el uso de contraste con gadolinio atraviesa la placenta y está clasificado como categoría C (FDA).

El estudio de extensión debe posponerse tras el parto. Ante una alta sospecha de metástasis podemos realizar radiografía de tórax, ecografía hepática y resonancia magnética ósea/cerebral sin contraste.

El perfil inmunohistoquímico del cáncer suele ser pobremente diferenciado, con receptores hormonales negativos y el 30 % HER2 positivos.

La paciente debe ser llevada por un equipo multidisciplinario, dentro de una unidad de mama que cuente con servicio de obstetricia y neonatología. El

pronóstico de la enfermedad no difiere de la paciente no gestante con el mismo estadio.

La indicación de quimioterapia debe ser igual que para pacientes no embarazadas, dependiendo de la etapa clínica y características biológicas específicas del tumor. Según la experiencia, hay mayor seguridad en el uso de antraciclinas durante el embarazo.

Su administración durante el segundo y tercer trimestre es segura, presentando una tasa de malformaciones y de pérdida fetal similares a la población general. Se recomienda interrumpir el tratamiento 3-4 semanas antes del parto programado o a partir de la semana 35.

La unidad de Alto Riesgo Obstétrico debe realizar control eco-doppler previo y posterior a cada ciclo de QT, con monitorización de arteria cerebral media por riesgo de anemia fetal.

La elección de la vía de parto (vaginal o cesárea) debe ser acorde a las condiciones obstétricas. La finalización dependerá de la edad gestacional, tipo de tratamiento, estadio del tumor y bienestar fetal

La cirugía es segura en cualquier trimestre y tanto la mastectomía como la cirugía conservadora, son opciones quirúrgicas válidas, teniendo en cuenta que la radioterapia complementaria se realizará después del parto y no deben transcurrir más de 12 semanas desde la cirugía.

La biopsia del ganglio centinela es el método de elección para la estadificación de la axila, mediante radiocoloides ^{99m}Tc , es segura y eficaz durante el embarazo y debe indicarse ante enfermedad ganglionar clínica y ecográfica negativa.

En cuanto a la terapia dirigida antiHer2, el trastuzumab se encuentra contraindicado durante la gestación, por inducir oligohidramnios en un 33%.

La continuidad de la gestación **no ensombrece el pronóstico**, pero sí condiciona las medidas terapéuticas. Como ya se ha dicho, se debe trabajar dentro un equipo multidisciplinario para ofrecer tratamiento individualizado a la madre y al feto.

cumlaude
lab :



SEROTOGYN NOCTA

FÓRMULA ESPECIAL NOCHE



MELATONINA
Ayuda a conciliar el sueño



LÚPULO
Ayuda a reducir la irritabilidad



GABA, L-TRIPTÓFANO,
VITAMINAS B6 Y D, MAGNESIO

El sueño y la menopausia
en equilibrio

Casos clínicos de vulva: Qué no se nos puede pasar por alto

Serrano Velasco M

RESUMEN

La vulva es la parte del tracto genital inferior más compleja y con más posibilidades de variabilidad.

Así como la vagina y el cérvix tienen una estructura anatómica e histológica mucho más básica, la vulva consta de varios tipos de epitelio, y varios anejos o estructuras adyacentes, la mayor parte de ellas glandulares.

En la exploración de la vulva, es muy frecuente encontrar múltiples variables de la normalidad: Diferencias de pigmentación, de coloración, de tamaño y forma en diferentes estructuras, etc

Además, la vulva puede ser objeto de múltiples lesiones dermatológicas o de sus otros tejidos, presentando muy diferentes signos y síntomas.

Por todo ello se puede plantear en más de una ocasión una gran dificultad para discernir aquello que es benigno o incluso una variación de la normalidad, y aquello que es patológico, ya sea premaligno o maligno.

La clasificación clínica de trastornos dermatológicos vulvares del año 2011, creada por la Sociedad Internacional de Enfermedades Vulvares (ISSDV)¹, nos permite describir con precisión cada lesión y emplazarla en uno de los 8 distintos grupos morfológicos. Es un arma muy útil para una primera aproximación al diagnóstico diferencial y para orientarnos sobre las pruebas diagnósticas que debemos realizar.

Cuando realizamos una exploración, debemos conocer los principales signos y/o síntomas de alarma que nos pueden hacer sospechar patologías graves o potencialmente graves. Estas son:

- Las lesiones preinvasivas de la vulva, que se dividen según su histología en: Las que no se originan en el epitelio escamoso (melanoma in

situ y enfermedad de Paget vulvar) y las lesiones escamosas (VIN usual o VHSIL, VIN diferenciado y VaVIN)

- Las lesiones infiltrantes de la vulva. El carcinoma escamoso de vulva, que representa el 75-85% de los casos. Otros tipos son: melanoma, carcinoma basocelular, sarcoma, adenocarcinoma de las glándulas de Bartolino y el adenocarcinoma derivado de la enfermedad de Paget de la vulva.

A continuación se presenta una serie de casos clínicos reales, que repasa cada uno de los grupos de la clasificación clínica del año 2011.

A través de este ejercicio apreciamos y concluimos que existen factores de riesgo dependientes de la lesión que nos deben de poner en alerta ante una posible patología premaligna o maligna. Pero también vemos como existen otros factores que dependen del contexto clínico para orientarnos y sospechar una patología que merezca especial consideración. Es decir, una vez más se destaca la importancia del dúo clásico para el diagnóstico de las enfermedades en cualquier ámbito: La historia clínica junto con la exploración.

Así mismo se concluye, que prácticamente no existen signos patognomónicos de lesión sospechosa, sobre todo en el contexto premaligno, por lo que la única forma de no infradiagnosticar es la práctica de la biopsia sistemática y múltiple ante signos de alarma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peter J. Lynch, MD, Micheline Moyal-Barracco, MD, James Scurry, MD, and Colleen Stockdale, MD. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Journal of Lower Genital Tract Disease, Volume 16, Number 4, 2012, 339-344

Save
the date



4 de
octubre de
2024

V Jornadas en Salud Postreproductiva de la Mujer

Directora:
Dra. Carmen Pingarrón



**Universidad
Europea** MADRID



Hospital
quirónsalud
San José

Hotel Rafael Atocha • **Madrid**

Nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de los síntomas vasomotores en la menopausia. Antagonistas del receptor de neuroquinina 3 (NK3)

Cancelo Hidalgo, M.J., de la Viuda García E

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá

La manifestación clínica más frecuente en la menopausia son los sofocos, presentes hasta en el 80% de las mujeres. Afectan a la calidad de vida de una de cada cuatro mujeres que los padecen.

La evidencia disponible sobre su tratamiento indica que el “patrón oro” para reducir frecuencia e intensidad es la terapia hormonal con estrógenos. Sin embargo, algunas mujeres no pueden utilizarlo y otras, prefieren evitar su uso por un temor infundado a las hormonas. Por ello, se ofertan tratamientos basados en medicinas alternativas y complementarias o fármacos que no tienen esta indicación en su ficha técnica, con unos resultados de eficacia y seguridad desiguales.

Por ello, se hace patente la necesidad de disponer de tratamientos no hormonales de eficacia similar a estos, razón por la que se encuentran en estudio y desarrollo

nuevas moléculas como los antagonistas del receptor de neuroquinina 3. Investigaciones recientes señalan un papel relevante de las neuronas hipotalámicas kisspeptina, neuroquinina (NK) -B y dinorfina (neuronas KNDy) en la etiología de los sofocos. Estas neuronas son estimuladas por el neuropéptido neuroquinina B e inhibidas por los estrógenos. Antagonistas de los receptores de neuroquinina 3 se han desarrollado como dianas terapéuticas para los sofocos.

Elinzanetant es un antagonista de receptor de neuroquinina NK-1 y NK-3 y se encuentra en fase de desarrollo clínico. En un estudio aleatorizado, (n=199) controlado con placebo y de dosis múltiples ascendentes (40, 80,120 y 160 mg/día), todas las dosis redujeron frecuencia e intensidad de sofocos, también el placebo, teniendo significación

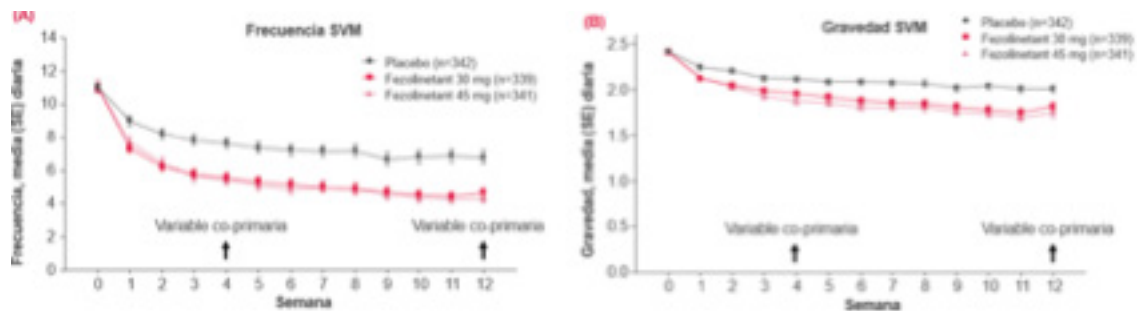


Figura 1 Resultado del análisis combinado de los estudios Fase III (SKYLIGHT 1 y 2)

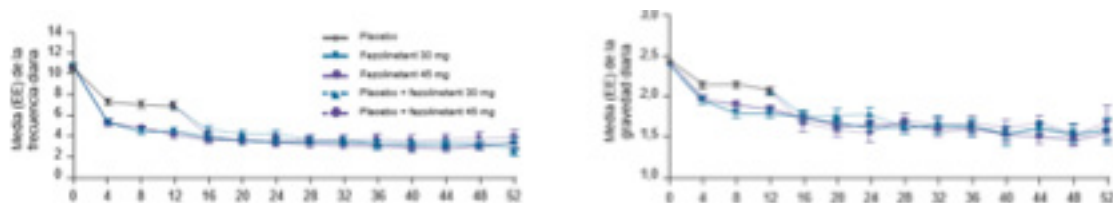


Figura 2 Mantenimiento de la reducción de la frecuencia e intensidad en las 52 semanas del análisis. (SKYLIGHT 1 y 2)

estadística las dosis más altas (120 y 160 mg/día) con un inicio rápido del efecto en la primera semana y sin identificar problemas relevantes de seguridad. También se mostró un beneficio sobre las alteraciones del sueño. No hubo diferencias claras en la incidencia de eventos adversos entre los grupos de tratamiento

Actualmente se encuentra en periodo de reclutamiento los estudios fase III que tienen como objetivos los cambios en frecuencia e intensidad de los sofocos moderados-severos, la valoración de la calidad de vida y cambios en el patrón del sueño. El efecto observado con elinzanetant parece estar mediado por la supresión de la hiperactivación de las neuronas KNDy y un efecto sobre la vasodilatación periférica a través del antagonismo del receptor NK-1R en los vasos sanguíneos periféricos.

Fezolinetant es un antagonista selectivo del receptor de neuroquinina 3 (NK3R) que bloquea la unión de la neuroquinina B a las neuronas KNDy para restaurar la sensibilidad normal del centro termorregulador del hipotálamo. Se encuentra aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) aunque aún no comercializado en España.

Los resultados de los estudios clínicos de fase II con fezolinetant mostraron una reducción rápida y sustancial en la frecuencia y gravedad de los sofocos, con mejoras en la calidad de vida. Los estudios fase III, aleatorizados y controlados con placebo de 12 semanas de duración de fezolinetant 30 mg/día y 45 mg/día seguidos de un período de extensión del tratamiento activo de 40 semanas (SKYLIGHT 1 y 2) han dado por resultado un descenso en la frecuencia y gravedad de los sofocos desde la primera semana en comparación con placebo (Figura 1) y que se mantiene en el periodo de extensión de 40 semanas de tratamiento activo (Figura 2).

El tratamiento, en comparación con placebo, se asoció con una mejora en la calidad de vida general, medida por la escala MENQoL y en la productividad laboral medida por Work Productivity and Activity Impairment questionnaire specific to vasomotor symptoms (WPAI-VMS). Una alta proporción de mujeres tratadas respondieron consideraron encontrarse “mucho mejor” respecto a los sofocos evaluado por la escala Patients' Global Impression of Change. El beneficio se mostró en el análisis a las 4 y 12 semanas.

La mejoría en la calidad del sueño evaluada mediante la escala PROMIS SD SF en la semana 12 fue estadísticamente significativa para fezolinetant 45 mg frente a placebo y se mantuvo durante todo el período de extensión

Los acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento en los diferentes estudios fueron comparables entre los grupos de tratamiento y placebo y normalmente fueron de gravedad leve o moderada. Por requerimiento regulatorio, se analizó el efecto en endometrio mediante biopsia sin identificar eventos adversos entre los grupos de tratamiento

RESUMEN

Se encuentran en desarrollo nuevas dianas terapéuticas no hormonales dirigidas a los mecanismos fisiopatológicos de los sofocos como elinzanetant y fezolinetant, este aprobado por la FDA y la AEM aunque aún no comercializado en España.

Fezolinetant ha demostrado eficacia en la disminución del número y gravedad de los sofocos en comparación con placebo, teniendo un adecuado perfil de seguridad. Además, ha demostrado mejora en la calidad de vida, del sueño y rendimiento laboral.

Con ello se abre una atractiva alternativa de eficacia y seguridad contrastadas para aquellas mujeres que presentan síntomas vasomotores que afectan a su calidad de vida y que no pueden, o no quieren un tratamiento hormonal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet Gynecol.* 2011 May;117(5):1095-1104. doi: 10.1097/AOG.0b013e318214f0de.
2. Simon JA, Anderson RA, Ballantyne E, Bolognese J, Caetano C, Joffe H, Kerr M, Panay N, Seitz C, Seymore S, Trower M, Zuurman L, Pawsey S. Efficacy and safety of elinzanetant, a selective neurokinin-1,3 receptor antagonist for vasomotor symptoms: a dose-finding clinical trial (SWITCH-1). *Menopause.* 2023 Mar 1;30(3):239-246. doi: 10.1097/GME.0000000000002138.
3. Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, English M, Franklin C, Lee M, Neal-Perry G. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause (SKYLIGHT 1): a phase 3 randomised controlled study. *Lancet.* 2023 Apr 1;401(10382):1091-1102. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00085-5
4. Johnson KA, Martin N, Nappi RE, Neal-Perry G, Shapiro M, Stute P, Thurston RC, Wolfman W, English M, Franklin C, Lee M, Santoro N. Efficacy and Safety of Fezolinetant in Moderate

- to Severe Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Phase 3 RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Jul 14;108(8):1981-1997. doi: 10.1210/clinem/dgad058
5. Cano A, Nappi RE, Santoro N, Stute P, Blogg M, English ML, Morga A, Scrine L, Siddiqui E, Ottery FD. Fezolinetant impact on health-related quality of life for vasomotor symptoms due to the menopause: Pooled data from SKYLIGHT 1 and SKYLIGHT 2 randomised controlled trials. *BJOG.* 2024 Feb 6. doi: 10.1111/1471-0528.17773.
 6. Neal-Perry G, Cano A, Lederman S, Nappi RE, Santoro N, Wolfman W, English M, Franklin C, Valluri U, Ottery FD. Safety of Fezolinetant for Vasomotor Symptoms Associated With Menopause: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2023 Apr 1;141(4):737-747. doi: 10.1097/AOG.0000000000005114..



Máster en Sexología Médica

Titulación propia de la Universidad Europea del Atlántico

/// Semipresencial ///

Dirigido únicamente a médicos/as

MATRÍCULA ABIERTA

9^a Promoción

Octubre 2024 /// Febrero 2026



INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES
CIPSA

cipsa@cipsaonline.com
Tlf - 942 21 30 12

ORGANIZAN



AUSPICIAN



¿Cómo transformar la consulta de menopausia en una oportunidad para mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes?

Jiménez Carvallo R

Ginecología y Obstetricia. Grupo MBG Gineclinic. Barcelona

Los ginecólogos somos “el médico de cabecera” de la mujer, ya que existe entre nuestra población, la costumbre de acudir a la revisión ginecológica de manera periódica. Esto nos otorga una gran responsabilidad en cuanto a prevención de enfermedades, así como facilitadores de la información que ayude a las mujeres a mejorar su estilo de vida para así ganar en calidad de vida y salud.

La transición a la menopausia y postmenopausia representan una gran oportunidad para profesionales de la salud y mujeres para corregir factores modificables del estilo de vida que favorezcan la mejoría de la calidad de vida y disminución de la mortalidad a futuro, ya que sabemos que el riesgo de numerosas patologías aumenta a partir de la menopausia.

Debemos tomar parte activa en lo concerniente a la calidad de vida la mujer, ya que muchas veces nuestras pacientes normalizan situaciones como síntomas vasomotores, trastornos del sueño, dispareunia, sequedad vaginal, dolores articulares, cansancio, entre otros síntomas. Podemos apoyarnos en herramientas como la aplicación “Mi menopausia” desarrollada por la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, que busca valorar el impacto de la menopausia sobre cuatro ítems: menopausia y salud, sexualidad, psíquico y pareja, mediante la escala Cervantes. De esta manera podremos conocer de manera sencilla y medible, el impacto que está teniendo la menopausia sobre la mujer para así ofrecerle las herramientas terapéuticas y los cambios en el estilo de vida que requiera para mejorarla.

Actualmente contamos con terapias hormonales eficaces y seguras que han demostrado reducir la mortalidad hasta en un 30 por ciento. El Documento de Criterios de Elegibilidad de la Asociación Española para el estudio de la menopausia, representa una herramienta útil de la cual podemos disponer en consulta para apoyarnos a la hora de prescribir una terapia hormonal con seguridad.

Por otro lado, muchas mujeres no necesitan terapia hormonal ya que no tienen indicación, mientras que otras no pueden, no deben o no quieren recibir preparados hormonales. Para todas ellas disponemos de múltiples recursos no hormonales, fitoterapia y suplementación con evidencia científica, que nos ayuda a prevenir riesgos futuros como es el caso de los ácidos grasos omega tres.

La divulgación mediante redes sociales, libros para pacientes, podcast, cursos, talleres y otras actividades similares nos ofrece una nueva oportunidad para promover la información con rigor a nuestras pacientes, y así tomar parte activa en esa reeducación de hábitos y estilo de vida tan necesaria para transformar el paradigma del envejecimiento.

Desde nuestras consultas debemos prescribir ejercicio físico, incentivar un estilo de nutrición antiinflamatoria de patrón mediterráneo, invitar a abandonar tóxicos como el tabaco, el alcohol y favorecer el contacto con la naturaleza y la meditación entre otras herramientas que nos ayuden a favorecer la longevidad saludable y una población que no solo tenga una esperanza de vida cada vez mayor, sino una excelente calidad de vida hasta lo más tarde posible. Evitar así las temidas fracturas por osteoporosis, las muertes por enfermedad cardiovascular, el deterioro cognitivo, el cáncer, la fragilidad entre otras condiciones.

Conclusiones: La consulta de menopausia es una excelente oportunidad para los profesionales dedicados al cuidado de la mujer para conocer la calidad de vida de nuestras pacientes, investigar los síntomas que las afectan, fomentar hábitos saludables y un estilo de vida activo, invitarlas a abandonar tóxicos, explicarles los riesgos del sedentarismo, tabaco, estrés crónico entre otros, tomando parte activa en el cambio de paradigma del envejecimiento hacia una longevidad saludable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lobo R. et al., Management of menopause: a view towards prevention; The Lancet Diabetes Endocrinol 2022; 10: 457-70
2. Ramírez I., et al Criterios de Elegibilidad de la terapia hormonal de la menopausia (THM) Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, 2021.
3. NAMS Position Statement: The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society; Vol.29, No 7, pp. 767-94, 2022
4. Manson, J.E., Bassuk, S.S., Kaunitz, A.M. et al., “The Women’s Health Initiative trials of menopausal hormone therapy: Lessons learned”, Menopause, 2020; 27.
5. Navarro M.C., et al “Productos naturales en la mujer madura, Meno Guía AEEM” 2022

Preservación de la fertilidad en disforia de género

Abad Gran M, Archila N

Ginecología y Obstetricia. Unidad de Medicina Reproductiva. Hospital 12 de octubre, Madrid

La preservación de la fertilidad (PF) en pacientes transgénero ha aumentado en los últimos años. Las recomendaciones de organizaciones internacionales son ofrecer tratamiento de PF antes de la terapia de afirmación de género (1). Una encuesta mostró que el 62% de los hombres trans querían tener hijos (2), otro estudio transversal en Alemania mostró que el 76.6% de los hombres trans habían pensado en preservar los óvulos, pero menos del 5% lo hicieron (3). El proceso de transición de género consiste en tres pasos. El primer paso está en suprimir las hormonas sexuales endógenas con agonistas de GnRH, seguido por la afirmación de género con testosterona y finalmente la cirugía. Lo ideal sería realizar la PF antes de iniciar este proceso, pero por lo general los hombres trans no quieren retrasar su tratamiento. Al abordar el capítulo de PF en disforia de género, surgen muchas preguntas. ¿A qué edad debería hacerse la PF, especialmente cuando se trata de individuos prepuberales? ¿es aceptable la criopreservación de tejido ovárico? En la pubertad u adultez, ¿en qué momento del ciclo se debería iniciar la estimulación ovárica? ¿Qué protocolo es el mejor? Si ya se ha iniciado el tratamiento con testosterona ¿debería detenerse? Todas estas controversias serán discutidas.

La edad del paciente sigue siendo una controversia, la disforia de género puede aparecer en cualquier momento de la vida y en ese momento exacto debería abordarse de manera multidisciplinaria. En pacientes que son prepuberales, el mayor problema es que los folículos no responden a las gonadotropinas, ¿la criopreservación del tejido ovárico podría ser opción? La guía de ESHRE (PF) no recomienda este procedimiento como tratamiento primario, solo lo recomendaría para casos experimentales cuando se retiren los ovarios en la cirugía de reasignación de sexo (4). Actualmente en pacientes prepuberales las opciones de PF son limitadas. En hombres trans postpuberales, los ovarios responderán a una estimulación ovárica con gonadotropinas, pero ¿cuál sería el mejor momento para

comenzar? Durante la fase folicular temprana, la fase lútea o random start. Checa et al. muestra que no hay diferencia estadísticamente significativa en el número de óvulos en los ciclos de preservación de la fertilidad iniciando en diferentes momentos del ciclo (5). Lo que es determinante en estos pacientes es priorizar su apoyo a la salud mental, particularmente para las personas que experimentan una disforia de género exacerbada debido a una menstruación no deseada. En conclusión, no es necesario comenzar en la fase folicular temprana y un inicio aleatorio es aceptable (6). Otro punto de debate es si ya han iniciado el tratamiento con la testosterona. ¿es obligatorio hacer un período de lavado wash out? Brett et al. 2022, informaron dos casos de PF en hombres trans durante un período prolongado de administración de testosterona a altas dosis y concluyeron que los resultados para recuperar ovocitos fueron buenos sin alteraciones en la calidad ovocitaria (7). La exposición a la testosterona en hombres transgénero puede llevar a cambios histológicos que se asemejan a los observados en el síndrome de ovario poliquístico (SOP), caracterizado por hiperplasia en el estroma y la corteza ovárica (8). Por lo general, estos pacientes tienden a tener una reserva ovárica adecuada y/o elevada presentando un riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO); El mejor protocolo que se adapta a estos pacientes es un protocolo antagonista o un protocolo con priming de progestágeno con un disparo con análogos de GnRH para reducir este riesgo. En conclusión, lo más importante es hacer una práctica clínica que sea segura para el paciente, que disminuya la exacerbación de la disforia de género y que alcance el objetivo de la PF.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2015). Access to fertility services by transgender persons: an Ethics Committee opinion. *Fertility and Sterility*, 104(5), 1111-1115.

2. Wierckx, K., Van Caenegem, E., Pennings, G., Elaut, E., Dedeker, D., Van de Peer, F., ... & T'Sjoen, G. (2012). Reproductive wish in transsexual men. *Human Reproduction*, 27(2), 483-487.
3. Auer, M. K., Fuss, J., Nieder, T. O., Briken, P., Biedermann, S. V., Stalla, G. K., ... & Hildebrandt, T. (2018). Desire to have children among transgender people in Germany: a cross-sectional multi-center study. *The journal of sexual medicine*, 15(5), 757-767.
4. ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson, R. A., Amant, F., Braat, D., D'Angelo, A., Chuva de Sousa Lopes, S. M., ... & Vermeulen, N. (2020). ESHRE guideline: female fertility preservation. *Human reproduction open*, 2020(4), hoaa052.
5. Checa, M. A., Brassesco, M., Sastre, M., Gómez, M., Herrero, J., Marque, L., ... & Espinós, J. J. (2015). Random-start GnRH antagonist for emergency fertility preservation: a self-controlled trial. *International journal of women's health*, 219-225.
6. Coleman, E., Radix, A. E., Bouman, W. P., Brown, G. R., De Vries, A. L., Deutsch, M. B., ... & Arcelus, J. (2022). Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. *International Journal of Transgender Health*, 23(sup1), S1-S259.
7. Stark, B. A., & Mok-Lin, E. (2022). Fertility preservation in transgender men without discontinuation of testosterone. *F&S Reports*, 3(2), 153-156.
8. Ikeda, K., Baba, T., Noguchi, H., Nagasawa, K., Endo, T., Kiya, T., & Saito, T. (2013). Excessive androgen exposure in female-to-male transsexual persons of reproductive age induces hyperplasia of the ovarian cortex and stroma but not polycystic ovary morphology. *Human Reproduction*, 28(2), 453-461



Barcelona 2024

XVIII Edición Nacional de Formación
de la Asociación Española
para el Estudio de la Menopausia



8 al 10 de Mayo
Hotel Catalonia Barcelona Plaza

Tratamiento a largo plazo con Relugolix terapia combinada: La importancia de la terapia add-back

Estadella Tarriel J

Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de Sant Pau (Barcelona)

Los miomas uterinos presentan un importante problema de salud pública debido a su gran prevalencia y al gran impacto en la calidad de vida de la paciente. Existe una creciente demanda por parte de nuestras pacientes de procedimientos no invasivos para el tratamiento de esta patología, por lo que estamos obligados a desarrollar nuevas alternativas terapéuticas en su manejo a largo plazo. Como alternativa a las opciones tradicionales, se está investigando el desarrollo y la evaluación de nuevas opciones de tratamiento médico. Entre estas opciones se encuentran los nuevos antagonistas orales del receptor de GnRH (antGnRH).

El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en el bloqueo de los receptores de GnRH en la glándula pituitaria, inhibiendo la síntesis y liberación de gonadotropinas, resultando en una disminución de los niveles sanguíneos de LH, FSH y, de manera secundaria, de esteroides ováricos. Este estado hipoprogénico controla los síntomas de los miomas uterinos, entre ellos la reducción del sangrado menstrual excesivo y una reducción de su volumen durante el tiempo de tratamiento. Pero al mismo tiempo, esta disminución de niveles de estrógenos en sangre conlleva la aparición de efectos adversos como sintomatología vasomotora, sequedad vaginal, aumento del riesgo cardiovascular, cefaleas, mareos, pérdida de masa ósea, limitando así la duración de su uso.

Con el objetivo de mantener unos niveles circulantes de estrógenos entre 20 y 50 pg/ml y mitigar esta sintomatología se ha asociado una terapia add-back (TAB) con tibolona o estroprogestágenos que permiten mantener niveles de estrógenos en sangre suficientes para minimizar estos efectos vasomotores, evitar la pérdida de masa ósea y, por lo tanto, permitir un tratamiento prolongado más allá de 6 meses.

En estudios recientes, Relugolix 40 mg/24 h ha demostrado una eficacia no inferior al tratamiento con leuprorelina mensual en el control de los síntomas de sangrado asociados a miomas uterinos con una mayor rapidez en la consecución de dicho control (Osuga).

Adicionalmente, los estudios fase 3 con este fármaco combinado con TAB (estradiol y noretisterona) ofrecen buenos resultados en términos de eficacia, escasos efectos secundarios y seguridad a nivel óseo, con datos acumulados de hasta 2 años de tratamiento continuado (Libertys).

Relugolix 40 mg /estradiol 1 mg / 0,5 mg de acetato de noretisterona en único comprimido de administración vía oral fue autorizado por la EMA para su comercialización en Europa y ya se encuentra disponible en nuestro país. Dicho fármaco tiene indicación para el tratamiento crónico de los síntomas moderados a graves de los miomas uterinos en mujeres adultas en edad reproductiva.

Más allá de lo que la evidencia nos indica, la elevada incidencia de la miomatosis uterina y las diferentes situaciones de las pacientes, conlleva la presentación de diferentes situaciones clínicas en las que plantear las opciones de tratamiento con AntGnRH: 1) Paciente con miomas sintomáticos y deseo gestacional cumplido. El objetivo fundamental en estas pacientes consistirá en controlar los síntomas y alcanzar la menopausia libre de síntomas. 2) Paciente con miomas sintomáticos y anemia secundaria con indicación quirúrgica que precisa un control de sangrado para recuperar los niveles de hemoglobina previos a la cirugía; y 3) Paciente con miomas uterinos que distorsionan la cavidad y esterilidad/infertilidad asociada. El objetivo en este caso es la normalización de la cavidad previa a la técnica de reproducción asistida.

De cara a la elección del tratamiento de los miomas, no debemos olvidar que siempre se deben ofrecer a la paciente todas las opciones de tratamiento disponibles y decidir de manera consensuada la mejor opción. Los nuevos AntGnRH representan una opción adicional para ofrecer un tratamiento médico como terapia de primera línea en las pacientes con miomas uterinos, con el objetivo de mejorar su calidad de vida y ofrecer una alternativa viable a la cirugía en diferentes perfiles de pacientes.

La aplicación práctica del HIFU en el tratamiento de los miomas ¿Qué resultados reales se obtienen?

Rodríguez González J, Pons Serra N, Porta Roda O

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona

RESUMEN

Los miomas o fibromas uterinos constituyen los tumores benignos más frecuentes del tracto genital femenino (20 – 77%) [1]. Pueden ser asintomáticos, aunque frecuentemente ocasionan síntomas como sangrado uterino anómalo, dolor pélvico, dismenorrea, estreñimiento y síntomas urinarios [2]. Además, los miomas uterinos pueden causar infertilidad [3] y se asocian a complicaciones obstétricas como parto pretérmino, presentación fetal anómala, desprendimiento de placenta, placenta previa y hemorragia postparto [4].

El tratamiento estándar de los miomas uterinos es la histerectomía, reservándose la miomectomía cuando se quiere preservar la fertilidad. Sin embargo, la cirugía se asocia a complicaciones mayores, como hemorragia y lesión visceral (intestinal, vesical, ureteral) y puede causar adherencias pélvicas que comprometan la fertilidad de la mujer [5]. Por otro lado, en gestaciones obtenidas después de una miomectomía, existe el riesgo de rotura uterina durante el 2º y 3er trimestre de la gestación [6].

Con el objetivo de utilizar armas terapéuticas menos invasivas, en las últimas décadas han aparecido nuevas formas de tratamiento por ablación, como los ultrasonidos focalizados de alta intensidad (HIFU). El transductor HIFU, como su nombre indica, genera ultrasonidos de alta intensidad que son focalizados en un punto en profundidad produciendo un incremento de la temperatura entre 55 y 100°C. De esta manera se consigue una necrosis coagulativa del mioma y, posteriormente, su reabsorción y reducción de volumen, con la consiguiente resolución o mejoría de los síntomas.

En 2002 Wang et al. publican el primer estudio sobre la técnica HIFU guiada por ultrasonidos (USgHIFU) aplicada a los miomas uterinos, demostrando que se trata de una técnica eficaz y segura para el control de los síntomas. Más recientemente, en una revisión sistemática de 2018 en la que se incluyen 8 artículos (Cheung et al.) [7] se observó una reducción en el volumen de los miomas tratados del 27 – 47% (3 meses), 48 – 73% (6 meses) y 50 – 79% (12 meses). Además, hasta el 90%

de las pacientes mostraron mejoría sintomática a los 12 meses del tratamiento.

En cuanto a los efectos adversos, los diferentes estudios han demostrado una gran seguridad del tratamiento HIFU, con apenas un 0,3 – 2,4% de complicaciones mayores [8][9] en comparación con el 14 – 28% de la cirugía [10]. La complicación menor más frecuentemente reportada con HIFU es la quemadura de piel de 1er-2º grado (0,3 – 3%), generalmente producidas al inicio de la curva de aprendizaje. Otras complicaciones menores son el dolor pélvico (30%) o sacrococcígeo (10%) leve-moderado después del tratamiento, de corta duración y generalmente bien tolerado con analgesia oral, sangrado vaginal o secreción de flujo durante 1-2 semanas y raramente expulsión vaginal de fragmentos de tejido necrótico.

Por otro lado, cabe destacar los buenos resultados obstétricos obtenidos en pacientes con miomas uterinos tratadas con USgHIFU. En 2021 reportamos en nuestro centro 71 gestaciones en 55 mujeres, constituyendo, hasta donde sabemos, la serie más larga de embarazos después de HIFU en un país occidental [11]. De las 71 gestaciones, 43 (61%) finalizaron en parto a las 39±2 semanas de gestación. No hubo casos de rotura uterina ni de placenta accreta y el peso medio de los recién nacidos fue de 3.1 ± 0.6 Kg.

CONCLUSIONES

La técnica HIFU es un procedimiento de ablación térmica con demostrada seguridad y efectividad en el tratamiento de los miomas uterinos sintomáticos. Su tasa de complicaciones es mucho menor que la de la miomectomía y la histerectomía.

La técnica HIFU permite obtener gestaciones a término con muy pocas complicaciones y sin riesgos obstétricos añadidos.

Son necesarios más estudios prospectivos y randomizados que comparen los resultados clínicos y de gestación de HIFU con otros procedimientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid.* 2015;2015:0814.
2. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, et al. Epidemiology of uterine Myomas: a review. *Int J Fertil Steril.* 2016;9(4):424–435.
3. Zepiridis LI, Grimbizis GF, Tarlatzis BC. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:66–73.
4. Cook H, Ezzati M, Segars JH, et al. The impact of uterine leiomyomas on reproductive outcomes. *Minerva Ginecol.* 2010;62(3):225–236
5. Kumakiri J, Kikuchi I, Kitade M, et al. Association between uterine repair at laparoscopic myomectomy and postoperative adhesions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(3):331–337.
6. Gambacorti-Passerini Z, Gimovsky AC, Locatelli A, et al. Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(7):724–734.
7. Cheung VYT. High-intensity focused ultrasound therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:74–83.
8. Liu Y, Zhang WW, He M, et al. Adverse effect analysis of high-intensity focused ultrasound in the treatment of benign uterine diseases. *Int J Hyperthermia.* 2018;35(1):56-61. doi:10.1080/02656736.2018.1473894
9. Chen J, Chen W; Zhang L, et al. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: a review of 9988 cases. *Ultrason Sonochem* 2015;27:671-6.
10. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(12):CD005073.
11. Rodríguez J, Isern J, Pons N, et al. Pregnancy outcomes after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) for conservative treatment of uterine fibroids: experience of a single institution. *Int J Hyperthermia.* 2021;38(2):9-17. doi:10.1080/02656736.2021.1908633

Marcadores de progresión realmente existentes: Utilidad real

Romero Fernández R

Coordinadora de la Unidad de Patología Cervical y Colposcopia del Equipo Namunvida y Hospital HM Puerta del Sur

En abril del 2020 asistimos a un cambio de paradigma con la publicación por la ASCCP de la Guía de manejo basado en riesgo de los resultados anormales de las pruebas de cribado de CCU (cáncer cervicouterino) y sus lesiones precursoras. Todas las sociedades científicas están de acuerdo en que el cribado poblacional del CCU debe realizarse con test validados de detección de ADN VPH-ar ya que es una prueba objetiva, reproducible, con una sensibilidad y un VPP superior a la citología, consiguiendo una protección frente al CCU un 60-70% mayor que la citología en mujeres mayores de 30 años, además de permitir intervalos de control más largos y la posibilidad de autotoma. Su principal desventaja es su menor especificidad dependiente de la edad en comparación con la citología, ya que puede detectar infecciones transitorias por VPH sin un verdadero potencial carcinogénico, sobre todo en mujeres menores de 30 años. En conclusión, la detección de ADN VPH-ar selecciona mujeres con riesgo de enfermedad, pero la mayoría de ellas no la desarrollará, por lo que necesitamos pruebas de triage posterior que aumenten la especificidad y seleccione aquellas mujeres con riesgo real de progresión para evitar colposcopias innecesarias y sobretratamientos.

Gracias al análisis de la base de datos Kaiser Permanente con cohortes de millones de pacientes seguidas más de una década, se obtuvieron resultados que estratifican el riesgo de progresión a CIN3+ para las pruebas de triage que actualmente se recomienda utilizar en nuestra práctica clínica.

Entre estos marcadores de progresión, la citología es la prueba que dispone de mayor evidencia sobre su validez como estrategia de triage, su realización tras HPV-ar positivo (citología réflex) eleva la especificidad del cribado al 76%. El resultado en citología réflex

de ASCUS o LSIL es el umbral para la derivación a colposcopia en nuestro medio (riesgo mayor del 5%). Resultados citológicos mayores como HSIL/ASC-H/ACG/Carcinoma justifican por sí solos la derivación a colposcopia independientemente del estatus HPV.

El riesgo de desarrollar lesiones con capacidad de transformación varía enormemente entre los diferentes tipos de VPH de alto riesgo. Es ampliamente conocido que los genotipos VPH 16 y 18 son los que presentan mayor capacidad de persistencia y por tanto mayor riesgo oncogénico, la única presencia de estos genotipos justifica la derivación a colposcopia independientemente del resultado citológico. El algoritmo aprobado por la FDA es el cribado mediante HPV con triage combinando genotipado más citología.

La propia histología de la lesión y el análisis colposcópico son también marcadores conocidos de riesgo de progresión.

En los últimos años se están investigando diferentes tipos de biomarcadores moleculares dirigidos al triage, incluidos patrones de metilación del ADN, tinción dual p16/ki67, determinación de ARNm, con resultados prometedores. En el paradigma del cribado basado en riesgo lo importante no es el tipo de prueba de triage sino conocer el riesgo de HSIL/CIN3+ (inmediato y futuro) que deriva de cada resultado de las pruebas moleculares y así dirigir la conducta clínica en función de dicho riesgo. El riesgo de cada prueba molecular concreta está en evaluación y representa una prioridad para conseguir una estrategia de cribado más eficiente. Para ello, las muestras procedentes del cribado poblacional deben conservarse durante décadas en biobancos disponibles para investigación y desarrollo con este objetivo.

Manejo conservador del hsil: Nuevos enfoques y avances

Nassar Melic N, Narvi3n Casorr3n C, Pardina Claver G, Pad3n Fabeiro M, Sanmart3n Salinas P

Ginecolog3a y Obstetricia. Hospital Cl3nico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

ANTECEDENTES

La neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 ha sido considerada hist3ricamente el umbral para la extirpaci3n quir3rgica, pero debido a las altas tasas de regresi3n, muchos pa3ses est3n haciendo la transici3n a la vigilancia activa. Seg3n diferentes metaan3lisis y sociedades cient3ficas hasta el 50% de los casos de CIN 2 tratados de forma conservadora remiten espont3neamente entre los 6 y los 24 meses. El objetivo de este estudio era evaluar el efecto de un gel vaginal a base de Coriolus versicolor en el manejo conservador de las lesiones HSIL/CIN 2 en comparaci3n con el enfoque de esperar y ver.

M3TODOS

Estudio observacional prospectivo, unic3ntrico, de cohortes, con dos cohortes no sincr3nicas, incluyendo mujeres ≥ 25 a3os, con diagn3stico de CIN 2.

Los criterios de inclusi3n se han basado en las gu3as de la Sociedad Espa3ola de Patolog3a Cervical y Colposcopia (AEPCC) para el tratamiento conservador de HSIL: imagen colposc3pica con zona de transici3n visible, lesi3n completamente visible que afecte a menos de 2 cuadrantes, endoc3rvix no afectado y citolog3a/colposcopia aceptable a los 6 meses.

Una cohorte fue tratada con 1 c3nula/d3a durante 1 mes + 1 c3nula/d3as alternos durante 5 meses de un gel vaginal a base de Coriolus versicolor. La otra cohorte se manej3 con un enfoque de espera vigilada. Se realizaron biopsias y citolog3as basales y a los 6 meses en ambas cohortes para comparar los resultados.

RESULTADOS

Se incluyeron 47 pacientes en la cohorte del gel vaginal a base de Coriolus versicolor. El cumplimiento del tratamiento fue total en 44 pacientes, con una puntuaci3n de satisfacci3n de 4,73/5. La edad media fue de 36,1 a3os. El 45% de las pacientes eran fumadoras y el 96% hab3an recibido la vacuna contra el VPH antes o despu3s del diagn3stico de CIN 2.

Se incluyeron 117 pacientes en la cohorte de espera vigilada sin tratamiento. La edad media fue de 35,91 a3os.

Tras un periodo de tratamiento de 6 meses, el 68,2% de la cohorte tratada mostr3 una regresi3n por biopsia, el 13,6% persisti3 en CIN 2 y el 18,2% progres3 a CIN 3 frente a la cohorte no tratada que mostr3 un 55,6% de regresi3n, un 31,6% de persistencia de CIN 2 y un 12,8% de progresi3n a CIN 3.

En cuanto a la citolog3a, el 80% de las pacientes con HSIL basal y tratadas con gel vaginal a base de Coriolus versicolor mostraron regresi3n a LSIL o citolog3a negativa, frente al 67,86% de las pacientes con HSIL basal en la cohorte no tratada.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de nuestro estudio y estudios anteriores indican que las tasas de regresi3n de lesiones preneopl3sicas de alto grado deben apoyar el manejo individualizado de las pacientes ofreciendo tratamientos de menos a m3s agresivos como es el caso de la conizaci3n no exenta de riesgos a corto o a largo plazo.

El tratamiento de 6 meses con gel vaginal a base de Coriolus versicolor parece aumentar la regresi3n de las lesiones CIN 2 en comparaci3n con la resoluci3n espont3nea. y podr3a representar una ventaja cl3nica en comparaci3n con el enfoque de vigilancia activa en pacientes que cumplen los criterios de manejo conservador de las lesiones CIN2.

BIBLIOGRAF3A

1. Lycke KD, Kahlert J, Damgaard RK, et al. Clinical course of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2023;229:656.e1-15.
2. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, Aaltonen R, C3rdenas J, Hern3ndez, Glazer-Livson S, Jakobsson M, Joronen K, Kiviharju M, Louvanto K, Oksjoki S, T3htinen R, Virtanen S, Nieminen P, Kyrgiou M, Kalliala I. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 Feb 27;360:k499. doi: 10.1136/bmj.k499. PMID: 29487049; PMCID: PMC5826010.

Menopausia y metabolismo, ¿Cómo enfrentar el desafío del peso desde la ginecología?

Herrera Muñoz AM

Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Poniente. El Ejido (Almería)

La obesidad aumenta la morbilidad y mortalidad de las personas. La obesidad abdominal, medida a través del perímetro de la cintura (PC), se trata de un mejor estimador del riesgo cardiovascular que el índice de masa corporal (IMC). Una vez que la mujer entra en menopausia presenta un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico (MetS) debido, en gran medida, al incremento del PC como consecuencia de los cambios hormonales que acontecen. La elevación de la FSH, la disminución de los estrógenos así como la alteración del cociente entre estrógenos y andrógenos, a favor de estos últimos, provocan una elevación del colesterol LDL, incremento de la adipogénesis y una redistribución de la grasa corporal, la cual se acumula a nivel abdominal y visceral. La grasa abdominal sufre un proceso de lipólisis acelerada, produciendo un aumento de los niveles de adipocinas proinflamatorias, aumento de la leptina y disminución de la adiponectina, que a su vez provoca un estado proinflamatorio que constituye la antesala de enfermedades como la diabetes y la enfermedad cardiovascular (ECV). Además, los propios cambios hormonales también aceleran la sarcopenia iniciada por el proceso natural de envejecimiento, contribuyendo así a una disminución del metabolismo basal.

Es responsabilidad del ginecólogo detectar factores de riesgo, tanto metabólicos como cardiovasculares, para así derivar a tiempo a los oportunos especialistas y evitar el desarrollo de enfermedades más graves como la diabetes, la hipertensión arterial (HTA) o el accidente cerebrovascular (ACV). Para ello, es fundamental realizar una adecuada anamnesis dirigida a recoger las posibles enfermedades ya presentes, así como los factores de riesgo para su desarrollo (sedentarismo, hígado graso, antecedentes familiares, etc.). También es recomendable realizar una medida de la tensión arterial, del PC y una

analítica sanguínea, para así poder detectar alteraciones que nos pongan en sobre aviso del desarrollo de un MetS.

La atención integral a la mujer menopáusica supone tratar su salud en cualquier campo en que esta se pueda ver afectada. La ganancia ponderal, así como el aumento del perímetro de la cintura, supone una de las principales preocupaciones que aparecen durante los primeros años de cambios hormonales. Tras la detección de los posibles factores de riesgo y su consecuente derivación a uno o varios especialistas, tenemos que informar de los riesgos potenciales de esa ganancia ponderal, la cual se ve agravada por el sedentarismo y una inadecuada alimentación. Debemos promover el consumo de una dieta mediterránea basada en grasas insaturadas, lácteos y omega-3, disminuyendo el consumo de grasas trans, saturadas y colesterol. Por otro lado, debemos explicar la importancia del ejercicio físico, recomendando la combinación de ejercicio aeróbico con ejercicios de fuerza, así como la realización de pilates y yoga.

El empleo de productos naturales nos permite tratar muchas los síntomas que afectan a la mujer durante la peri y la menopausia: sofocos, insomnio, ansiedad, labilidad emocional...y también nos van a ayudar con el control del peso. Entre estos preparados destacan el extracto de mango africano (IGOB131) y la naranja amarga, los cuales han demostrado una reducción significativa del peso junto con una mejora de los parámetros metabólicos (colesterol LDL, glucosa, etc).

En conclusión, debemos promover una menopausia saludable y feliz, informando sobre los potenciales riesgos de la obesidad y el sedentarismo que repercuten de forma importante tanto en la salud física como mental, produciendo una disminución notable en la calidad de vida de nuestras pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ross R, Neeland IJ, Yamshita S, Shai I, Seidelf J, Magni P et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. 2020; 16: 177-189
2. Comino R, Sanchez R, Frühbeck G, Jurado AR, Lubián DM, Llana P et al.
3. Menopausia y obesidad. MenoGuía AEEM. Primera edición: Abril 2022. karma et col, s.l.u. Barcelona 2022. ISBN: 978-84-09-40503-9.
4. Ko S.-H, Jung Y. Energy Metabolism Changes and Dysregulated Lipid Metabolism in Postmenopausal Women. *Nutrients* 2021; 13: 4556
5. Greendale G.A, Sternfeld B, Huang M, Han W, Karvonen-Gutierrez C, Ruppert K et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight* 2019; 4: e124865
6. Palacios S, Albi M, Blanco C, Cancelo MJ, Ferrando M, Losa F et al. Impacto de la obesidad en ginecología y obstetricia. *Toko-Gin Pract* 2021; 80:20
7. Mendoza N, de Teresa C, Cano A, Hita F, Lapotka M, Manonelles P et al. El ejercicio físico en la mujer durante la perimenopausia y la posmenopausia. *MenoGuía AEEM*. Primera edición: Junio 2016. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2016. ISBN: 978-84-943222-3-5
8. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrel K. Menopause and the Metabolic Syndrome: The Study of Women Health across the Nation. *Arch Intern Med*. 2008. 168 (14): 1568-75.
9. Taneja C, Gera S, Kim S-M, Iqbal J, Yuen T, Zaidi M. FSH metabolic circuitry and menopause. *J Mol Endocrinol*. 2019 October ; 63(3): R73–R80.
10. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update*. 2017 May 1;23(3):300-321

Manejo y prevención de recidivas en cistitis y en infecciones vulvovaginales fúngicas y bacterianas

Duarte Estrada P

Licenciada en medicina y Cirugía en la Universidad de Málaga

La gestión y prevención de recidivas en cistitis e infecciones vulvovaginitis fúngicas y bacterianas es crucial debido al elevado coste emocional, económico y la resistencia a los antibióticos asociados. Ambas condiciones tienen su origen en una alteración de la microbiota, que puede permitir que los patógenos accedan a la mucosa vaginal y a la vejiga, desencadenando episodios recurrentes.

La cistitis recurrente afecta aproximadamente al 24% de las mujeres, siendo *Escherichia coli* el principal agente causal en el 80% de los casos. Los síntomas incluyen urgencia y frecuencia urinaria, ardor y, en casos graves, hematuria.

Múltiples factores, como el ejercicio, las relaciones sexuales, el estrés, la dieta, el uso de antibióticos, la higiene y la edad, pueden predisponer a estas recidivas. Para las mujeres afectadas, los síntomas persistentes y molestos pueden alterar su vida diaria y sexual, y la resistencia a los tratamientos antibióticos repetidos puede generar ansiedad.

El abordaje terapéutico y preventivo debe ser integral. Para la cistitis (Cistitis Nox Forte Probiótico®), la combinación de Noxamicina y Equinácea purpúrea

presentan un efecto antibiótico natural, mientras que el arándano rojo americano y la D-manosa pueden interferir con la adhesión del patógeno a la vejiga, reduciendo la inflamación. Además, la inclusión de un probiótico (*Lactobacillus rhamnosus* TOM 22.8) con actividad antibacteriana proporcionar un soporte adicional.

En cuanto a la vulvovaginitis (Candilactom®), el *Lactobacillus rhamnosus* TOM 22.8 ayuda a restablecer el equilibrio del microbioma vaginal, inhibiendo el crecimiento, la propagación y la adhesión del patógeno, al mismo tiempo que presenta propiedades antiinflamatorias respaldadas por evidencia científica.

Además, con la evidencia científica Candilactom® se demostró su eficacia sobre la sintomatología de las pacientes (ardor, escozor, leucorrea y disconfort).

En conclusión, una gestión efectiva y la prevención de recidivas en cistitis e infecciones vulvovaginitis fúngicas y bacterianas requieren un enfoque holístico basado en la evidencia científica. Adoptar estrategias terapéuticas y preventivas fundamentadas puede mejorar significativamente la calidad de vida de las pacientes, reducir la carga asociada a estas condiciones médicas comunes y reducir recidivas.

¿Qué quieren saber mis pacientes de VPH en la consulta?

Del Pino Saladrigues M

PREVENCIÓN PRIMARIA

La vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH), sistemática e independiente de género, es considerada la intervención más eficaz y efectiva para el control de la infección VPH y para la prevención de gran parte de la carga de enfermedad asociadas a esta infección. Recientemente, varios estudios han descrito el efecto de la vacunación en la disminución de la incidencia de cáncer de cuello de útero (CCU) en mujeres vacunadas [1–3]. La reducción estimada del riesgo está por encima del 80% en mujeres vacunadas antes de los 17 años y alrededor del 60% en mujeres vacunadas antes de los 20 años y entorno al 50% mujeres vacunadas entre los 20 y 30 años [1–3]. Estos resultados muestran, por una parte, que el beneficio de la vacunación es mayor cuanto menor es la edad de vacunación, pero, por otra, que el beneficio que la vacunación VPH es notable también en la mujer más allá de la adolescencia. Dato que confirman estudios con más de 10 años de seguimiento, que no hallan lesiones cervicales premalignas ni verrugas genitales asociados a los VPH vacunales (VPH 6/11/16/18) en mujeres vacunadas ente los 27 y los 45 años [4].

La elevada efectividad de la vacuna en la mujer adulta es fundamental teniendo en cuenta que la infección por el VPH puede adquirirse en cualquier edad. Si bien es complicado asegurar hasta que edad podemos adquirir una infección causal por VPH, es decir una infección que con el tiempo y la agresividad suficiente condicionará el desarrollo de un cáncer, tenemos modelos matemáticos que estudian la historia natural del VPH en el desarrollo del CCU. Estos modelos proyectan que el 50% de las mujeres diagnosticadas con CCU adquirieron su infección causal por VPH después de los 34 años. Es cierto, sin embargo, que los resultados de los modelos matemáticos difieren en función de los supuestos que asumen, así algunos modelos apuntan que 1 de cada 4

infecciones causales por VPH ocurrieron después de los 35 años, mientras que otros proyectan que 1 de cada 4 infecciones causales ocurrieron sobre los 52 años [5,6]. Sin embargo, en todos los casos se puede concluir, que la adquisición de una infección causal por VPH, que es, al final, la que queremos evitar, puede darse en un amplio rango de edad que incluye a la mujer adulta.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

El descenso de la prevalencia de infección y de las lesiones relacionadas con el VPH en las mujeres vacunadas, repercutirá en el rendimiento de las pruebas de cribado para detectar lesiones precancerosas. En el caso del cribado de CCU, a medida que disminuya la prevalencia de lesiones se espera un descenso en el valor predictivo positivo de las pruebas, que conllevará un incremento de resultados falsamente positivos. Por ello, numerosos expertos y sociedades científicas han manifestado la necesidad de adaptar las recomendaciones de cribado de CCU con la llegada a la edad de cribado de las mujeres vacunadas [7–9].

No queda duda de que debe mantenerse alguna estrategia de prevención secundaria del CCU, incluso en las mujeres vacunadas antes de iniciar las relaciones sexuales, puesto que las vacunas comercializadas no protegen de todos los VPH de alto riesgo oncogénico. Pero la opinión de la mayoría de expertos es que se debe tender a la “desintensificación” del cribado. Retrasar la edad de inicio del cribado y utilizar la prueba de VPH como prueba primaria de cribado con la obtención de resultados por genotipo de VPH podría ser un enfoque eficaz para reducir las colposcopias innecesarias y el sobretatamiento en mujeres con infecciones con muy bajo potencial oncogénico [10]. Además, los estudios más recientes de coste-efectividad apuntan a rondas de cribados cada 10 años (entre 1 a 5 cribados en la vida).

BIBLIOGRAFÍA

1. J. Lei, A. Ploner, K.M. Elfström, J. Wang, A. Roth, F. Fang, K. Sundström, J. Dillner, P. Sparén, HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer, *N. Engl. J. Med.* (2020). <https://doi.org/10.1056/nejmoa1917338>.
2. J. Pei, T. Shu, C. Wu, M. Li, M. Xu, M. Jiang, C. Zhu, Impact of human papillomavirus vaccine on cervical cancer epidemic: Evidence from the surveillance, epidemiology, and end results program, *Front. Public Heal.* 10 (2023). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.998174>.
3. S.K. Kjaer, C. Dehlendorff, F. Belmonte, L. Baandrup, Real-World Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination against Cervical Cancer, *J. Natl. Cancer Inst.* 113 (2021) 1329–1335. <https://doi.org/10.1093/jnci/djab080>.
4. I. Maldonado, M. Plata, M. Gonzalez, A. Correa, C. Nossa, A.R. Giuliano, E.A. Joura, A. Ferenczy, B.M. Ronnett, M.H. Stoler, H. Jin Zhou, A. Joshi, R. Das, O. Bautista, T. Group, A. Luxembourg, A. Saah, U.K. Buchwald, Effectiveness, immunogenicity, and safety of the quadrivalent HPV vaccine in women and men aged 27–45 years, *Hum. Vaccines Immunother.* 18 (2022). <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2078626>.
5. E.A. Burger, I.M.C.M. De Kok, E. Groene, J. Killen, K. Canfell, S. Kulasingam, K.M. Kuntz, S. Matthijsse, C. Regan, K.T. Simms, M.A. Smith, S. Sy, F. Alarid-Escudero, V. Vaidyanathan, M. Van Ballegooijen, J.J. Kim, Estimating the Natural History of Cervical Carcinogenesis Using Simulation Models: A CISNET Comparative Analysis, *J. Natl. Cancer Inst.* 112 (2020) 955–963. <https://doi.org/10.1093/jnci/djz227>.
6. D.G. Ferris, D.R. Brown, A.R. Giuliano, E. Myers, E.A. Joura, S.M. Garland, S.K. Kjaer, G. Perez, A. Saah, A. Luxembourg, C. Velicer, Prevalence, incidence, and natural history of HPV infection in adult women ages 24 to 45 participating in a vaccine trial, *Papillomavirus Res.* 10 (2020) 100202. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2020.100202>.
7. M. Arbyn, J. Dillner, Review of current knowledge on HPV vaccination: An Appendix to the European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening, *J. Clin. Virol.* 38 (2007) 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.12.009>.
8. M. El-Zein, L. Richardson, E.L. Franco, Cervical cancer screening of HPV vaccinated populations: Cytology, molecular testing, both or none, *J. Clin. Virol.* (2016). <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.020>.
9. National Cancer Institute, ACS's Updated Cervical Cancer Screening Guidelines Explained, 2020. <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2020/cervical-cancer-screening-hpv-test-guideline>.
10. P.G. Rossi, M.T. Sandri, No 67. Italian Consensus Conference on Cervical Cancer Screening in HPV Vaccinated Women: Recommendations, *HPV World.* (2018) 60–63.

Un viaje por el HPV. El sistema inmune es la clave

Pingarrón Santofimia C

Durante los últimos años, hemos asistido a una serie de cambios acerca del HPV, que muestran la evolución en diferentes conceptos. Hemos visto variaciones en el porcentaje de cánceres de cervix, en la importancia del papel del varón, en los plazos de actuación del virus, en la asociación entre HPV e infidelidad, en el papel de la citología como prueba de cribado, en el relevante papel de la vacunación de la población y en el posicionamiento de la inmunomodulación para favorecer la eliminación del virus.

En España, la carga de enfermedad en mujeres, está presidida por el cáncer de cervix, con 2389 casos anuales y en varones, por el cáncer de cabeza y cuello, con más de 1000 casos anuales. En el mundo, tenemos unos 870.000 casos de cáncer de cervix en mujeres y unos 41.000 casos de cáncer de cabeza y cuello en hombres. La tendencia epidemiológica nos indica que ha habido un importante aumento de nuevos casos a nivel mundial, y que mientras el cáncer de cervix tiende a descender gracias a la vacunación en mujeres, el cáncer orofaríngeo en varones va en aumento. Si miramos la prevalencia en nuestro país en mujeres, encontramos una media de un 14%, siendo más alta en mujeres jóvenes y descendiendo a partir de 30-35 años de forma progresiva, mientras que en hombres, la prevalencia se mantiene estable independientemente de la edad por encima del 55%. Lo cual, señala al varón como el gran reservorio.

El HPV, es un virus con una estructura sencilla pero muy bien definida. Tiene 2 regiones principales: la de las proteínas L1 y L2 que codifican la síntesis y el ensamblaje de la cubierta viral, y la de las proteínas E1-E7 que regulan la replicación viral. Además E6 y E7 son capaces de bloquear a dos importantes guardianes de nuestro genoma, que son P53 y a la proteína del retinoblastoma (pRb), confiriendo así a la célula infectada la capacidad de replicarse de forma incontrolada y de evitar la apoptosis.

Por otro lado, sabemos que la respuesta de nuestro sistema inmune frente al virus es pobre, y está solo a cargo de nuestra inmunidad celular, es decir de las NK (natural killer), los linfocitos T, y las citoquinas e interferón. El virus evade a nuestro sistema inmune, ya

que se replica dentro de las células, no hay muerte celular ni inflamación, y no hay viremia, por lo tanto, no hay respuesta humoral con anticuerpos. La respuesta humoral solo podemos conseguirla a través de la vacunación.

Por lo tanto, el proceso de evolución tras la infección por HPV, estará decidido por una lucha entre el virus y el sistema inmune, donde además hay factores que influirán a favor del virus, como son el tabaco, el stress y la inmunosupresión y otros que lo harán a favor del sistema inmune como el ejercicio y vida sana, la vacunación y la inmunomodulación. La inmunosupresión se considera el factor con mayor riesgo predictivo para favorecer la persistencia y recurrencia viral.

Por este motivo, debemos aunar esfuerzos para una buena prevención tanto primaria como secundaria con vacunación y screening poblacional, ya que combinando ambas estrategias, podemos prevenir más del 90% de los cánceres de cervix.

Además, es muy importante tener en cuenta el tiempo de persistencia del virus en el huésped, la carga viral asociada y el estado del sistema inmune que va perdiendo fuerza con la edad, para valorar cómo va a ser previsiblemente la evolución de la infección en nuestras pacientes. Sabemos que los genotipos 16 y 18, son responsables del 70% de los cánceres de cuello de útero (CCU), mientras que los otros 12 genotipos de alto riesgo abarcarían un 20-25%.

En el manejo de las lesiones de bajo grado L-SIL y de las detecciones positivas, tenemos un área de oportunidad, mejorando la integridad del epitelio, el estado de la microbiota vaginal y la respuesta inmunológica frente al HPV.

La inmunomodulación, podemos realizarla por vía vaginal, oral ó combinada. La vaginal sólo puede ser usada en mujeres, mientras que la oral puede ser utilizada en mujeres y hombres, actuando así sobre las diferentes lesiones HPV dependientes. La elección de una u otra, ó la combinación de ambas, son herramientas que el profesional puede ofrecer y consensuar con cada una de las pacientes.

INMUNOMODULACION POR VIA VAGINAL: NUEVAS EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

La combinación de Carboximetil B-glucano y policarbófilo combina varios mecanismos de acción. Por un lado, el carboximetil activa las células proinflamatorias del sistema inmune, promueve el efecto prebiótico en la microbiota vaginal y estimula la reparación del epitelio a través de los macrófagos, y por otro el policarbófilo crea una película adhesiva que protege frente a agresiones externas y libera protones que acidifican el pH vaginal favoreciendo la eubiosis. La evidencia científica esta probada con los clásicos trabajos de Scardamaglia, Lancetta, Stentella y Lavitolla, realizados sobre 2199 pacientes, con resultados de duplicación de la eliminación del virus, y mejoría de la reepitelización y la microbiota.

Además, nuevos estudios están en marcha, para poder aumentar la evidencia científica. El estudio GlucanCIN, realizado en 5 hospitales públicos de la comunidad de Madrid para evaluar la mejoría en la regresión de lesiones en 200 mujeres con inmunomodulación frente a grupo control, el estudio GlucanVIR, en 1 hospital público de la comunidad de Madrid para evaluar la mejoría en la eliminación del virus en 200 mujeres en grupo de tratamiento frente a grupo control y el Estudio FIX que evalúa a 533 mujeres en hospitales públicos y privados de toda la geografía española, evaluando la eliminación del virus, y la mejoría en la reepitelización cervical, del grupo de tratamiento frente al grupo control. Entre los 3 estudios, se evaluarán 3172 pacientes en España.

En este artículo presentaremos los resultados del estudio FIX, que fueron recogidos en un poster en el reciente XXXV congreso nacional de la AEPCC y que serán publicados en revista internacional a lo largo del año 2024.

El estudio Fix, es un estudio observacional, prospectivo con grupo control, multicéntrico, y en práctica clínica real. Se incluyeron 533 mujeres entre 25-65 años con detección positiva para HPV de alto riesgo (AR-HPV), con citologías normales, ASCUS, ó L-SIL. Se recogieron datos sobre el número de parejas sexuales, el consumo de tabaco, la actividad física, la vacunación, el número de embarazos previos y la persistencia del virus. Un 44% de las mujeres estaban vacunadas. A las 426 mujeres del grupo de tratamiento se les administraron cada noche 5 pulverizaciones de la combinación de Carboximetil b-glucano y Policarbófilo (Colpofix) durante 3 meses, mientras que no se hizo ningún tratamiento en el grupo control de 107 mujeres. Cabe destacar que el grupo de tratamiento tenía significativamente más edad (4 años de media) que el grupo control, (38,6 vs 34,3), ya que la edad se relaciona de forma directa con la persistencia viral. En cuanto a la actividad física, era menor en el grupo de tratamiento y fue mayor el número de embarazos.

A todas las pacientes se les realizaron citologías y detección de HPV mediante PCR. Las pacientes tenían detección + para 1 o varios genotipos de alto riesgo.

Resultados: Las pacientes del grupo de tratamiento negativizaron el doble, que las pacientes del grupo control. En el caso concreto del HPV 16, la negativización fue 5 veces superior que en el grupo control. En el grupo de tratamiento, no hubo diferencias significativas en cuanto a negativización entre pacientes vacunadas y no vacunadas. La reepitelización del cervix mejoró 3,8 veces en el grupo de tratamiento frente al grupo control. No hubo efectos adversos notificados durante el estudio.

INMUNOMODULACION POR VIA ORAL: EVIDENCIA CIENTÍFICA

El siguiente trabajo publicado, con un hidrolizado patentado de péptidos bioactivos derivados de la caseína, el ditriamino, con acción antiviral e inmunomoduladora, evaluamos la eficacia en el aclaramiento viral por AR-HPV. Fue un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico con grupo control en 118 mujeres, a las que se administró ditriamino (hupavir) por vía oral, a dosis de 1 sobre al día durante 6 meses.

Resultados: La negativización total y parcial del virus fue del 74,6% en el grupo de tratamiento frente al 35,6% en el grupo control. Además hubo un incremento en las analíticas realizadas basal y a 6 meses en NK del 15,7%, de linfocitos T CD7 y CD8 del 15,7% en el grupo de tratamiento, esenciales para favorecer la eliminación del virus.

CONCLUSIONES

Mejorar la inmunidad a nivel vaginal y/o sistémico favorece el control de las infecciones por HPV.

La implicación del papel del varón en la carga de enfermedad por HPV, pone de manifiesto la necesidad de vacunar y tratar no solo a mujeres sino también a sus parejas.

BIBLIOGRAFÍA

1. AEPCC. Prevención secundaria del cáncer de cuello del útero, 2022. Conducta clínica ante resultados anormales de las pruebas de cribado. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. https://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2021/11/AEPCC-Guia_Prevenccion-cancer-cervix_2022.pdf (último acceso: marzo 2022).
2. AEPCC. Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2015/05/AEPCC_revista01.pdf (último acceso: marzo 2022).

3. Poster publicado en Congreso Nacional AEPCC Alicante 2023. RESULTADOS THE FIX STUDY, España Estudio Prospectivo, Controlado, Multicéntrico, en Práctica Clínica Real. EFICACIA del tratamiento de Carboximetil β -Glucano en pacientes VPH+ de alto riesgo. C. Pingarrón Santofimia et al.
4. Pingarrón, C.; Duque, A.; López, A.I.; Ferragud, J. Evaluation of Oral Supplementation with a Casein Hydrolysate-based Formula to Favor the Clearance of HR-HPV Infections and their Derived Lesions. Preprints 2019, 2019120029 (doi: 10.20944/preprints201912.0029.v1).

¿Qué hacemos con el riesgo cardiovascular en la menopausia?

Sobrino Mota V

Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

La patología cardiovascular es la primera causa de muerte a nivel mundial en mujeres mayores de 55 años. La insuficiencia ovárica precoz y la menopausia temprana multiplican el riesgo de enfermedad cardiovascular. Las mujeres cuentan con factores de riesgo cardiovasculares propios como son el síndrome de ovario poliquístico, los tratamientos hormonales, o patologías asociadas al embarazo (preeclampsia y diabetes gestacional, entre otras) y pueden padecer un síndrome coronario agudo con síntomas atípicos que retrasan el diagnóstico y un tratamiento adecuado.

Numerosos estudios sugieren la acción protectora de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. El nivel de estrógenos se ha relacionado tanto con la concentración de lípidos plasmáticos como con la producción endotelial de óxido nítrico, que mejora la vasodilatación coronaria. Las mujeres en la menopausia pierden el papel protector de los estrógenos. Además, se produce una desregulación del metabolismo lipídico que conlleva a su vez una serie de cambios que afectan al metabolismo glucémico, aumento de la adiposidad y redistribución grasa entre otros. Se suman diferentes factores de riesgo cardiovascular y aumenta el riesgo de desarrollar un síndrome metabólico.

El primer escalón en el control de la enfermedad cardiovascular en la menopausia es la prevención, siendo fundamental promover unos hábitos de vida saludables, que incluyan una alimentación sana y equilibrada, no fumar y el control del peso. Los profesionales de atención primaria cuentan con protocolos para optimizar el control de los factores de riesgo cardiovascular. A pesar de los avances en prevención primaria y secundaria, las estrategias preventivas específicas para mujeres son esenciales para reducir su mortalidad y preservar su salud cardiovascular.

En mujeres sintomáticas sin riesgos añadidos, el uso de terapia hormonal de la menopausia (THM) alivia los síntomas y disminuye las complicaciones asociadas a medio-largo plazo, reduciendo el riesgo cardiovascular y aumentando esperanza de vida, siempre que se use en los

primeros 10 años de menopausia y en mujeres menores de 60 años.

Existen otras alternativas no hormonales como el hidroxitiroxol que han demostrado su utilidad en la disminución del riesgo cardiovascular. El hidroxitiroxol es un compuesto fenólico procedente del olivo que destaca del resto de fenoles por sus múltiples actividades biológicas. La EFSA (Agencia Europea de Seguridad Alimentaria) consideró en 2011 que los polifenoles del aceite de oliva ofrecen protección frente al daño oxidativo y al LDL, y recomienda un consumo mínimo de 5 mg/día de hidroxitiroxol. Numerosos estudios han demostrado la capacidad del hidroxitiroxol como antioxidante de lipoproteínas LDL, e inhibidor de las lipooxigenasas (proinflamatorias). La actividad antioxidante de hidroxitiroxol in vivo se relaciona con su alta biodisponibilidad, ya que su alto grado de absorción es fundamental para ejercer sus propiedades metabólicas y farmacocinéticas. La evidencia actual sugiere que el aceite de oliva y sus componentes poseen efectos preventivos contra el cáncer, enfermedades cardiovasculares y diabetes, con una actividad antioxidante de las más elevadas entre los polifenoles, siendo incluso superior a la de la vitamina E.

Disponemos de complementos alimenticios con hidroxitiroxol 5mg que, combinados con cimicífuga racemosa, melatonia, azafrán y vitaminas B6 y D3, pueden mejorar los síntomas vasomotores de la menopausia y las alteraciones del sueño, contribuir al balance emocional ayudando a mantener un estado de ánimo positivo, estimular la libido, reducir el cansancio y la fatiga, así como mejorar la salud ósea y cardiovascular.

Es por tanto fundamental conocer la importancia del aumento del riesgo cardiovascular entre nuestras pacientes al llegar la menopausia. Esto nos ayudará a promover estrategias de salud preventivas, iniciar THM cuando esté indicada y poder recomendar alternativas no hormonales que pueden disminuir los síntomas climatéricos y mejorar la calidad de vida y la salud global de la mujer.

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

4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas. Tratamiento de la deficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D < 25 nmol/l) en adultos. Prevención de la deficiencia de vitamina D en adultos con riesgos identificados, tales como pacientes con síndrome de malabsorción, enfermedad renal crónica-enfermedad mineral ósea (ERC-EMO) u otros riesgos identificados. Como adyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de deficiencia de vitamina D. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. El tratamiento de la deficiencia de vitamina D y la prevención de la deficiencia de vitamina D en pacientes con riesgos identificados: una cápsula una vez al mes. Como coadyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis: una cápsula una vez al mes. En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis más altas tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia. En esos casos, la dosis máxima administrada no debe exceder de una cápsula por semana. Una vez que los niveles séricos de 25(OH)D se establecieron dentro del rango deseado, se deberá interrumpir el tratamiento o reducir la frecuencia de administración. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no es para uso diario. La dosis, frecuencia y duración del tratamiento deberán ser determinadas por el prescriptor, teniendo en cuenta los niveles séricos de 25(OH)D, el tipo y condiciones del paciente y otras comorbilidades como la obesidad, el síndrome de malabsorción o el tratamiento con corticosteroides. Hidroferol 0,266 mg capsula blanda se recomienda cuando se prefiere una administración espaciada en el tiempo. Deben vigilarse las concentraciones séricas de 25(OH)D, generalmente al cabo de 3 o 4 meses desde el inicio del tratamiento. La potencia de este medicamento a veces se expresa en unidades internacionales. Estas unidades no son intercambiables con las unidades utilizadas para expresar la potencia de los medicamentos con colecalciferol (vitamina D) (ver sección 4.4). • Pacientes con insuficiencia renal. El uso de Hidroferol en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de un control periódico del calcio y el fósforo séricos, y de la prevención de hipercalcemia (ver sección 4.4). • Pacientes de edad avanzada. No se han observado diferencias generales de seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los adultos jóvenes. • Población pediátrica. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Hidroferol en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración.** Vía oral. **4.3. Contraindicaciones.** -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. -Hipercalcemia (calcemia > 2,6 mmol/L) o hipercalcemia. -Litiasis cálcica. -Hipervitaminosis D. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Hipercalcemia e hiperfosfatemia.** Para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol, se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25(OH)D: el calcio, el fósforo y la fosfatasa alcalina, así como el calcio y fósforo urinarios en 24 horas. Una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25(OH)D y de calcio. **Insuficiencia renal.** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de un control periódico de calcio y fósforo plasmáticos, y de la prevención de la hipercalcemia. La transformación a calcitriol tiene lugar en el riñón por lo que, en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/min), puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. **Insuficiencia cardíaca.** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. **Hipoparatiroidismo.** La 1- α -hidroxilasa se activa por la paratohormona. Como consecuencia, en caso de insuficiencia paratiroidéica, puede disminuir la actividad del calcifediol. **Cálculos renales.** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D aumenta la absorción del calcio y puede agravar el cuadro. En estos pacientes se deben administrar suplementos de vitamina D solo si los beneficios superan a los riesgos. **Inmovilización prolongada.** En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. **Sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas.** Debe emplearse con precaución dado que estas patologías conducen a una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D, así como al aumento del riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. **Interferencias con pruebas analíticas.** El calcifediol puede interferir con la determinación del colesterol (método de Zlatkis-Zak), dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene 5 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula blanda. Esta cantidad en cada cápsula es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá efectos notables. Este medicamento contiene 22 mg de sorbitol en cada cápsula blanda. Este medicamento contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110) que puede producir reacciones alérgicas. Las unidades internacionales (UI) no deben usarse para determinar la dosis de calcifediol ya que esto podría dar lugar a una sobredosis. En su lugar, se debe seguir la recomendación posológica de la sección 4.2. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. - Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos:** los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. Por esta razón, generalmente se recomienda la monitorización de los niveles de 25-OH-D séricos cuando se administra calcifediol con antiepilépticos inductores del CYP3A4 para considerar la suplementación. **- Glucosidos cardíacos:** el calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. -Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. **-Parafina y aceite mineral:** debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. **-Diuréticos tiazídicos:** la administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. -Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. **-Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia. La dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - Verapamil: algunos estudios muestran una posible inhibición de la acción antianginoso, debido al antagonismo de sus acciones. **-Vitamina D:** debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. **-Suplementos de calcio:** debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. **-Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse este medicamento durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia. **Fertilidad.** No hay datos sobre el efecto del calcifediol en la fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de calcifediol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** Las frecuencias se asignan de la siguiente manera: muy frecuentes (>1/10); frecuentes (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100); raros (>1/10.000 a <1/1.000); muy raros (<1/10.000) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los efectos adversos relacionados con la vitamina D están asociados al aumento de los niveles de calcio cuando se produce una ingesta excesiva de vitamina D, es decir, asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas debidas al aumento de los niveles de calcio pueden aparecer de forma precoz o tardía (ver sección 4.9 sobredosis). **Sistema Inmune.** Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado)/ hinchazón local y eritema. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): hipercalcemia e hipercalcemia. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9. Sobredosis. Síntomas.** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotensión (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 3 mmol/l, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25(OH)-colecalciferol superiores a 375 nmol/l pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia derivada de la administración de calcifediol durante un periodo prolongado de tiempo, persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D2 (ergocalciferol) y D3 (colecalciferol). La vitamina D3 se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D3 debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-dihidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidéica (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato. Existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-dihidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidéica) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: -Intestino: la vitamina D estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. -Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. -Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. -Glándulas paratiroidéicas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidéica. **Eficacia clínica y seguridad.** La eficacia y seguridad de calcifediol monohidrato 0,266 mg cápsulas blandas se ha evaluado en un estudio aleatorio y doble ciego en mujeres posmenopáusicas con niveles séricos de 25(OH)D < 50 nmol/l. 303 sujetos fueron aleatorizados, de los cuales 298 constituyeron la población por intención de tratar. Las pacientes fueron tratadas con calcifediol monohidrato 0,266 mg/mes (N=200) o colecalciferol (N=98) a una dosis de 625 microgramos/mes (25.000 UI). En el grupo de calcifediol, 98 pacientes recibieron el tratamiento durante 4 meses; el resto de pacientes (N=102) y el grupo de colecalciferol recibieron el tratamiento durante 12 meses. Después de 1 mes, el 13,5% de las pacientes tratadas con calcifediol monohidrato alcanzaron niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) y después de 4 meses, este porcentaje aumentó a un 35%. Los niveles más altos de 25(OH)D con calcifediol monohidrato se alcanzaron después de 4 meses de tratamiento, indicando que no existe un efecto acumulativo. La siguiente tabla muestra el aumento de las concentraciones de 25(OH)D (en ng/ml) desde el inicio del tratamiento, como valores medios (SD):

	Calcifediol 0, 266 mg	Colecalciferol 625 µg
Inicio	12.8 (3.9)	13.2 (3.7)
<i>Aumentos desde el inicio:</i>		
Mes 1	9.7 (6.7)	5.1 (3.5)
Mes 4	14.9 (8.1)	9.9 (5.7)
Mes 12	11.4 (7.4)	9.2 (6.1)

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas. Absorción. El calcifediol se absorbe bien a nivel intestinal. Por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75 - 80%. A través de la administración oral de calcifediol, la concentración sérica máxima de 25(OH)-colecalciferol se alcanza a las 4 horas aproximadamente. **Distribución.** El calcifediol circula por la sangre unido a una α -globulina específica (DBP). Se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. El almacenamiento en el tejido adiposo es inferior al de vitamina D debido a su escasa solubilidad lipídica. **Metabolismo o Biotransformación.** La formación de calcitriol a partir del calcifediol está catalizada por la enzima 1- α -hidroxilasa, CYP27B1, situada en el riñón y todos los tejidos que responden a la vitamina D. El CYP24A1, localizado en estos tejidos cataliza tanto el calcifediol como el calcitriol hasta convertirlos en metabolitos inactivos. **Eliminación.** El calcifediol tiene una vida media aproximada de 18 a 21 días y se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que a su vez puede producir un síndrome de estenosis aórtica supraválvular, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerol. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). **6.2. Incompatibilidades.** No procede. **6.3. Periodo de validez.** 4 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de PVC/PVDC-Al. Los blísters se presentan empaquetados en una caja de cartón. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Faes Farma S.A. Máximo Aguirre, 14 48940 Leioa (Bizkaia) España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 08.095 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5 agosto 2015. Fecha de la última renovación: 5 agosto 2020. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Agosto 2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/> **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase de 10 cápsulas:12,61 € (PVP); 13,11 € (PVP IVA); envase 5 cápsulas:6,30 € (PVP); 6,56 € (PVP IVA).

1. Fichas Técnicas de Profer 40 mg y 80 mg granulado para solución oral, 40 mg comprimidos solubles. 2. López de Ocáriz A et al. Clinical Pharmacokinetics of Ferric Natural Protein in Iron-Deficient Females. Clin Drug Invest 1998 Apr; 15 (4): 319-325 3. 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



Ficha Técnica de Profer 40 mg granulado para solución oral



Ficha Técnica de Profer 40 mg comprimidos solubles



Ficha Técnica de Profer 80 mg granulado para solución oral

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 agítase 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. Verter el contenido del sobre en 200 ml de agua y agitar 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. Verter el contenido del sobre en 100 ml de agua y agitar hasta conseguir una disolución uniforme. La solución debe ingerirse inmediatamente. **PRESENTACIÓN, C.N. y PVP (IVA).** PROFER 40 mg Comprimidos solubles: envase conteniendo 30 comprimidos solubles de 40 mg de Fe³⁺. C.N.: 672587. PVP (IVA): 14,36 €. PROFER 80 mg Granulado para solución oral, envase con 15 sobres monodosis de 80 mg de Fe³⁺. C.N.: 661499. PVP IVA 14,05 €. PROFER 40 mg Granulado para solución oral: envase conteniendo 30 sobres monodosis de 40 mg de Fe³⁺. C.N.: 656798. PVP (IVA): 14,36 €. **Aportación al SNS:** Normal. Con prescripción médica.