

Revisión de la evidencia en el tratamiento de la enfermedad pélvica inflamatoria

M^a del Mar Vernet
Josep Sales
M^a Teresa Castillo
Ana Robles
Ramon Carreras

Servicio
de Obstetricia
y Ginecología
Hospital del Mar
Barcelona

Resumen

La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) es un diagnóstico relativamente frecuente entre las urgencias de cualquier consulta ginecológica. En este artículo hemos querido actualizar mediante revisión bibliográfica, las evidencias que existen en cuanto al tratamiento de la EPI. En líneas generales, la literatura nos lleva a recomendar el tratamiento de la EPI ante la mínima sospecha clínica. También sugiere que los estadios I y II se pueden tratar de forma ambulatoria mientras que los estadios III y IV se deben tratar de forma hospitalaria. En todos los casos se recomienda utilizar un esquema de antibióticos de amplio espectro que cubra gonococo, clamidia, streptococos, estafilococos, enterobacterias y anaerobios, dada la etiología polimicrobiana de la enfermedad. Los casos particulares (DIU, HIV, anticonceptivos orales) también se discuten en este artículo.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria pélvica. Tratamiento. Evidencia.

Summary

Pelvic inflammatory disease (PID) is a frequent diagnosis in any gynecologic emergency service. The aim of this paper is to review the existing evidence in literature concerning treatment of PID. The recommendations found are: to treat PID as soon as it is suspected, the possibility to treat stages I and II as outpatients and to treat stages III and IV as inpatients. It is also recommended to use broad-spectrum antibiotics, effective for gonorrhoea, chlamydia, streptococcus, staphylococcus, enterobacteriaceae and anaerobes, as the etiology is a polymicrobial infection. Particular situations as use of IUD, HIV status and use of oral contraception are also discussed in this paper.

Key words: Pelvic inflammatory disease. Treatment. Evidence.

Introducción

La enfermedad inflamatoria pélvica se refiere a una infección aguda del tracto genital interno en las

mujeres, afectando a útero y/o trompas y/o ovarios. Frecuentemente los órganos vecinos resultan afectados en la infección. Por definición se trata de una infección adquirida en la comunidad, de transmisión sexual y que debe distinguirse de las infecciones iatrogénicas, infecciones en la gestación y otros procesos abdominales primarios.

Existen pocos datos de su incidencia en España. Según datos del informe SESPAS sobre salud de la mujer¹, basándose en altas hospitalarias y por tanto en las formas más severas, se calculaban unos 3000 casos anuales.

En esta revisión hemos querido recoger los grados de evidencia de los procesos utilizados para el diagnóstico de EPI y de los tratamientos recomendados habitualmente. Para ello haremos referencia a los grados de evidencia que se recogen en la Tabla 1. Las pautas terapéuticas se orientarán en función de los clásicos estadios de Monif²: aunque se trata de una clasificación limitada permite una cierta idea de la gravedad y el pronóstico; su simplicidad permite esquematizar fácilmente el tratamiento. Estos estadios son:

- Estadio I (EPI leve): salpingitis aguda sin pelviperitonitis.
- Estadio II (EPI moderada): salpingitis aguda con pelviperitonitis.
- Estadio III: (EPI severa): salpingitis con formación de abscesos tubo-ováricos.
- Estadio IV (EPI muy severa): rotura del absceso tuboovárico y shock séptico.

Evidencias en el proceso diagnóstico

Respecto al diagnóstico clínico hay que decir que con un nivel de evidencia III, se recomienda iniciar un tratamiento de enfermedad inflamatoria pélvica

Correspondencia:
M^a del Mar Vernet Tomás
Servicio de Obstetricia
y Ginecología
Hospital del Mar
Passeig Marítim, 25-29
08003 Barcelona

- Evidencia obtenida de un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados.
- Evidencia obtenida de como mínimo un ensayo clínico randomizado.
- Evidencia obtenida de como mínimo un ensayo no randomizado correctamente diseñado
- Evidencia obtenida de como mínimo otro tipo de estudios experimentales bien diseñados.
- Evidencia obtenida de estudios descriptivos, no experimentales, bien diseñados, tipo estudios comparativos, estudios de correlación y de casos.
- Evidencia obtenida de comités de expertos y/o experiencia clínica de autoridades en la materia.

*Tabla 1.
Grados de evidencia,
según el Royal College
of Obstetricians
and Gynaecologists
de Gran Bretaña³*

con un grado de sospecha relativamente bajo. En este sentido la sospecha de la EPI la despertaría dos de los siguientes signos o síntomas³.

- dolor abdominal bajo
- dispareunia profunda
- flujo vaginal o cervical purulento
- dolor a la movilización uterina y/o presión en anejos al tacto vaginoabdominal
- fiebre

Estas recomendaciones se basan en el bajo valor predictivo positivo del diagnóstico clínico (65-90% comparado con la laparoscopia)⁴⁻⁶. En cuanto al diagnóstico laparoscópico, hay que recordar que entre un 15 y un 30% de las pacientes no tienen evidencia laparoscópica de infección aguda a pesar de que los cultivos de muestras tomadas en las trompas resulten positivas^{4,5,7}. En cuanto a las alteraciones del hemograma, elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, si bien es cierto que apoyan el diagnóstico, son alteraciones muy inespecíficas⁸. No hay suficiente evidencia para recomendar rutinariamente la biopsia endometrial para el diagnóstico, aunque algunos autores consideran la endometritis de células plasmáticas muy específica de la enfermedad⁹⁻¹¹.

En cuanto al diagnóstico microbiológico existe un nivel de evidencia IV en cuanto a la realización del cribaje sistemático de gonorrea y clamidia. Ello se debe a que si bien un resultado positivo apoya de forma contundente el diagnóstico de EPI, un resultado negativo no la excluye^{4,5,12}. La EPI se inicia por una noxa de transmisión sexual, pero el cuadro clínico acaba siendo el resultado de una infección polimicrobiana de patógenos que en la vagina normal se hallan a bajas concentraciones (estafilococos, estreptococos, enterobacterias, anaerobios etc). las ETS facilitan el ascenso y crecimiento de esta flora a genitales internos¹³. Por todo ello, con o sin identificación de las ETS más comúnmente asociadas a la EPI, el tratamiento cubrirá tanto a éstas como a la flora patógena.

Evidencias en el tratamiento ambulatorio de la EPI

Con un grado de evidencia Ib, se puede decir que en los estadios I y II, no existen diferencias en el resultado del tratamiento si este se hace ambulatorio o con la paciente ingresada¹⁴. Como decíamos en el apartado anterior, la sola sospecha diagnóstica justifica el tratamiento de la EPI porque el retardo diagnóstico aumenta el riesgo de secuelas tardías como gestación ectópica, subfertilidad y dolor pélvico^{15,16}.

Los regímenes ambulatorios que han demostrado su eficacia con un nivel de evidencia Ib son:

- Ofloxacina oral 400 mg cada 12 horas más metronidazol oral 400 mg cada 12 horas, ambos 14 días¹⁷⁻²⁰.
- Ceftriaxona 250 mg intramuscular dosis única o bien cefoxitina 2 g intramuscular dosis única.
- Seguidos de probenecid 1 g oral único.
- Más doxiciclina oral 100 mg cada 12 horas más metronidazol oral 400 mg cada 12 horas, ambos 14 días^{12,18,20-23}.

Existe una evidencia grado IV para cubrir la infección gonocócica en países desarrollados aunque en Gran Bretaña el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists lo recomienda por el progresivo incremento de la incidencia de gonococia en este país³.

Evidencias en el tratamiento hospitalario de la EPI

Existe un nivel de evidencia Ib en cuanto a que el estadio III y IV son tributarios de tratamiento intravenoso, que deberá continuarse hasta 24 horas después de la mejoría clínica y deberá ir seguido de tratamiento oral. Las pautas que han demostrado una eficacia con un nivel de evidencia Ib son:

- Cefoxitina 2g cada 8 horas IV junto a Doxiciclina 100 mg cada 12 horas oral o IV., hasta la mejoría clínica.

A partir de entonces Doxiciclina 100 mg cada 12 horas oral junto a Metronidazol 400 mg cada 12 horas oral, 14 días^{12,18,20,21,23}.

- Clindamicina 900 mg cada 8 horas IV junto a Gentamicina IV (dosis de carga 2mg/kg seguida de 1.5 mg/kg cada 8 horas; o bien 7 mg/kg en dosis única diaria) hasta la mejoría clínica.

A partir de entonces Clindamicina 450 mg cada 6 horas oral 14 días; o bien doxiciclina 100 mg cada 12 horas oral junto a metronidazol 400 mg cada 12 horas 14 días^{7,25,29,30}; o bien Ofloxacina 400 mg cada 12 horas IV junto a Metronidazol 500 mg cada 8 horas IV un total de 14 días^{18,20,24}.

El hecho de inclinarse por una pauta u otras dependerá de la facilidad con la que se pueda obtener un determinado antibiótico, de las alergias del paciente o sus preferencias, del cumplimiento de la pauta que podamos prever, del coste y de la severidad de la enfermedad.

Evidencias en el tratamiento quirúrgico de la EPI

Mientras que parece claro para todo el mundo que en el estadio IV la cirugía puede resultar de importancia vital en la resolución de la EPI, el drenaje de abscesos y la adhesiolisis por laparotomía o laparoscopia tiene un nivel de evidencia III en cuanto a la mejoría que producen en el curso de la enfermedad²⁵. La aspiración ecoguiada de colecciones pélvicas también tiene un nivel de evidencia III en cuanto a la mejoría de la evolución^{26,27}.

Tratamiento de los contactos sexuales de la paciente

Debe ofrecerse cribaje de infección por clamidia y gonococo a los contactos sexuales que la paciente haya mantenido en los últimos 6 meses³. Dada la variable sensibilidad de los tests para detectar clamidia y/o la falta de disponibilidad de test para clamidia y gonococo en algunos hospitales, estaría indicado con un nivel de evidencia III el tratamiento empírico de ambas entidades en los contactos de la paciente^{28,29}.

Evidencias en el seguimiento de pacientes tratadas por EPI

Con un nivel de evidencia III se puede recomendar un control a las 72 horas en aquellas pacientes en las que se realiza tratamiento ambulatorio, para comprobar el cumplimiento del tratamiento y la mejoría clínica, dado que en caso contrario estaría indicado el tratamiento hospitalario¹².

También con un nivel de evidencia III se puede recomendar un control a las 4 semanas de finalizar el tratamiento³, con la idea de:

- evidenciar la mejoría clínica
- asegurar que se ha realizado el tratamiento antibiótico completo
- insistir en el cribaje de los contactos sexuales
- informar de las posibles secuelas de la EPI
- repetir controles de gonococia en pacientes inicialmente positivas
- repetir controles de clamidia en pacientes con síntomas persistentes, mal cumplimiento de la antibioterapia o cuya historia personal sugiera alta probabilidad de infección recurrente

Evidencias del tratamiento de la EPI en casos especiales

- En pacientes portadoras de DIU, existe un nivel de evidencia Ib de que el riesgo de EPI sólo está aumentado en las primeras semanas después de la inserción³⁰. Existe un pequeño estudio randomizado de Soderberg, *et al* en el que se concluye que extraer el DIU no mejora la respuesta al tratamiento³¹; otro estudio observacional llega a misma conclusión³². Podría considerarse que con un nivel de evidencia IIb se puede recomendar la no extracción del DIU.
- Existe la idea de que las pacientes portadoras de HIV que desarrollan una EPI responden peor a los antibióticos y tienen un pronóstico peor, aunque existen varios estudios que, con un nivel de evidencia III, concluyen que no hay diferencias ni en la evolución ni en la respuesta al tratamiento³³⁻³⁵. Las pautas antibióticas deben ser las mismas que en pacientes no HIV, considerando siempre las posibles interacciones que puedan existir con el tratamiento antiretroviral que esté realizando la paciente en aquel momento.

- Existe la idea de que los anticonceptivos orales protegen frente a la EPI³⁶ pero estudios retrospectivos caso-control y estudios prospectivos han observado una incidencia aumentada de infección cervical asintomática por clamidia³⁷ y endometritis subclínica³⁸. Con un nivel de evidencia III se puede recomendar el cribaje de infección por clamidia en pacientes que utilizan anticonceptivos y presentan metrorragias intermenstruales o algias pélvicas inespecíficas³.

Bibliografía

1. Llacer A. *Objetivo 8: Mejorar la Salud de las mujeres*. Informe SESPAS 2000: La Salud Pública ante los desafíos del nuevo siglo 1999;1-10.
2. Monif GR. Clinical staging of acute bacterial salpingitis and its therapeutic ramifications. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:489-95.
3. Gynaecologists RoOa. *Guideline 32: Management of acute pelvic inflammatory disease*. 2003.
4. Morcos R, Frost N, Hnat M, Petrunak A, Caldito G. Laparoscopic versus clinical diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *J Reprod Med* 1993;38:53-6.
5. Bevan CD, Johal BJ, Mumtaz G, Ridgway GL, Siddle NC. Clinical, laparoscopic and microbiological findings in acute salpingitis: report on a United Kingdom cohort. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:407-14.
6. Ross JD. Outpatient antibiotics for pelvic inflammatory disease. *Bmj* 2001;322:251-2.
7. Cibula D, Kuzel D, Fucikova Z, Svabik K, Zivny J. Acute exacerbation of recurrent pelvic inflammatory disease. Laparoscopic findings in 141 women with a clinical diagnosis. *J Reprod Med* 2001;46:49-53.
8. Miettinen AK, Heinonen PK, Laippala P, Paavonen J. Test performance of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessing the severity of acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1143-9.
9. Paavonen J, Teisala K, Heinonen PK, et al. Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:454-60.
10. Sellors J, Mahony J, Goldsmith C, et al. The accuracy of clinical findings and laparoscopy in pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:113-20.
11. Soper DE, Brockwell NJ, Dalton HP, Johnson D. Observations concerning the microbial etiology of acute salpingitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1008-14; discussion 14-7.
12. Workowski KA, Berman SM. CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2002;35:S135-7.
13. Korn AP, Hessel NA, Padian NS, et al. Risk factors for plasma cell endometritis among women with cervical *Neisseria gonorrhoeae*, cervical *Chlamydia trachomatis*, or bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:987-90.
14. Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:929-37.
15. Hillis SD, Joesoef R, Marchbanks PA, Wasserheit JN, Cates W, Jr., Westrom L. Delayed care of pelvic inflammatory disease as a risk factor for impaired fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1503-9.
16. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, Joesoef MR, Peterson HB, Westrom L. Severity of pelvic inflammatory disease as a predictor of the probability of live birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:977-81.
17. Peipert JF, Sweet RL, Walker CK, Kahn J, Rielly-Gauvin K. Evaluation of ofloxacin in the treatment of laparoscopically documented acute pelvic inflammatory disease (salpingitis). *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:138-44.
18. Martens MG, Gordon S, Yarborough DR, Faro S, Binder D, Berkeley A. Multicenter randomized trial of ofloxacin versus cefoxitin and doxycycline in outpatient treatment of pelvic inflammatory disease. Ambulatory PID Research Group. *South Med J* 1993;86:604-10.
19. Soper DE, Brockwell NJ, Dalton HP. Microbial etiology of urban emergency department acute salpingitis: treatment with ofloxacin. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:653-60.
20. Walker CK, Kahn JG, Washington AE, Peterson HB, Sweet RL. Pelvic inflammatory disease: metaanalysis of antimicrobial regimen efficacy. *J Infect Dis* 1993;168:969-78.
21. Hemsell DL, Little BB, Faro S, et al. Comparison of three regimens recommended by the Centers for Disease Control and Prevention for the treatment of women hospitalized with acute pelvic inflammatory disease. *Clin Infect Dis* 1994;19:720-7.
22. Arredondo JL, Diaz V, Gaitan H, et al. Oral clindamycin and ciprofloxacin versus intramuscular ceftriaxone and oral doxycycline in the treatment of mild-to-moderate pelvic inflammatory disease in outpatients. *Clin Infect Dis* 1997;24:170-8.
23. Comparative evaluation of clindamycin/gentamicin and cefoxitin/doxycycline for treatment of pelvic inflammatory disease: a multi-center trial. The European Study Group. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:129-34.

Ferrum Sandoz®

Gluconato de hierro (II)

24. Witte EH, Peters AA, Smit IB, *et al.* A comparison of pefloxacin/metronidazole and doxycycline/metronidazole in the treatment of laparoscopically confirmed acute pelvic inflammatory disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;50:153-8.
25. Reich H, McGlynn F. Laparoscopic treatment of tuboovarian and pelvic abscess. *J Reprod Med* 1987; 32:747-52.
26. Corsi PJ, Johnson SC, Gonik B, Hendrix SL, McNeely SG, Jr., Diamond MP. Transvaginal ultrasound-guided aspiration of pelvic abscesses. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:216-21.
27. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Ultrasonographically guided transvaginal aspiration of tuboovarian abscesses and pyosalpinges: an optional treatment for acute pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1501-3.
28. Groom TM, Stewart P, Kruger H, Bell G. The value of a screen and treat policy for Chlamydia trachomatis in women attending for termination of pregnancy. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2001;27:69-72.
29. Haddon L, Heason J, Fay T, McPherson M, Carlin EM, Jushuf IH. Managing STIs identified after testing outside genitourinary medicine departments: one model of care. *Sex Transm Infect* 1998;74:256-7.
30. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000;356:1013-9.
31. Soderberg G and Lindgren S. Influence of an intrauterine device on the course of an acute salpingitis. *Contraception* 1981;24:137-43.
32. Teisala K. Removal of an intrauterine device and the treatment of acute pelvic inflammatory disease. *Ann Med* 1989;21:63-5.
33. Cohen CR, Sinei S, Reilly M, *et al.* Effect of human immunodeficiency virus type 1 infection upon acute salpingitis: a laparoscopic study. *J Infect Dis* 1998; 178:1352-8.
34. Bukusi EA, Cohen CR, Stevens CE, *et al.* Effects of human immunodeficiency virus 1 infection on microbial origins of pelvic inflammatory disease and on efficacy of ambulatory oral therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1374-81.
35. Irwin KL, Moorman AC, O'Sullivan MJ, *et al.* Influence of human immunodeficiency virus infection on pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2000;95:525-34.
36. Vessey MP. Epidemiologic studies of oral contraception. *Int J Fertil* 1989;34 Suppl:64-70.
37. Cottingham J, Hunter D. Chlamydia trachomatis and oral contraceptive use: a quantitative review. *Genitourin Med* 1992;68:209-16.
38. Rice PA, Schachter J. Pathogenesis of pelvic inflammatory disease. What are the questions? *JAMA* 1991;266: 2587-93.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Ferrum Sandoz. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Un comprimido efervescente contiene 25 mg de Fe²⁺ (en forma de gluconato). Ver relación de excipientes en 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos efervescentes. **4. DATOS CLÍNICOS.** 4.1. Indicaciones terapéuticas. Para el tratamiento de los estados carenciales de hierro. 4.2. Psicología y forma de administración. Adultos: 1-2 comprimidos efervescentes dos veces al día, o más en caso de anemia grave. La dosis diaria máxima en adultos no debe ser superior a 300 mg de hierro elemental (12 comprimidos). Niños: Ferrum Sandoz comprimidos efervescentes no se recomienda para niños de peso inferior a 10 kg. En el caso de niños con un peso de 10 kg o superior deben administrarse 3 mg/kg de peso corporal de hierro elemental, lo que corresponde a 1-2 comprimidos efervescentes al día. No se debe superar una dosis diaria de más de 5 mg/kg de peso corporal y la dosis diaria máxima no debe sobrepasar los 100 mg de hierro elemental (4 comprimidos). Disolver el comprimido efervescente en un vaso de agua (aprox. 200 ml) y beber 1 hora antes de la comida o 3 horas después de las comidas. En caso de trastornos digestivos (náuseas, molestias gástricas, diarrea, prurito o estreñimiento), los comprimidos efervescentes pueden tomarse con las comidas. Con frecuencia la duración del tratamiento es de 4-6 semanas y la terapia de mantenimiento se prolonga en función de los resultados del recuento sanguíneo. El tratamiento se continúa generalmente hasta que las concentraciones de hemoglobina alcanzan los valores normales, lo que puede suponer algunas semanas (4 a 6) y seguidamente, un mínimo adicional de 3 meses para reponer las reservas de hierro. Antes de iniciar el tratamiento debe considerarse la etiología de la enfermedad. Para el uso en embarazo y lactancia, ver apartado 4.6. 4.3. Contraindicaciones. Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes. Ferrum Sandoz no debe administrarse en caso de enfermedades que cursen con un exceso de depósito de hierro en el organismo como hemocromatosis, en hemólisis o en trastornos del metabolismo del hierro (anemia sideroblástica, talasemia, anemia plumbica). 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. Con el fin de evitar el riesgo de sobrecarga potencial de hierro, debe tenerse especial cuidado si se toma una dieta rica en hierro y/o suplementos con sales de hierro. 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Las sales de hierro reducen el grado de absorción de las tetraciclinas, la penicilamina, levodopa y metidopa, formando complejos escasamente solubles. Las sales de hierro inhiben la absorción oral de los antibióticos quinolónicos (ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino) lo que causa una reducción de las concentraciones de dichos compuestos en suero y orina. Se ha demostrado que las sales de hierro reducen la absorción de feroxita en pacientes a los que se administra terapia sustitutiva con tiroxina. Se reduce la absorción de hierro con la administración concomitante de colestiramina, antiácidos (sales de Ca²⁺, Mg²⁺, Al³⁺) y agente complementario de calcio y magnesio. La administración concomitante de sales de hierro con antiinflamatorios no esteroideos puede intensificar el efecto irritante del hierro en la mucosa gastrointestinal. Los ingredientes de alimentos vegetacionales (componentes del hierro como fosfatos, fitatos y oxalatos) y los ingredientes de la leche, el café y el té inhiben la absorción de hierro. Ferrum Sandoz comprimidos no debe administrarse durante las 2 o 3 horas posteriores a la administración de cualquiera de los medicamentos mencionados. 4.6. Embarazo y lactancia. No se dispone de estudios controlados de toxicidad para la función reproductiva. No obstante, la anemia es uno de los factores de riesgo más frecuentes en la medicina obstétrica y perinatal. Se han realizado de forma extensiva sales de hierro a mujeres durante el embarazo y la lactancia sin ningún efecto nocivo. Puede resultar necesario el aporte complementario de hierro durante el embarazo y la lactancia para reducir el riesgo de ferropenia y sus consecuencias. Ferrum Sandoz no se debe tomar durante períodos prolongados durante el embarazo a la dosis más alta de 2 comprimidos dos veces al día. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Se desconocen. 4.8. Reacciones adversas. Los preparados de hierro por vía oral son generalmente bien tolerados a las dosis recomendadas. El preparado líquido oral resultante de la disolución de los comprimidos efervescentes puede oscurecer los dientes; esto puede evitarse sobriéndolo el preparado con una caña y cepillando los dientes. La intolerancia acusada puede evitarse iniciando la modificación a una dosis baja. El oscurecimiento de las heces que se observa con frecuencia durante el tratamiento es inocuo para el paciente. Los acontecimientos adversos que pueden aparecer de forma más común son malestar abdominal, náuseas, sabor metálico, prurito y estreñimiento o diarrea. 4.9. Sobredosificación. La intoxicación aguda suele ser un problema pediátrico y puede aparecer después de ingerir 20 mg/kg de peso corporal (aproximadamente 10 comprimidos efervescentes en un niño de 12 kg). En niños pequeños, una dosis total de sólo 1.000 mg (40 comprimidos efervescentes) puede ser potencialmente mortal. Después de la ingesta crónica de dosis elevadas de hierro superiores a las necesidades individuales, puede aparecer intoxicación crónica con los síntomas típicos de sobrecarga de hierro: hemocromatosis secundaria, hemosiderosis de hígado, páncreas y glándulas endocrinas con distrofias orgánicas. a) Síntomas de intoxicación aguda. La intoxicación aguda es una situación potencialmente mortal (aproximadamente un cuarto de todas las muertes se producen durante las primeras horas) y debe tratarse con urgencia. Dosis de más de 60 mg de peso corporal son potencialmente letales en niños (20 comprimidos efervescentes en un niño de 10 kg). Fase 1 (día de las 6 primeras horas): Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, hematemias, dolor abdominal, diarrea hemorrágica) y leucocitosis, fiebre, letargo e hipotensión. Fase 2 (6 a 24 horas): Mejoría general aparente que puede ser transitoria o puede evolucionar a una recuperación total. Fase 3 (12-48 horas): Hemorragia digestiva persistente, colapso cardiovascular, letargo grave, coma, necrosis tubular renal, necrosis hepática y acidosis metabólica. La mayoría de las muertes sobrevienen durante esta 3ª fase. Fase 4 (4ª hasta la 6ª semana): Estenosis plúrica, estenosis digestivas. b) Tratamiento de intoxicaciones agudas - aplicar tratamiento sintomático del shock y la acidosis - lavado gástrico con solución de bicarbonato sódico al 1-3% seguida de 3-5 g de desferrioxamina parenteral (dosis para adultos de hierro 10 g) - administración de solución de sulfato de magnesio - si los síntomas son graves o los niveles de hierro en suero son superiores a 350 µg/100 ml: inyección intramuscular de desferrioxamina (50 mg/kg hasta un máximo de 1 g cada dosis), repetir en caso necesario - con shock: infusión intravenosa de desferrioxamina (más 15 mg/kg/h) - con anemia: hemodilución. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** 5.1. Propiedades farmacodinámicas. Preparado antiséptico. Grupo farmacoterapéutico: Código ATC B03A A 03. La mayor parte del hierro del organismo se encuentra en la hemoglobina. El hierro también está presente en la mioglobina y en algunos enzimas. El hierro se deposita en el hígado y el bazo en forma de ferritina, que es un complejo de hierro (II) y la proteína apoferritina. El hierro elemental administrado con fines terapéuticos se utiliza en primer lugar para la síntesis de hemoglobina y otros proteínas y enzimas con hierro. Los estados carenciales de hierro pueden ser el resultado de una ingesta inadecuada o de una absorción reducida de hierro, de una mayor pérdida o durante períodos de mayor demanda. Con el tratamiento se reanuda la anemia y los síntomas de ferropenia y, si se sigue administrando durante suficiente tiempo, se reponen las reservas de hierro. 5.2. Propiedades farmacocinéticas. El hierro se absorbe preferentemente en la región superior del intestino delgado según las necesidades del organismo. El principio activo gluconato de hierro (II) de Ferrum Sandoz comprimidos efervescentes se disuelve por completo antes de su ingesta y se presenta en solución ácida en forma disociada. Estas son las condiciones óptimas para acelerar su absorción. El ácido ascórbico de la solución revierte a Fe(II) cualquier Fe(III) resultante. Las concentraciones máximas de hierro en suero se observan aprox. 2-4 horas después de la ingesta del medicamento. El grado de absorción depende de la magnitud individual de la ferropenia (grado de anemia, estado de las reservas de hierro) y es de entre el 20 y el 30% si las reservas de hierro están agotadas y pasa a ser de aproximadamente el 10% a medida que se van llenando las reservas. El hierro absorbido lo transporta en la sangre el sistema de transporte transferrina. El hierro se utiliza para la síntesis de hemoproteínas (principalmente hemoglobina) y hemocromatosis. En el hígado, el bazo y la médula ósea, el exceso de hierro se almacena como ferritina o hemosiderina y se puede utilizar en caso necesario. En condiciones normales, el hombre pierde anualmente sólo un 10% del total, lo que representa alrededor de 1 mg por día. Dos tercios partes de ese hierro es excretado por el tracto gastrointestinal en forma de ácidos estercorarios, hierro en bilis y hierro en entrecistos oxidados. La otra tercera parte se recoge en pequeñas cantidades de hierro en piel descamada y en orina. Las pérdidas fisiológicas de hierro en los hombres varían en un margen muy estrecho, decreciendo a 0,5 mg aproximadamente en el individuo ferro-deficiente y aumentando hasta 1,5 ó pesiblemente 2 mg por día en casos de consumo excesivo de hierro. 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. No existe evidencia de que el hierro sea mutágeno en células de mamíferos in vivo. No se dispone de estudios a largo plazo de su potencial teratogénico. Virtualmente no existen datos experimentales sobre los efectos de las sales ferrosas en la fertilidad, embriotoxicidad/teratogenicidad y toxicidad postnatal. Sin embargo, los aportes complementarios de hierro han venido utilizándose en el embarazo y la lactancia durante más de medio siglo, sin haberse registrado efectos adversos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** 6.1. Relación de excipientes. Ácido cítrico, hidrógeno carbonato de sodio, ácido tartárico, carbonato de sodio, ácido ascórbico, ciclamato de sodio, rojo remolacha E162, aroma de grosella negra, dextrina y sacarina de sodio. Dado que en Ferrum Sandoz se utilizan como edulcorantes sacarina de sodio y ciclamato de sodio, el producto se puede administrar también a diabéticos. 6.2. Incompatibilidades. No se conocen. 6.3. Período de validez. 3 años. 6.4. Precauciones especiales de conservación. Mantener el envase perfectamente cerrado. 6.5. Manipulación y contenido del recipiente. Envases con 20, 40 (2 x 20) y 100 (5 x 20) comprimidos efervescentes. El envase es un tubo de polipropileno con tapón desecante. 6.6. Instrucciones de uso/manipulación. Mirar el requerimiento en especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novartis Consumer Health, S.A. Gran Vía de les Corts Catalanes, 764, 28013 - Barcelona (España). **8. NÚMERO(S) DE LA(S) AUTORIZACION(ES) DE COMERCIALIZACIÓN.** 65.028. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Octubre 02. **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO.** Diciembre 01.COM RECETA MÉDICA. Reembolsado por la S.S. PVP (IVA) 40 comprimidos: 10,59 €

Bibliografía

(1) Goodman, Gilman's 9 ed. 1996 Hematopoietic agents. (2) Senacka: Strategies for the prevention and treatment of iron deficiency during pregnancy. Clin. Drug Invest., 19, Suppl. 1: 29-43, 2000. (3) Casparis D, et al. Minerva Ginecol. 1996 Nov; 48 (11): 511-8

Novartis Consumer Health S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona
Atención servicio Profesional: 900 12 25 67

Mat. Rev.: 02/05