VOLUMEN 80
SEPTIEMBRE
2012

ISSN-0300-9041

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

EDITORIAL

ARTÍCULOS ORIGINALES

563 **Opinión de un grupo de expertos en diagnóstico y tratamiento de la anemia en la mujer embarazada**
José de Jesús Montoya Romero, Ernesto Castelazo Morales, Emilio Valerio Castro, Gerardo Velázquez Cornejo, David Antonio Nava Muñoz, Jaime Arturo Escárcega Preciado, Javier Montoya Cossío, Guadalupe Mireya Pichardo Villalón, Aristeo Maldonado Aragón, Héctor Rogelio Santana García, Sergio Fajardo Dueñas, César Germán Mondragón Galindo, Teresa García Lee, Ángel García, Marcela Hernández de Morán, Luis Eduardo Chávez Güitrón, Carlos Jiménez Gutiérrez

582 **Consenso nacional mexicano de reproducción asistida**
Alberto Kably Ambe, Carlos Salazar López Ortiz, Claudio Serviere Zaragoza, Gerardo Velázquez Cornejo, Efraín Pérez Peña, Roberto Santos Haliscack, Martha Luna Rojas, Emilio Valerio, Héctor Santana, Dr. Fernando Gaviño Gaviño

HACE 57 AÑOS

627 **El drama de las posiciones occípito-posteriores de vértice**
Eduardo Urzaiz Rodríguez

Indizada en: Index Medicus, ARTEMISA, Índice Médico Latinoamericano, LILACS, Medline.

EDITADA POR LA FEDERACIÓN MEXICANA DE COLEGIOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, A.C.
FUNDADA POR LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA EN 1945

Afumix®

El tratamiento integral de un solo día

En infecciones vaginales mixtas :

- **Eficacia clínica.**
- **Cómoda administración.**
- **Conveniencia para el tratamiento en pareja.**
- **Sólo un día de tratamiento.**

ALTIA®

Senosiain®

AFUM-01A-12

NO. DE ENTRADA: 113300202C1883

LIBERTAD ILIMITADA SIN PERDER EL RITMO

ilimit®

es un nuevo anticonceptivo oral que ofrece los beneficios de la combinación **Drospirenona 3 mg + Etinilestradiol 30 µg** en una presentación más conveniente con **28 comprimidos** en régimen **21/7**.

ilimit® está al alcance de todas sus pacientes al ser la terapia con la mejor relación **costo-beneficio**

- REFUERZA EL HÁBITO DE LA ADMINISTRACIÓN DE **1 COMPRIMIDO** TODOS LOS DÍAS
- **EVITA EL OLVIDO** EN EL REINICIO DE UN NUEVO CICLO ANTICONCEPTIVO
- FACILITA EL APEGO AL TRATAMIENTO QUE SE REQUIERE PARA GARANTIZAR LA TERAPIA ANTICONCEPTIVA

SIEGFRIED RHEIN

NUEVO

TUBO CON CREMA

Quimara®1 Imiquimod

Elimina las Verrugas Genitales

Única presentación en Tubo con Crema de 3 grs

- Facilita su aplicación.
- Evita desperdicios.
- Al mejor precio.
- Mayor apego al tratamiento.

Una aplicación cada tercer día, antes de acostarse, hasta su total desaparición

QUIMARA-1 ® Imiquimod Crema 5%. **FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:** Cada gramo contiene: Imiquimod 50 mg. Excipiente c.b.p. 1 g. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** La crema de Imiquimod está indicada para el tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales externas (condiloma acuminado), queratosis actínica y carcinoma basocelular en pacientes adultos. **FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS:** Farmacocinética: Imiquimod se aplica tópicamente. La absorción percutánea es mínima. Un estudio a pequeña escala que incluyó a 12 pacientes con verrugas genitales/perianales reveló una concentración pico media del fármaco de 0.4 ng/ml luego de la aplicación de una dosis promedio de 4.6 mg. La recuperación media en orina combinada del Imiquimod y de sus metabolitos a lo largo de la totalidad del curso de tratamiento fue de 0.11% en hombres y de 2.41% en mujeres (expresada como porcentaje de la dosis aplicada estimada). En pacientes con Queratosis Actínica se aplicó Imiquimod en forma tópica 2 veces por semana por espacio de 16 semanas, la concentración pico media del fármaco hacia el final de la semana 16 fue de aproximadamente 0.1, 0.2 y 3.5 ng/ml cuando el Imiquimod fue aplicado en el rostro (12.5 mg de Imiquimod), en el cuero cabelludo (25 mg de Imiquimod) y en las manos/brazos (75 mg de Imiquimod), respectivamente. Al parecer, la exposición sistémica depende más del área de aplicación que de la cantidad aplicada. La semivida aparente con la administración tópica fue 10 veces mayor que la semivida aparente de 2 horas observada después de la administración subcutánea, lo cual sugiere una retención prolongada en la piel. La recuperación media en orina combinada del Imiquimod y de sus metabolitos fue de 0.08% y 0.15% de la dosis aplicada (en hombres y mujeres, respectivamente) en el grupo que utilizó 75 mg. Farmacodinamia: Imiquimod es un modificador de la respuesta inmunitaria. Los estudios de unión saturable sugieren que existe un receptor de membrana para el Imiquimod en las células inmunes sensibles. Imiquimod no tiene una actividad antivírica directa. En modelos animales, el Imiquimod resulta eficaz contra las infecciones víricas y actúa como un agente antitumoral, principalmente por la inducción de interferón alfa y otras citocinas. También se ha demostrado en estudios clínicos la inducción del interferón alfa y de otras citocinas después de la aplicación de crema de Imiquimod al tejido genital verrugoso. Queratosis actínica (QA) y otras lesiones cutáneas cancerosas o precancerosas: En un estudio que incluyó a 18 pacientes con QA, se reportaron incrementos de los niveles de marcadores biológicos en la semana 2 con respecto a la línea de base para CD3, CD4, CD8, CD11c y CD68 en los pacientes que fueron tratados con Imiquimod en crema en comparación con el vehículo. La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida. Un estudio realizado por separado reveló la presencia de un infiltrado mononuclear denso alrededor de los carcinomas de células basales tratados con Imiquimod, determinándose que se trataba sobre todo de linfocitos T colaboradores. Sin embargo, una porción significativa de dichas células también produjo una tinción positiva para CD56, lo cual indicó la presencia de células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés). Los efectos antitumorales del Imiquimod parecen estar mediados por una regulación ascendente (up-regulation) de los niveles locales de interferón alfa, y las células asesinas naturales antes mencionadas podrían ser responsables de la respuesta tumoral. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula. No se debe usar para tratar verrugas uretrales, intravaginales, cervicales, rectales o intraanales, ni en menores de 12 años. **PRECAUCIONES GENERALES:** En los ensayos en los que se aplicó la crema tres veces por semana, las reacciones adversas al medicamento más frecuentes que se consideraban relacionadas con el tratamiento con crema de Imiquimod eran reacciones cutáneas en la zona local de aplicación. Asimismo, también se observaron algunas reacciones sistémicas adversas, tales como cefaleas, síntomas de tipo gripal y mialgias, tanto en los pacientes tratados con esta crema como en los tratados con crema de placebo. Pacientes con condiciones autoinmunes, órganos trasplantados, reserva hematológica reducida. Puede exacerbar los procesos inflamatorios de la piel. Evitar: contacto con ojos, labios y fosas nasales; vendaje oclusivo; con preservativos y diafragmas. No se recomienda en: niños menores de 12 años de edad; tumores previamente tratados, verrugas uretrales, intravaginales, cervicales, rectales e intraanales, ni sobre tejidos irritados o úlceras abiertas; queratosis actínica de antebrazos y manos, o con hiperqueratosis o hipertrofia destacadas; retratamiento de queratosis actínica aparecidas después de 1-2 ciclos. Proteger de la exposición al sol. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** El Imiquimod esta clasificado dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo. Aunque el Imiquimod no es teratogénico en los animales de laboratorio, no se han realizado estudios controlados en el embarazo. En las ratas, dosis tóxicas de Imiquimod en la madre produjeron una reducción en el peso de los fetos y un retraso de la osificación. Tampoco se sabe si el Imiquimod aplicado tópicamente se distribuye en la leche humana, por lo que se debe utilizar con precaución durante la lactancia. Se han recibido algunos informes sobre la aparición de hipopigmentación e hiperpigmentación localizada tras la administración de la crema. La información recopilada durante el seguimiento sugiere que estos cambios de color podrían ser permanentes en algunos pacientes. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** En los estudios clínicos controlados en los que se aplicó crema de Imiquimod tres veces a la semana, se observaron con frecuencia reacciones cutáneas locales, como eritema, erosión, excoriación, descamación y edema. Menos común fue la aparición de induración, ulceraciones, formación de escamas y vesículas. Asimismo, en estos ensayos también se observaron reacciones cutáneas en áreas alejadas de la verruga, sobre todo eritema. Estas reacciones se produjeron en zonas sin verruga que probablemente habían estado en contacto con la crema. La mayoría de las reacciones cutáneas eran leves o moderadas en lo que a su gravedad se refiere, por lo que remitieron al cabo de dos semanas de interrupción del tratamiento. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** No se han descrito interacciones clínicamente significativas con este fármaco. **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** Ninguna hasta el momento. **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS, CARCINOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** En los estudios de mutagénesis in vitro e in vivo, el Imiquimod no fue mutagénico. Sin embargo, se desconoce el potencial carcinogénico de este fármaco. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Verrugas genitales o perianales: Adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años: Aplicar una capa fina de crema al 5% sobre las áreas afectadas 3 veces por semana antes de acostarse. La crema debe dejarse en contacto con la piel entre 6-10 horas lavándose seguidamente con agua y jabón. Este tratamiento debe continuarse hasta la eliminación de las verrugas o hasta un máximo de 16 semanas (el tiempo medio para la desaparición de las verrugas es de 10 semanas). Tratamiento del carcinoma basocelular: Adultos: la aplicación de Imiquimod al 5% en pacientes con carcinoma basocelular superficial o nodular 1 vez al día, 5 veces por semana durante 6 semanas, se observó una respuesta completa en el 93% de los pacientes con carcinoma superficial y del 52.6% en los pacientes con carcinoma nodular. Otros estudios han originado resultados similares con remisiones del 69 al 100% con aplicaciones más frecuentes del fármaco (entre una aplicación 3 veces a la semana o dos aplicaciones al día), aunque las reacciones adversas observadas aumentan con la frecuencia de las aplicaciones. Tratamiento de la Queratosis Actínica: Adultos, adolescentes y niños mayores de 12 años: Los pacientes deberán aplicar imiquimod al 5% al área afectada dos veces por semana, deberá ser llevada a cabo dejando pasar 3 a 4 días entre aplicaciones (por ejemplo los lunes y los jueves o los martes y los viernes). Durante 16 semanas. Antes de aplicar la crema, lave el área de tratamiento con agua y con jabón y permita que el área se seque completamente (espere cuando menos 10 minutos). Aplique la crema antes de la hora de dormir usual y deje la crema sobre la piel por espacio de 8 horas aproximadamente, una vez transcurridas, retire la crema lavando el área con agua y con jabón. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:** Es poco probable que se produzca una sobredosis de Imiquimod crema 5% en humanos debido a que la absorción percutánea es mínima. Los estudios en animales muestran una dosis letal dérmica en conejos de más de 1600 mg/m2. Una sobredosis tópica persistente de Imiquimod crema al 5% podría provocar reacciones cutáneas locales severas. La complicación clínica más grave que se ha descrito luego de múltiples dosis orales de Imiquimod de > 200 mg fue la hipotensión, que revirtió con la administración de fluidos I.V. **PRESENTACIONES:** Caja con tubo con 3 g. **RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:** Consérvese el tubo bien tapado, a temperatura ambiente a no más de 30°C. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Este medicamento puede aumentar la sensibilidad al sol. Manténgase fuera de la luz solar. Si no lo puede evitar, utilice ropa protectora y crema de protección solar. No utilice lámparas solares, camas solares ni cabinas solares. Manténgala fuera del alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. Literatura exclusiva para médicos. **Hecho en México por:** LABORATORIOS LIOMONT S.A. de C. V. Ética Farmacéutica desde 1938. A. López Mateos 68 Cuajimalpa, Cuajimalpa de Morelos C.P. 05000, México, D.F. ® Marca Registrada Reg. Núm. 015M2010 IV S.S.A. No. de Ingreso SSA: 113300202C0633.

ESR EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

LABORATORIOS ISO 9001 LIOMONT

LIOMONT®
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

Ginecología y Obstetricia de México

Volumen 80, número 9, septiembre 2012

CONTENIDO

EDITORIAL

ARTÍCULOS ORIGINALES

563 **Opinión de un grupo de expertos en diagnóstico y tratamiento de la anemia en la mujer embarazada**
José de Jesús Montoya Romero, Ernesto Castelazo Morales, Emilio Valerio Castro, Gerardo Velázquez Cornejo, David Antonio Nava Muñoz, Jaime Arturo Escárcega Preciado, Javier Montoya Cossío, Guadalupe Mireya Pichardo Villalón, Aristeo Maldonado Aragón, Héctor Rogelio Santana García, Sergio Fajardo Dueñas, César Germán Mondragón Galindo, Teresa García Lee, Ángel García, Marcela Hernández de Morán, Luis Eduardo Chávez Güitrón, Carlos Jiménez Gutiérrez

581 **Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida**
Alberto Kably Ambe, Carlos Salazar López Ortiz, Claudio Serviere Zaragoza, Gerardo Velázquez Cornejo, Efraín Pérez Peña, Roberto Santos Haliscack, Martha Luna Rojas, Emilio Valerio, Héctor Santana, Dr. Fernando Gaviño Gaviño

HACE 57 AÑOS

625 **El drama de las posiciones occípito-posteriores de vértice**
Eduardo Urzaiz Rodríguez

CONTENT

EDITORIAL

ORIGINAL ARTICLES

563 **Review by expert group in the diagnosis and treatment of anemia in pregnant women**
José de Jesús Montoya Romero, Ernesto Castelazo Morales, Emilio Valerio Castro, Gerardo Velázquez Cornejo, David Antonio Nava Muñoz, Jaime Arturo Escárcega Preciado, Javier Montoya Cossío, Guadalupe Mireya Pichardo Villalón, Aristeo Maldonado Aragón, Héctor Rogelio Santana García, Sergio Fajardo Dueñas, César Germán Mondragón Galindo, Teresa García Lee, Ángel García, Marcela Hernández de Morán, Luis Eduardo Chávez Güitrón, Carlos Jiménez Gutiérrez

581 **Mexican National Consensus on Assisted Reproduction Treatment**
Alberto Kably Ambe, Carlos Salazar López Ortiz, Claudio Serviere Zaragoza, Gerardo Velázquez Cornejo, Efraín Pérez Peña, Roberto Santos Haliscack, Martha Luna Rojas, Emilio Valerio, Héctor Santana, Dr. Fernando Gaviño Gaviño

57 YEARS AGO

625 **The Tragedy of Vertex Delivery Occipito-Posterior Positions**
Eduardo Urzaiz Rodríguez

Bebidas y Salud Ósea

Robert P. Heaney MD, FCAP

El **Dr. Heaney** es profesor de la Cátedra de Medicina en la Universidad Creighton en Omaha, Nebraska. Es un experto reconocido en el campo de la fisiología de la osteoporosis, vitamina D y calcio. Trabajó durante más de 50 años en el estudio de la fisiología de la osteoporosis y ósea. El **Dr. Heaney** fue miembro del Panel sobre Calcio y Nutrimentos Relacionados; asimismo, dicho panel estuvo involucrado en el desarrollo de las **Ingestas Dietéticas de Referencia del Instituto de Medicina** (IOM por sus siglas en inglés) para estos nutrimentos. Su laboratorio ha realizado pruebas de biodisponibilidad para muchas de las compañías de alimentos más importantes de América del Norte. El Dr. Heaney ha recibido muchos reconocimientos y premios, es miembro de numerosas organizaciones profesionales y también muchas de las revistas médicas publican muchos de sus trabajos.

The Coca-Cola Company
Instituto de Bebidas para la Salud y el Bienestar

El Instituto de Bebidas para la Salud y el Bienestar es parte del compromiso constante de The Coca-Cola Company por el avance del conocimiento científico, así como del entendimiento sobre las bebidas y la importancia de un estilo de vida activo, saludable y equilibrado. Busca servir como recurso de información para profesionales de la salud acerca de la ciencia, seguridad y beneficios de las bebidas y sus ingredientes, así como de la importancia de la dieta, la nutrición y la actividad física para la salud y el bienestar.

Conversación con el Dr. Robert P. Heaney

La Fundación Nacional de Osteoporosis de los Estados Unidos *pronostica que para el año 2010, aproximadamente 12 millones de personas mayores de 50 años tendrán osteoporosis y otros 40 millones tendrán poca masa ósea. Se espera que estas cifras sigan aumentando[1]. ¿Cuál es la causa de esta crisis de salud pública? Es bien sabido que cumplir con las recomendaciones de consumo de calcio y vitamina D es crucial para la salud ósea, pero ¿esto es suficiente? ¿Una dieta rica en proteínas es buena o mala para los huesos? ¿Los refrescos o los ingredientes como la cafeína y el ácido fosfórico son un factor detonante? ¿Es esencial la leche? ¿Son útiles las bebidas fortificadas? El* **Instituto de Bebidas para la Salud y el Bienestar (IBSB)** *de The Coca-Cola Company platicó con el Dr. Robert P. Heaney, experto destacado en biología ósea y nutrición de calcio, para responder estas preguntas y comprender la información científica más actualizada sobre la salud ósea y las bebidas.*

IBSB: ¿Por qué la salud ósea deficiente se ha vuelto tan endémica?

Dr. Heaney: En términos sencillos, para estar sanos, los huesos necesitan dos requisitos básicos: alimento y actividad física. Hace apenas dos generaciones, la gente consumía muchos alimentos (3,000 ó 4,000 calorías al día) y de esa manera, recibía los nutrimentos necesarios. También caminaba a todos lados y realizaba mucha actividad física. En la actualidad, una mujer típica es sedentaria y podría llegar a comer sólo 1,400 calorías por día, principalmente proveniente de alimentos con escasos nutrimentos. Por eso, en general no cumplimos con los requisitos básicos necesarios para tener huesos fuertes y sanos.

IBSB: Usted afirma que la proteína es esencial para la salud ósea. ¿Cuánto se necesita?

Dr. Heaney: Probablemente más de lo que actualmente se recomienda, al menos para las mujeres de mediana edad[2]. Recientemente analizamos nuestra extensa base de datos de estudios metabólicos en busca de las relaciones entre el consumo de proteínas y el equilibrio del calcio en mujeres de mediana edad[2]. Descubrimos que un mayor consumo de calcio estaba relacionado con una mayor retención del calcio sólo en mujeres con una ingesta relativamente alta de proteínas (aproximadamente más de 60 gramos al día). Cuando la ingesta de proteínas era menor que esto, el cuerpo no podía utilizar esta ingesta mayor de calcio.

Este trabajo coincide con otros estudios que descubrieron un efecto sinérgico entre el calcio, vitamina D y proteínas en la densidad mineral de los huesos en hombres y mujeres mayores[3], y una mayor pérdida de masa ósea en personas mayores con bajo consumo de proteínas[4]. También sugiere que las recomendaciones actuales de proteínas, equivalentes a 0.8 gramos por kilogramo de peso corporal por día[5], puede ser demasiado baja en mujeres mayores como para obtener el beneficio máximo de una dieta rica en calcio. Un nivel de 1.0 a 1.2 gramos por kilogramo por día probablemente sea más benéfico.

IBSB: ¿La cafeína aumenta el riesgo de sufrir osteoporosis?

Dr. Heaney: Una cantidad moderada de cafeína no es perjudicial para la salud ósea, siempre y cuando la gente consuma suficiente calcio.

Estudios clínicos controlados demuestran que aunque el consumo de cafeína genera un pequeño aumento temporal de la eliminación de calcio, no tiene efectos en la pérdida de calcio por la orina de 24 horas[6,7].

Los estudios también demostraron que aunque la cafeína puede provocar que el intestino absorba una cantidad ligeramente menor de calcio cuando la ingesta de calcio también es menor, este efecto puede contrarrestarse por completo al consumir una o dos cucharaditas de leche[8]. Esto explica las razones por las que los estudios epidemiológicos sobre la cafeína y la salud ósea son tan variados. Todas las observaciones en estudios que vinculan el consumo de cafeína con la osteoporosis se realizaron en poblaciones con ingestas de calcio mucho menores que lo recomendado[9, 10]. En los estudios con una ingesta mayor de calcio en la dieta, al menos 800 miligramos por día, el consumo de cafeína tiene un efecto casi insignificante[11, 12, 13, 14, 15, 16].

IBSB: Algunas personas creen que las bebidas carbonatadas, en particular las bebidas de cola, tienen efectos perjudiciales en la salud ósea. ¿Es cierto?

Dr. Heaney: No. Unos cuantos estudios observacionales demostraron que existe una relación entre un alto consumo de bebidas carbonatadas y un incremento en el riesgo de fracturas o una menor densidad mineral de los huesos. La explicación general es que uno o más componentes de estas bebidas, como la cafeína o el ácido fosfórico, aumentan la pérdida de calcio por la orina[17, 18, 19]. Pero esta teoría no se sostuvo en estudios experimentales realizados en mi laboratorio donde se aplicaron métodos cuidadosamente controlados sobre la metabolización del calcio. Descubrimos que el efecto neto de las bebidas carbonatadas era insignificante en la retención del calcio, incluyendo las bebidas de cola[20]. Como resultado, parece que la importancia de las bebidas de cola en estudios observacionales se debe a su importancia en el mercado. Por ejemplo, 27 de 30 personas de nuestro estudio informaron ser consumidores de bebidas de cola.
El verdadero problema es que las personas que beben demasiadas bebidas carbonatadas también tienden a llevar una dieta baja en calcio y otros nutrimentos importantes para los huesos. Lo que debe resolverse es la fragilidad ósea causada por una dieta deficiente y el bajo consumo de calcio, en lugar de si consumen o no bebidas carbonatadas.

IBSB: ¿Podría explicar más detalladamente su estudio sobre el impacto de las bebidas carbonatadas en el calcio?

Dr. Heaney: En el 2001, publicamos un estudio metabólico del calcio en la revista American Journal of Clinical Nutrition que comparaba el impacto de cuatro bebidas carbonatadas, más agua y leche, sobre el calcio en la orina de mujeres adultas que normalmente consumen estas bebidas. Como ese estudio evaluaba una bebida de cola regular y otra sin cafeína (ambas con ácido fosfórico), y una bebida carbonatada sin cafeína y otra con cafeína sabor a frutas cítricas (ninguna de éstas con ácido fosfórico), pudimos evaluar el impacto de las bebidas carbonatadas en general y el efecto individual y combinado de estos ingredientes en el equilibrio del calcio. Nuestros resultados demostraron que es insignificante el efecto de las bebidas carbonatadas sobre la pérdida de calcio, incluyendo las bebidas de cola que contienen cafeína y ácido fosfórico[20].

IBSB: ¿Por qué perdura la preocupación sobre el ácido fosfórico en las bebidas de cola? ¿Existe algo en particular sobre el ácido fosfórico o el fósforo que perjudique la salud ósea?

Dr. Heaney: No. El conocido mito de que el ácido fosfórico de las bebidas de cola elimina el calcio de los huesos está probablemente vinculado con una teoría de que una "dieta ácida" provoca la eliminación de minerales de los huesos para neutralizar el impacto del ácido en el pH de la sangre. Pero como expliqué anteriormente, nuestro estudio metabólico del calcio determinó que el ácido fosfórico en las bebidas de cola no tenía ningún impacto neto en la pérdida de calcio por la orina[20].

IBSB: ¿Qué nos recomienda hacer hoy para garantizar una salud de huesos a largo plazo?

Dr. Heaney: Volvemos a los dos principios básicos con los que empecé: alimento y actividad física. Una dieta bien balanceada que cumpla con las recomendaciones de todos los nutrimentos y una actividad física regular con carga de peso, son los dos elementos esenciales para tener huesos fuertes durante toda la vida. Y nunca es demasiado pronto o demasiado tarde para poner en práctica estos hábitos saludables.

Los puntos de vista y opiniones expresadas por los expertos y organizaciones citados en este artículo son responsabilidad de ellos y no necesariamente representan los puntos de vista de cualquier institución o asociación a la que pertenecen, ni al Instituto de Bebidas para la Salud y el Bienestar o a cualquier miembro de The Beverage Institute Advisory Council.

http://www.beverageinstitute.org/es/index.shtml

Referencias

1. Fundación Nacional de Osteoporosis. Datos y estadísticas sobre la osteoporosis y su impacto. (En inglés) Disponible en: http://www.iofbonehealth.org/facts-andstatistics.html. Último acceso el 11 de junio de 2007.
2. Heaney RP. Efectos de la proteína en la economía del calcio. En: Nutritional Aspects of Osteoporosis 2006. Burckhardt P, Heaney RP, Dawson-Hughes B, sistema de datos electrónicos. Elsevier Inc., Ámsterdam, 2007, pp. 191 197. (En inglés).
3. Dawson-Hughes B, Harris SS. El consumo de calcio afecta la asociación del consumo de proteínas con los índices de pérdida de masa ósea en mujeres y hombres ancianos. Am J Clin Nutr. 2002;75:773-779. (En inglés)
4. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. El efecto de la proteína alimentaria en la pérdida de masa ósea en hombres y mujeres ancianos: El estudio de osteoporosis de Framingham. J Bone Miner Res. 2000;15:2504–2512. (En inglés).
5. Comisión de Alimentación y Nutrición del Instituto de Medicina. Ingestas dietéticas de referencia para la energía, los carbohidratos, las fibras, la grasa, los ácidos grasos, el colesterol, las proteínas y los aminoácidos (Macronutrientes) (2005). (En inglés). http://books.nap.edu/
6. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Stegman MR. Efectos del consumo moderado de cafeína en la economía del calcio de mujeres postmenopáusicas. Am J Clin Nutr. 1990;52:722–725. (En inglés).
7. Massey, LK, Bergman EA, Wise KJ, Sherrard DJ. Interacciones entre la cafeína dietaria y el calcio en el metabolismo del calcio y los huesos de mujeres mayores. J Am Coll Nutr. 1994;13:592–596. (En inglés).
8. Heaney RP. Efectos de la cafeína en los huesos y en la economía del calcio. Food Chem Toxicol. 2002;40:1263-1270. (En inglés) Revisión.
9. Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL: La osteoporosis asociada con el café se contrarresta con el consumo de leche diario. Estudio de Rancho Bernardo. JAMA. 1994;271:280–283. (En inglés).
10. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM. Factores de riesgo de fractura de cadera en mujeres de piel blanca. Estudio del Grupo de investigación sobre fracturas por osteoporosis. N Engl J Med. 1995:332:767–773. (En inglés)
11. Lloyd T, Rollings N, Eggli DF, Kieselhorst K, Chinchilli VM. El consumo dietario de cafeína y el estado óseo de mujeres postmenopáusicas. Am J Clin Nutr. 1997:65;1826–1830. (En inglés).
12. Lloyd T, Rollings NJ, Kieselhorst K, Eggli DF, Mauger E. El consumo dietario de cafeína no está asociado con el aumento de la masa ósea en adolescentes. J Am Coll Nutr. 1998:17;454–457. (En inglés).
13. Lloyd T, Johnson-Rollings N, Eggli DF, Kieselhorst K, Mauger EA, Cusatis DC. Estado óseo de mujeres postmenopáusicas con diferentes niveles de consumo habitual de cafeína: una investigación longitudinal. J Am Coll Nutr. 2000:19;256–261. (En inglés).
14. Packard PT, Recker RR. La cafeína no afecta el índice de desarrollo de la columna vertebral en mujeres jóvenes. Osteoporos Int. 1996;6;149–152. (En inglés).
15. Massey LK, Whiting SJ. La cafeína, el calcio en la orina, el metabolismo del calcio y los huesos. J Nutr. 1993;123:1611–1614. (En inglés)
16. Harris SS y Dawson-Hughes B. La cafeína y la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas saludables. Am J Clin Nutr. 1994;60:573-578. (En inglés).
17. Wyshak G. Niñas adolescentes, el consumo de bebidas carbonatadas y las fracturas de huesos. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000;154:610-613.
(En inglés).
18. Petridou E, Karpathios T, Dessypris N, Simou E, Trichopoulos D. La función de los productos lácteos y las bebidas carbonatadas en las fracturas de huesos en niños de edad escolar. Scand J Soc Med. 1997;25:119-125. (En inglés).
19. Fernando GR, Martha RM, Evangelina R. El consumo de bebidas carbonatadas con ácido fosfórico como factor de riesgo para el desarrollo de hipocalcemia en mujeres postmenopáusicas. J Clin Epidemiol. 1999;52:1007-1010. (En inglés).
20. Heaney RP, Rafferty K. Las bebidas carbonatadas y la eliminación del calcio en la orina. Am J Clin Nutr. 2001;74:343-7. (En inglés).

Inserción pagada.

RADIANCE® y RADIANCE® 20 DENOMINACION GENERICA: DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Forma Farmacéutica: Comprimidos Formula: Cada comprimido de color malva/rosa contiene: Drospirenona... 3 mg Etinilestradiol... 20 mcg Excipiente cbp...1 comprimido Formula: Cada comprimido de color amarillo contiene: Drospirenona..... 3 mg Etinilestradiol...30 mcg Excipiente cbp...1 comprimido Cada comprimido de color blanco contiene: Excipiente cbp...1 comprimido INDICACIONES TERAPEUTICAS: Radiance®: Anticonceptivo oral (AO) que contrarresta la acción mineral corticoide y androgénica, que resulta beneficiosa para mujeres que presentan retención de líquidos y para mujeres con acné y seborrea. Radiance® 20: Anticonceptivo CONTRAINDICACIONES: Su uso se encuentra contraindicado en las siguientes casos: Antecedentes de hipersensibilidad a la drospirenona, etinilestradiol u otros hormonas Trombosis (venosa o arterial) actual o antecedentes de la misma (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular). Presencia o antecedentes de problemas de una trombosis (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho). Diabetes mellitus con compromiso vascular. La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiple factores de riesgo de trombosis arterial o venosa. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normal. Tumores hepáticos actuales o antecedentes de los mismos (benignos o malignos). Neoplasias conocidas o sospechas de los mismos en los órganos genitales o de los mamas, si son influidos por los esteroides sexuales. Hemorragia vaginal sin diagnosticar. Embarazo conocido o sospecha del mismo. Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales Insuficiencia renal PRECAUCIONES GENERALES: Si se manifiestan los siguientes situaciones clínicas se debe discontinuar inmediatamente este medicamento: Alteraciones repentinas de la visión, auditivas o de la elocución u otras alteraciones de la percepción, Primeros signos de flebitis/trombo tromboembólicos. Al menos 4 semanas antes de una intervención quirúrgica programada o durante una inmovilización, por ej., después de un accidente o una operación. Aumento significativo de la presión sanguínea. Desarrollo de ictericia, hepatitis o prurito generalizado. Dolor epigástrico intenso o aumento de tamaño del hígado. Aumento de las crisis epilépticas. Embarazo o sospecha de embarazo. Antes de comenzar o tomar anticonceptivos orales combinados (AOC) debe realizarse una historia clínica completa, así como un examen médico general y ginecológico para detectar afecciones que requieran tratamiento, factores de riesgo y para poder descartar un posible embarazo. Se recomienda realizar un examen de control aproximadamente cada 6 meses o 1 año durante la administración de un anticonceptivo oral (AO); con el objeto de re-evaluar las contraindicaciones (por ej., un episodio isquémico transitorio) y los factores de riesgo (por ej., trombosis venosa y arterial en la anamnesis familiar), debido a que estas pueden aparecer temporariamente durante el tratamiento. La administración de los anticonceptivos hormonales involucra un aumento del riesgo de las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales, algunas veces graves, tales como: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular. Sin embargo, la incidencia de estas complicaciones es definitivamente menor durante la administración de un (AO) que durante el embarazo. Antes de comenzar a tomar anticonceptivos orales (AOs) es necesario considerar cuidadosamente: factores de riesgo y contraindicaciones relacionadas con las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales. Durante la evaluación de la relación riesgo-beneficio y de las complicaciones vasculares, debe considerarse que el riesgo de trombosis relacionado con una enfermedad existente puede ser reducido mediante el tratamiento adecuado de esta enfermedad y que, por otra parte, el embarazo involucra un riesgo de trombosis más alto que la administración de un (AO). El riesgo de las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales puede aumentar en caso de: Edad avanzada, Tabaquismo: El riesgo aumenta mucho más en caso de edad avanzada y tabaquismo importante, especialmente respecto a las complicaciones arteriales. Por lo tanto, las mujeres que toman (AOs) no deben fumar; particularmente si tienen más de 35 años de edad o si presentan simultáneamente otros factores de riesgo arterial. Anamnesis familiar positiva (enfermedad tromboembólica venosa o arterial de un pariente cercano): En caso de sospecha de predisposición hereditaria, es necesario consultar a un especialista antes de comenzar la terapia con un (AO). Sobrepeso, de acuerdo a la siguiente definición: Índice de masa corporal > 30, correspondiente al peso en kg dividido por el cuadrado de la talla en m (kg/m2). Alteraciones del metabolismo lipídico (dislipidemia). Hipertensión arterial, en particular, la hipertensión difícil de manejar. Valvulopatías. Fibrilación auricular. Inmovilización prolongada, intervenciones quirúrgicas importantes, intervenciones quirúrgicas de las piernas o accidentes graves. En tales casos, la administración del (AO) debe ser interrumpida (al menos 4 semanas antes de una intervención quirúrgica programada). La terapia se puede reanudar sólo 2 semanas después de la recuperación de la movilidad total. En presencia de los factores de riesgo correspondientes: está indicado un examen completo de los parámetros fisiológicos de la coagulación. En caso de que se manifiesten sangramientos vaginales anormales, persistentes o recurrentes: se debe excluir un eventual origen maligno a través de las medidas diagnósticas adecuadas. Los (AOs) pueden aumentar la posibilidad de hemorragia de los tejidos gingivales, hiperplasia gingival o estomatitis ulcerativa local (úlceras bucales). Se debe informar al médico lo siguiente: Si se dejan de producir dos períodos menstruales consecutivos: Si se están tomando (AOs) antes de someterse a exámenes de laboratorio, ya que estos pueden alterar algunos análisis de sangre. El consumo de tabaco durante la terapia anticonceptivas: aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves, especialmente en mujeres que toman en exceso o en aquellas que tienen más de 35 años de edad. Si sufren vómitos o diarreas, ya sea durante o poco tiempo después de tomar el (AO), puede disminuir la eficacia del anovulatorio. En este caso, se debe emplear un método adicional de anticoncepción de tipo no-hormonal durante el ciclo correspondiente. Se recomienda utilizar un método adicional de control de la natalidad por al menos los primeros 7 días durante el primer ciclo de administración de este medicamento. Algunos médicos recomiendan que este método adicional de prevención del embarazo sea utilizado durante las primeras 3 semanas del primer ciclo para asegurar una mejor protección. Adolescentes: Puede ser necesario un cuidadoso asesoramiento para aumentar el grado de cumplimiento de la terapia. Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas: Antecedentes familiares de cáncer de mamas y enfermedad mamaria benigna: Aunque los estudios no han probado fehacientemente que el uso de (AOs) provoca un aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad mamaria en este tipo de pacientes, se debe tener precaución y se deben realizar monitoreos más frecuentes para detectar potenciales problemas. Diabetes mellitus: El uso de (AOs) puede disminuir levemente la tolerancia a la glucosa, aumentar levemente la liberación de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o producir un efecto adverso leve sobre el perfil colesterol-lipoproteínas. En algunos casos, puede ser necesario un cambio en la dosis del agente hipoglucemiante o un aumento de la frecuencia de monitoreo de la glucosa plasmática o del perfil lípidico. Si los efectos metabólicos no pueden ser controlados, la terapia debe ser discontinuada. No se recomienda el uso de (AOs) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y mayores de 35 años de edad o en cualquier paciente que tenga complicaciones de la diabetes, ya que aumenta el riesgo potencial de desarrollar una trombosis. Las pacientes menores de 35 años de edad que sufren diabetes mellitus tienen un riesgo mínimo de manifestar efectos adversos después de usar (AOs) y usualmente no necesitan un ajuste de su dosis de insulina.

Radiance® 20

Drospirenona / Etinilestradiol
3 mg / 20 mcg

Aprobado por la Comunidad Europea

El anticonceptivo para jóvenes de 20's

Radiance®

Drospirenona / Etinilestradiol
3 mg / 30 mcg

El anticonceptivo para mujeres de 30's

- Alta seguridad anticonceptiva [5]
- Efectividad del 99% [5]
- Disminuye el acné [2, 5, 9]
- Sin aumento de peso [2, 6, 9]

24 activos + 4 placebos

21 activos + 7 placebos

LIOMONT
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1936

El anticonceptivo para la mujer que quiere verse y sentirse Radiante

Ginecología y Obstetricia de México

Tarifas de suscripción anual
2012

Revista mensual

En la República Mexicana

Institucional (multilectores):	$ 1,300.00
Personal:	$ 1,150.00
Ejemplares publicados:	$ 150.00

En el extranjero:

Institucional (multireaders):	US$ 170.00
Personal:	US$ 165.00

*La suscripción se puede iniciar en cualquier época del año
Precios sujetos a cambio

Toda correspondencia debe dirigirse al editor: Dr. Carlos Fernández del Castillo S.
Ginecología y Obstetricia de México. Nueva York núm. 38, colonia Nápoles, delegación Benito Juárez, CP 03810, México, DF. Teléfono: 5523-1664.
Registro de la Dirección General de Correos núm. 0540167 con número de características 228241116.
Realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). José Martí, número 55, colonia Escandón, delegación Miguel Hidalgo, CP 11800, México, DF. Teléfono: 5678-2811, fax: 5678-4947.
Impresa en: Computipo Scanner Editorial SA. Azafrán 313 y 315, colonia Granjas México, delegación Iztacalco, CP 08400, México, DF. Coordinación editorial: Dr. Enrique Nieto R.

Suscripciones e informes
Sra. Bertha Schoelly de Larrondo
Calle de Nueva York núm. 38,
colonia Nápoles, del. Benito Juárez,
CP 03810, México, DF.
Teléfonos: 5682-4823 directo y 5669-0211,
de 17:00 a 20:00 horas.
E-mail: revista@femego.org.mx

Publicidad
Georgina González Tovar
Ejecutiva de ventas
Teléfono: 5678-2811
Celular: 044-55-1825-0224
E-mail: ggonzalez@nietoeditores.com.mx

Publicidad
Alejandra Nieto Sánchez
Ejecutiva de ventas
Teléfono: 5678-2811
Nextel: 1088-40-60
E-mail: anieto@nietoeditores.com.mx

Cantidad de ejemplares impresos: 5,500

Coordinación editorial: Dr. Enrique Nieto

Diagramación: Elidé Morales del Río

Vesicare®

solifenacina

La ruta directa al ...

Éxito en Vejiga Hiperactiva

Rápido resultado, éxito duradero

VESICARE ® FORMA FARMACEUTICA: Solifenacina Tabletas. FORMULACION: Cada tableta contiene: Succinato de Solifenacina ...5 mg y 10 mg Excipiente cbp ...1 tableta. INDICACIONES TERAPEUTICAS: Tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria de esfuerzo y/o aumento de la frecuencia urinaria en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva. CONTRAINDICACIONES: Pacientes con: Retención urinaria y gástrica, pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado y en pacientes en los que se ha presentado hipersensibilidad al principio activo ó a cualquiera de los excipientes. PRECAUCIONES GENERALES: Antes de iniciar el tratamiento con VESICARE® deben ser valoradas otras causas de micción frecuente (insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal). Si se presenta una infección del tracto urinario. VESICARE® debe usarse con precaución en pacientes con: Obstrucción del flujo vesical clínicamente significativo, con riesgo de retención urinaria, trastornos obstructivos gastrointestinales, debido a trastornos de la motilidad gastrointestinal. Cuando se use concomitante con medicamentos inhibidores del CYP3A4, por ejemplo ketoconazol.No se deberá administrar este medicamento a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactesa o mal absorción de glucosa-galactose.El máximo efecto de VESICARE® puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: No se dispone de datos clínicos sobre mujeres que se hayan embarazado bajo tratamiento con VESICARE®. Los estudios con modelos animales no muestran efectos dañinos directos sobre la fertilidad en el desarrollo embrión/feto ó en el parto. La utilización en mujeres embarazadas y lactantes de este medicamento debe ser bajo estricto control medico y valorando cuidadosamente el riesgo beneficio. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Dado que VESICARE®, al igual que otros anticolinérgicos puede provocar visión borrosa, somnolencia y fatiga, en forma relativamente frecuente, la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede verse afectada. La frecuencia de los eventos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis. La reacción adversa que con más frecuencia se ha presentado con VESICARE® ha sido la resequedad de la boca. Se produjo en un 11% de los pacientes tratados con 5 mg una vez al día, en un 22% de los pacientes tratados con 10 mg una vez al día. La intensidad de sequedad de la boca fue generalmente leve y solo ocasionalmente dio lugar a la interrupción del tratamiento. Durante los estudios clínicos realizados, el apego al tratamiento fue muy elevado (aproximadamente del 99%) y aproximadamente el 90% de los pacientes tratados con VESICARE® completaron todo el periodo del estudio. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO: Interacciones farmacológicas. La medicación concomitante con otros medicamentos con propiedades anticolinérgicas puede dar lugar a efectos terapéuticos y efectos adversos más pronunciados. Debe dejarse un intervalo aproximadamente de una semana después de interrumpir el tratamiento con VESICARE® antes de comenzar con otro tratamiento anticolinérgico. El efecto terapéutico de VESICARE® puede verse reducido por la administración concomitante de agonistas de los receptores colinérgicos. El VESICARE® puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida. Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de VESICARE®. VESICARE® es metabolizado por el CYP3A4. La administración simultánea de ketoconazol (200mg/día), un potente inhibidor de la CYP3A4, duplicó el AUC de VESICARE® mientras que la administración de ketoconazol a dosis de 400 mg/día triplicó el AUC de VESICARE®. Por lo tanto, a dosis máxima de VESICARE® deberá limitarse a 5mg, cuando se administré simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 (como ritonavir, nelfinevir, o itraconazol.) El tratamiento combinado de VESICARE® y un inhibidor potente de CYP3A4 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: Estudios Preclínicos. En los estudios de mutagenicidad *in vitro* con *Salmonella typhimurium* o *Escherichia coli* las pruebas de mutagenicidad microbiana y aberración cromosómica en linfocitos en sangre periférica humana con o sin activación metabólica ó en estudios con ratas vivas estudiando los micro núcleos, no mostraron efectos mutagénicos. En un estudio realizado con ratones hembras y machos a los cuáles se les administró VESICARE® por 104 semanas a dosis de hasta 200 mg/kg/día (lo que representa de 5 a 9 veces la dosis máxima recomendada a dosis humanas) no mostró efectos sobre la función reproductiva ni de la fertilidad así como en el desarrollo embriológico en ratones machos y hembras. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION: Oral. La dosis recomendada de VESICARE® es de 5 mg una vez al día, ésta dosis puede ser incrementada hasta 10 mg una vez al día. Como ya se mencionó en pacientes con función renal alterada en forma severa cuya depuración de creatinina es menor a 30mL/min no se recomiendan dosis mayores de 5 mg de VESICARE®; en pacientes con función hepática moderadamente alterada (Child-Pugh B) no se deben emplear dosis mayores de 5 mg y en casos de daño hepático severo no se recomienda el uso de VESICARE®. Cuando se emplee en forma concomitante con medicamentos como ketoconazol y otros potentes inhibidores de la CYP3A4 no se recomienda el empleo de dosis mayores de 5 mg al día, por lo que se deberá ajustar la dosis. Modo de empleo. Vía Oral: VESICARE® se debe tomar con líquidos y deglutirse en forma completa. Se puede administrar acompañada con ó sin comida. SOBREDOSFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS): Sobredosis aguda.Su sobredosis puede resultar en efectos anticolinérgicos severos, los cuáles deben ser tratados de acuerdo a su presentación. La mayor dosis de VESICARE® administrada a voluntarios sanos fue una dosis única de 100mg. Sobredosis crónica. Efectos anticolinérgicos intolerables como midriasis pupilar media ó máxima que causan visión borrosa, temblor fino y resequedad muco cutánea. Se resuelven aproximadamente a los 7 días de suspender el medicamento. Tratamiento de las sobredosis. No se han reportado casos agudos de sobredosis aguda, pero en el caso de que se presentase un evento de éste tipo se recomienda lavado gástrico y medidas de soporte apropiadas. PRESENTACIONES: Caja con 10 y 20 tabletas recubiertas de 5 y 10 mg LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Literatura exclusiva para médicos. No se use en el embarazo, ni en la lactancia. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. No exceder las dosis recomendadas. Hecho por: Astellas Pharma Europe B.V. Hoge Maat 2 7942 JG MEPPEL Los Países Bajos Distribuido por: LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V. López Mateos 68 Cuajimalpa 05000 México, D.F.® Marca registrada Reg. 928M2005 SSA Clave IPP:IEAR.073300220401391RM2007. No. de Ingreso SSA: 073300104818 14

LIOMONT® DESDE 1938

EMPRESA SOCIALMENTE RESPONSABLE

astellas

En infecciones de vías urinarias no complicadas...

Vodelan®

Ciprofloxacino / Fenazopiridina

Ciprofloxacino + **Fenazopiridina**

Acción Sinérgica

30% más ciprofloxacino disponible
asegurando la resolución del cuadro infeccioso y
disminuyendo la posibilidad
de recurrencias.[1]

1 tableta cada 12 hrs.

SIEGFRIED RHEIN

Reg. No. 242M2004 SSA IV COFEPRIS No. de Aviso 123300202C3433

1.-Marcelín-Jiménez G.; Ángeles A. P. ; Martínez- Rossier L. y Fernández, S A.
"La biodisponibilidad del Ciprofloxacino es aumentada por la co-administración oral con Fenazopiridina. Artículo de investigación original Hospital General de México"

Editada por la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología
Fundada por la Asociación Mexicana de la Ginecología y Obstetricia en 1945

Ginecología y Obstetricia de México

Editor
Dr. Carlos Fernández del Castillo S*

Editor asociado
Dr. Jorge Delgado Urdapilleta*

Coeditores asociados
Dr. Guillermo Santibáñez Moreno*
Dr. Armando Torres Ramírez*
Dr. Estanislao Díaz Barriga*
Dr. Manuel Álvarez Navarro*

Consejo editorial

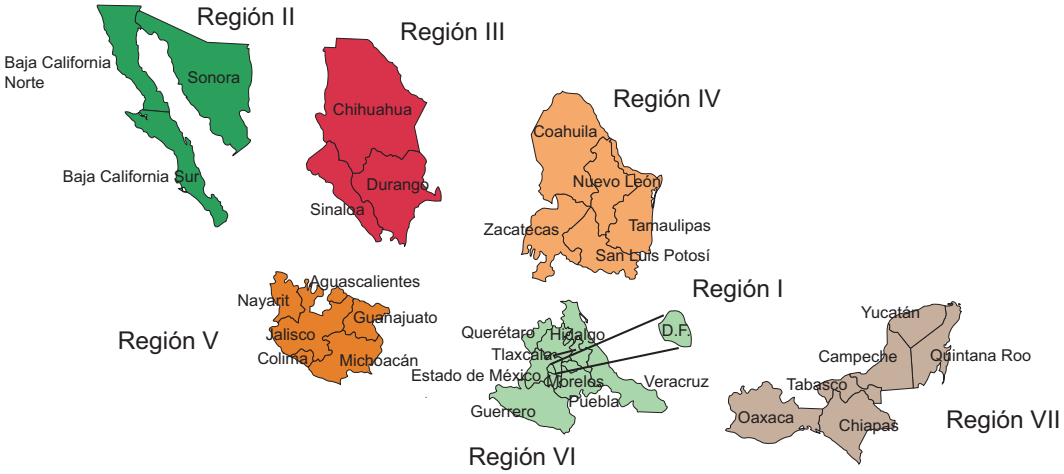
Dr. Víctor Espinosa de los Reyes
Dr. Juan Rodríguez Argüelles
Dr. Carlos Mac Gregor SN
Dr. Samuel Karchmer K
Dr. Efraín Vázquez Benítez
Dr. Roberto Ahued Ahued
Dr. José Antonio Sereno Coló
Dr. Javier Santos González
Dr. Jesús Leal del Rosal
Dr. René Bailón Uriza
Dr. Alberto Kably Ambe

Comité de revisión por pares para el año 2011

Dra. Judith Ablanedo Aguirre (Región I)
Dr. Manuel Álvarez Navarro (Región I)
Dr. Carlos Aranda Flores (Región I)
Dr. Aquiles R Ayala Ruíz (Región I)
Dr. Luis Alberto Barrera González (Región VII)
Dr. Francisco Bernárdez Zapata (Región I)
Dr. Herman Brandt (Región I)
Dr. Antonio Jesús Briseño Sainz (Región IV)
Dr. Rafael G Buitrón García F (Región I)
Dr. Juan Antonio Bujáidar Bujáidar (Región III)
Dr. Francisco Cabral Castañeda (Región I)
Dr. Armando Enrique Carrera Cervón (Región VI)
Dr. Ernesto Castelazo Morales (Región I)
Dr. Cuauhtémoc Celis González (Región I)
Dr. Pedro Coronel Brizio (Región VI)
Dr. Salvador de la Maza Labastida (Región IV)
Dr. Paolo Di Castro Stringher (Región I)
Dr. Guillermo Díaz Barreiro Palencia (Región I)
Dr. Sergio Fajardo Dueñas (Región V)
Dr. Carlos Félix Arce (Región IV)
Dr. Óscar Flores Carreras (Región V)
Dr. Ángel García Alonso (Región I)
Dr. Ranferi Gaona Arreola (Región I)
Dr. Fernando Gasque López (Región VII)
Dr. Salvador Gaviño Ambríz (Región I)
Dr. Fernando Gaviño Gaviño (Región I)
Dr. Fco. Javier Gómezpedroso Rea (Región I)
Dra. Adriana González del Ángel (Región I)
Dra. Patricia Grether González (Región I)
Dr. Pablo Gutiérrez Escoto (Región I)
Dr. Marcelino Hernández Valencia (Región I)
Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz (Región I)
Dr. Francisco Ibargüengoitia Ochoa (Región I)
Dr. Valentín Ibarra Chavarría (Región I)
Dr. Sebastián Iris de la Cruz (Región I)
Dr. Alberto Kably Ambe (Región I)
Dr. Jorge Kunhardt Rasch (Región I)
Dr. Roger Lara Ricalde (Región I)
Dra. María Teresa Leis Márquez (Región I)
Dra. Josefina Lira Plascencia (Región I)
Dr. Jesús Lozano de la Garza (Región IV)
Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz (Región I)
Dra. Dora Gilda Mayén Molina (Región I)
Dr. Reynaldo Milla Villeda (Región III)
Dr. José de Jesús Montoya Romero (Región III)
Dr. José Antonio Moreno Sánchez (Región I)
Dr. David Antonio Nava Muñoz (Región II)
Dr. Eduardo S Neri Ruz (Región I)
Dr. José Niz Ramos (Región I)
Dr. Arturo Novoa Vargas (Región I)
Dr. Norberto Plascencia Moncayo (Región VI)
Dr. Carlos Quesnel García-Benítez (Región I)
Dr. Segismundo Rodríguez Rodríguez (Región I)
Dr. José Antonio Ruiz Moreno (Región I)
Dr. Carlos Salazar López Ortíz (Región I)
Dr. Carlos Sánchez Basurto (Región I)
Dr. Álvaro Santibáñez Morales (Región I)
Dr. Luis Sentíes Cortina (Región I)
Dr. Claudio Serviere Zaragoza (Región I)
Dr. Luis Simón Pereira (Región I)
Dr. Ángel Emilio Suárez Rincón (Región V)
Dr. Gilberto Tena Alavez (Región I)
Dr. Rubén Tlapanco Barba (Región I)
Dr. Pedro Tonda Ribo (Región IV)
Dr. Emigdio Torres Farías (Región V)
Dr. Luis Carlos Uribe Ramírez (Región V)
Dra. Patricia Velázquez Castellanos (Región V)
Dr. Drusso Vera Gaspar (Región I)
Dr. Armando Vera Torres (Región V)
Dr. Manuel Villalobos Román (Región I)
Dr. Antonio Zaldívar Neal (Región I)

*Socios de la Asociación Mexicana de Editores de Revistas Biomédicas, A.C. (AMERBAC) y miembros de la World Association of Medical Editors (WAME).

ISSN-0300-9041 Volumen 80, núm. 9, septiembre 2012



Agrupaciones federadas

	Región
Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia	I
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tijuana	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mexicali	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ensenada	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Ciudad Obregón	II
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Mayo	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia de San Luis R.C. Sonora	II
Colegio Sudcaliforniano de Ginecología y Obstetricia	II
Colegio de Ginecobstetras de Guaymas	II
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Hermosillo	II
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte de Sonora	II
Colegio Sinaloense de Ginecología y Obstetricia	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chihuahua	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Juárez	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Durango	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Mazatlán	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Los Mochis	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Parral, Chihuahua	III
Sociedad Cuauhtemense de Ginecología	III
Colegio de Gineco-Obstetras Guasave-Guamuchil	III
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Delicias	III
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monterrey	IV
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de La Laguna	IV
Sociedad Potosina de Ginecología y Obstetricia	IV
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Tampico y Ciudad Madero	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monclova	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nuevo Laredo	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Reynosa	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Saltillo	IV
Asociación Victorense de Ginecología y Obstetricia	IV
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Piedras Negras	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Matamoros, Tamaulipas	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zacatecas	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Río Verde, S.L.P.	IV
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Cd. Valles, S.L.P. y Zona Huasteca	IV
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Matehuala	IV
Colegio de Médicos Gineco-Obstetras del Estado de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de León	V
Asociación Michoacana de Ginecología y Obstetricia	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Aguascalientes	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Celaya, Gto.	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Irapuato	V
Colegio Colimense de Ginecología y Obstetricia	V
Colegio de Especialistas en Ginecología y Obstetricia de la costa de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Nayarit	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Zamora	V
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Salamanca	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Sur de Jalisco	V
Colegio de Gineco-Obstetras de Uruapan	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de los Altos de Jalisco	V
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Acámbaro	V
Asociación de Ginecología y Obstetricia de la Piedad	V
Colegio de Ginecólogos y Obstetras del Estado de Puebla	VI
Colegio Veracruzano de Ginecología y Obstetricia	VI
Colegio Xalapeño de Ginecología y Obstetricia	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Córdoba y Orizaba	VI
Sociedad de Ginecología y Obstetricia del Edo. de Guerrero	VI
Colegio Mexiquense de Ginecología y Obstetricia	VI
Sociedad Hidalguense de Ginecología y Obstetricia	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Querétaro	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia del Sureste de Veracruz	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxpan, Ver.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Morelos	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tlaxcala	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Chilpancingo, Gro.	VI
Colegio Gineco-Obstétrico de Tehuacán	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Norte del Estado de Guerrero	VI
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Poza Rica, Ver.	VI
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Yucatán	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia del Estado de Tabasco	VII
Colegio Oaxaqueño de Ginecología y Obstetricia	VII
Asociación de Ginecología y Obstetricia de Tuxtla Gutiérrez	VII
Colegio de Obstetricia y Ginecología de Quintana Roo	VII
Asociación de Ginecología y Obstetricia de La Costa de Chiapas	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de Campeche	VII
Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Coatzacoalcos	VII
Colegio de Ginecología y Obstetricia de la Cuenca del Papaloapan	VII
Colegio de Ginecólogos y Obstetras de Ciudad del Carmen, Campeche	VII

FIGO ROME 2012

XX FIGO WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

Organised by

FIGO
INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS

7TH - 12TH OCTOBER 2012
NUOVA FIERA DI ROMA
ROME, ITALY

www.figo2012.org

OSSOPAN®

El **Único** Complejo **Oseínico** Mineral

Calcio, fósforo y oseína

Seguro y bien tolerado a largo plazo[10]

100% de prescripción

Mineraliza la masa ósea durante el embarazo[1,2]

Estimula la *Osteogénesis* y disminuye la *resorción ósea*[3,4,5,6,7]

Significativamente más efectivo **que** ***carbonato de calcio*** **en incrementar la densidad mineral ósea (DMO) (p<0.00001).**[8,9]

Pierre Fabre

N° de aviso: 103300203A2064

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Federación Mexicana de Colegios
de Obstetricia y Ginecología, A.C.

Fundada en 1960

Consejo Directivo 2011-2013

Dr. José de Jesús Montoya Romero
Presidente

Dr. Ernesto Castelazo Morales
Vicepresidente

Dr. Emilio Valerio Castro
Primer Secretario Propietario

Dr. Miguel Ángel Mancera Reséndiz
Segundo Secretario Propietario

Dr. Alfonso Murillo Uribe
Primer Secretario Suplente

Dra. Josefina Lira Plascencia
Segunda Secretaria Suplente

Dr. José Efraín Vázquez Martínez de Velasco
Tesorero

Dr. Jorge Tommasi Pedraza
Subtesorero

Directores Regionales
Periodo 2010-2012

Dr. Sebastián Iris de la Cruz
Región I
Dr. Henry Aristóteles Mateo Sánez
Región II
Dr. César E. Favela Heredia
Región III
Dr. Rodolfo Treviño Alanís
Región IV
Dr. Humberto Cano López
Región V
Dr. Chafi Alfredo Yarmuch Espinoza
Región VI

Dr. Jorge C. Méndez Trujeque
Región VII

Afiliada a:

FLASOG
Federación Latino
Americana de Sociedades
de Obstetricia y Ginecología
Fundada en 1952

FIGO
International Federation of
Gynecology and Obstetrics
Fundada en 1954

Indizada en: ARTEMISA, EMBASE CD/OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, EMBASE CD/PEDIATRICS, EXCERPTA MÉDICA, INDEX MEDICUS, ÍNDICE MÉDICO LATINOAMERICANO, LILACS, MEDLINE, SCIENCE CITATION INDEX, ULRICH, EBSCO.

ISSN-0300-9041 Volumen 80, núm. 9, septiembre 2012

MACROZIT® (Azitromicina) Tabletas y Suspensión FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACIONCada tableta contiene:Dihidrato de Azitromicina equivalente a 500 mg de Azitromicina base Excipiente cbp 1 tableta El polvo para suspensión oral de MACROZIT®, una vez reconstituido con el diluyente, produce una suspensión que contiene azitromicina equivalente a200 mg/5 mL. INDICACIONES TERAPEUTICAS MACROZIT está indicado en infecciones del aparato respiratorio inferior que incluyen bronquitis y neumonía; también en infecciones de piel y tejidos blandos. De igual manera, está indicado en infecciones del aparato respiratorio superior, tales como sinusitis faringoamigdalitis y otitis media causadas por microorganismos susceptibles. En infecciones de transmisión sexual, MACROZIT está indicado tanto en el hombre como en la mujer, en el tratamiento de infecciones no complicadas por Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae y Haemophilus ducreyi. Deberá excluirse la infección concomitante por Treponema pallidum. CONTRAINDICACIONES. El uso de este producto está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la azitromicina o a cualquiera antibiótico del grupo de los macrólidos PRECAUCIONES GENERALES Debido a que azitromicina se elimina principalmente por el hígado, se deberá tener precaución al administrarse a pacientes con disfunción hepática. De igual manera, se deberá administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. No se han reportado casos de arritmias ventriculares en pacientes tratados con azitromicina en estudios clínicos, sin embargo, dicha complicación se ha observado con otros macrólidos. Se han reportado casos de arritmia ventricular helicoidal e infarto agudo de miocardio ulterior con el uso de azitromicina en la fase post comercialización. Azitromicina puede enmascarar o retardar la aparición de los síntomas de gonorrea y sífilis, por lo que se recomienda realizar pruebas de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA Los estudios de reproducción animal han demostrado que la azitromicina atraviesa la placenta, pero no revelaron evidencia de daño al feto. No existen datos acerca de la secreción en la leche. No se ha establecido la seguridad para su uso durante el embarazo y la lactancia. Sólo deberá utilizarse en mujer embarazada o durante la lactancia cuando no existan alternativas adecuadas disponibles. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS. MACROZIT es bien tolerado, con una baja incidencia de efectos secundarios que en su mayoría fueron de leves a moderados, siendo los más frecuentes de origen gastrointestinal, observándose ocasionalmente diarrea y heces blandas, malestar abdominal (dolor/cólicos), náusea, vómito, flatulencia, melena e ictericia colestática. En algunos estudios clínicos en donde se utilizaron dosis elevadas de azitromicina durante un tiempo prolongado, se observó deterioro reversible de la audición en algunos pacientes, ocasionalmente elevación reversible de las transaminasas hepáticas (con una frecuencia similar a otros macrólidos y penicilinas), en raras ocasiones se han observado casos de ictericia colestática. En algunos reportes se han observado episodios transitorios de neutropenia leve, aunque no se ha establecido una relación causal con azitromicina y se han llegado a presentar reacciones alérgicas que incluyen erupción cutánea, fotosensibilidad, angioedema y anafilaxis. Se han observado arritmias, incluyendo casos de taquicardia ventricular, taquicardia ventricular helicoidal y dolor precordial.INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO Teofilina: No hay evidencia de interacción farmacocinética cuando se administran en forma conjunta azitromicina y teofilina a voluntarios sanos. Sin embargo la coadministración de macrólidos y teofilina eleva las concentraciones de ésta.Warfarina: En un estudio de interacción farmacocinética, la azitromicina no modificó el efecto anticoagulante de una dosis única de 15 mg de warfarina cuando se administró a voluntarios sanos; sin embargo, en la clínica la administración concomitante de azitromicina y warfarina ha incrementado el efecto anticoagulante de ésta, por lo que se debe vigilar el tiempo de protrombina. Carbamazepina: En un estudio de interacción farmacocinética en voluntarios sanos, no se observó efecto significativo en los niveles plasmáticos de carbamazepina o su metabolito activo en pacientes que recibían azitromicina en forma concomitante. Ergotamina: La posibilidad teórica de ergotismo contraindica el uso concomitante de azitromicina con los derivados de la ergotamina. Ciclosporina: En ausencia de datos concluyentes de estudios farmacocinéticos o clínicos relativos al potencial de interacción entre azitromicina y ciclosporina, debe tenerse precaución antes de la coadministración de estas drogas. Si es necesaria la coadministración, deberán vigilarse los niveles de ciclosporina y ajustarse la dosis de acuerdo a las necesidades. Digoxina: Se han reportado que algunos antibióticos macrólidos alteran el metabolismo microbiano de la digoxina en el intestino en ciertos pacientes. Se deben monitorizar los niveles de digoxina en caso de coadministración con azitromicina ante la posibilidad de concentraciones elevadas de digoxina. Antiácidos: No se ha observado ningún efecto sobre la biodisponibilidad como tal, aunque la Cmax de azitromicina se redujo hasta en un 30%.Cimetidina: En un estudio de farmacocinética que investigó los efectos de una dosis única de cimetidina, administrada 2 horas antes que la azitromicina, no se observó ninguna alteración en la farmacocinética de esta última.Metilprednisolona: En un estudio de farmacocinética llevado a cabo en voluntarios sanos, la azitromicina no tuvo efectos significativos en la farmacocinética de la metilprednisolona.Zidovudina: En un estudio preliminar de la tolerancia y farmacocinética de azitromicina en pacientes HIV positivos tratados con zidovudina, los pacientes recibieron 1g de azitromicina cada semana durante cinco semanas y no se encontró ningún efecto estadísticamente significativo en los parámetros farmacocinéticos de zidovudina y su metabolito glucurónido siendo la única diferencia estadísticamente significativa en la farmacocinética de azitromicina, la reducción de la Tmax cuando se compararon los niveles del primero y último días. Terfenadina: azitromicina no afectó la farmacocinética de terfenadina cuando se administró a la dosis recomendada de 60 mg cada 12 horas, la adición de azitromicina no produjo cambios significativos en la repolarización cardiaca (segmento QTc) cuando éste se midió en el estado de equilibrio de terfenadina. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD Hasta el momento no se han llevado a cabo estudios en animales a largo plazo para evaluar su potencial carcinogénico. En las pruebas de laboratorio de rutina (prueba de linfoma en el ratón, prueba clastogénica en linfocitos humanos y prueba clastogénica en médula ósea del ratón), la azitromicina no ha mostrado potencial mutagénico. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION Vía de administración: oral.Dosis en adultos (incluyendo ancianos): 1 tableta de 500 mg al día durante 3 días, para infecciones del aparato respiratorio. Para infecciones de transmisión sexual: 2 tabletas de 500 mg como dosis única. En pacientes con insuficiencia hepática se debe administrar la misma dosis que a los pacientes con función hepática normal.Dosis en niños: La dosis ponderal en niños es de 10 mg/Kg., al día, en una sola toma, durante 3 días. En bebés con peso de 5 a 15 Kg., la dosis de MACROZIT deberá ser medida con exactitud.En niños con peso de 15 a 25 Kg., la dosis es de 200 mg (5.0 mL) una vez al día, durante 3 días. En niños con peso de 26 a 35 Kg., la dosis es de 300 mg (7.5 mL) una vez al día, durante 3 días. En niños con peso de 36 a 45 Kg., la dosis es de 400 mg (10 mL) una vez al día, durante 3 días. En niños con peso de más de 45 Kg., se administra la misma dosis que en el adulto.SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL: MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTIDOTOS)No existen datos en relación con sobredosis, sin embargo están indicados el lavado gástrico y medidas generales de apoyo. PRESENTACIONCaja con 3 y 4 tabletas de 500 mg en envase de burbuja. Frasco con polvo para 15 mL y frasco con diluyente con 9.7 mL; frasco con polvo para 30 mL y frasco con diluyente con 19.4 mL, respectivamente para las concentraciones de 600 y 1,200 mg; y vaso o pipeta dosificadores.LEYENDAS DE PROTECCION No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.Hecho en México por:LABORATORIOS LIOMONT, S.A. DE C.V.Adolfo López Mateos 68, Col. Cuajimalpa 05000 México, D.F.Reg. Tabletas: 015M2001 SSA IVReg. Suspensión: 170M2002 SSA IV IPP. Núm. de entrada: 03310102308.® Marca registrada. No de Ingreso SSA: 103300203A3471

Bibliografía: 1) Hardman Joel G. Limbird Lee E. Molinoff Perry B.; Ruddon Raymond W. Goodman Gilman A.: Las Bases Farmacológicas de la Terapeútica. V. II McGraw-Hill p.1205-1208. 9 Edi.1996

MACROZIT® G

azitromicina

MACRO-EFECTO bactericida

- **Infecciones de transmisión sexual causadas por: (1)**
  - **Chlamydia trachomatis**
  - **Neisseria gonorrhoeae**
  - **Mycoplasma hominis**
    - **Uretritis**
    - **Cervicitis**
- **Amplia distribución y concentración en tejidos y secreciones (1)**

LABORATORIOS LIOMONT ISO 9001

LIOMONT®
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938

RADIANCE® y RADIANCE® 20 DENOMINACION GENERICA: DROSPIRENONA - ETINILESTRADIOL FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Forma Farmacéutica: Comprimidos Formula: Cada comprimido de color malva/rosa contiene: Drospirenona... 3 mg Etinilestradiol... 20 mcg Excipiente cbp...1 comprimido Formula: Cada comprimido de color amarillo contiene: Drospirenona..... 3 mg Etinilestradiol...30 mcg Excipiente cbp...1 comprimido Cada comprimido de color blanco contiene: Excipiente cbp...1 comprimido INDICACIONES TERAPEUTICAS: Radiance®: Anticonceptivo oral (AO) que contrarresta la acción mineral corticoide y androgénica, que resulta beneficiosa para mujeres que presentan retención de líquidos y para mujeres con acné y seborrea. Radiance® 20: Anticonceptivo CONTRAINDICACIONES: Su uso se encuentra contraindicado en las siguientes casos: Antecedentes de hipersensibilidad a la drospirenona, etinilestradiol u otros hormonas Trombosis (venosa o arterial) actual o antecedentes de la misma (por ejemplo, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular). Presencia o antecedentes de problemas de una trombosis (por ejemplo, ataque isquémico transitorio, angina de pecho). Diabetes mellitus con compromiso vascular. La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiple factores de riesgo de trombosis arterial o venosa. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normal. Tumores hepáticos actuales o antecedentes de los mismos (benignos o malignos). Neoplasias conocidas o sospechas de los mismos en los órganos genitales o de los mamas, si son influidos por los esteroides sexuales. Hemorragia vaginal sin diagnosticar. Embarazo conocido o sospecha del mismo. Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales Insuficiencia renal PRECAUCIONES GENERALES: Si se manifiestan los siguientes situaciones clínicas se debe discontinuar inmediatamente este medicamento: Alteraciones repentinas de la visión, auditivas o de la elocución u otras alteraciones de la percepción, Primeros signos de flebitis/trombo tromboembólicos. Al menos 4 semanas antes de una intervención quirúrgica programada o durante una inmovilización, por ej., después de un accidente o una operación. Aumento significativo de la presión sanguínea. Desarrollo de ictericia, hepatitis o prurito generalizado. Dolor epigástrico intenso o aumento de tamaño del hígado. Aumento de las crisis epilépticas. Embarazo o sospecha de embarazo. Antes de comenzar o tomar anticonceptivos orales combinados (AOC) debe realizarse una historia clínica completa, así como un examen médico general y ginecológico para detectar afecciones que requieran tratamiento, factores de riesgo y para poder descartar un posible embarazo. Se recomienda realizar un examen de control aproximadamente cada 6 meses o 1 año durante la administración de un anticonceptivo oral (AO); con el objeto de re-evaluar las contraindicaciones (por ej., un episodio isquémico transitorio) y los factores de riesgo (por ej., trombosis venosa y arterial en la anamnesis familiar), debido a que estas pueden aparecer temporariamente durante el tratamiento. La administración de los anticonceptivos hormonales involucra un aumento del riesgo de las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales, algunas veces graves, tales como: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular. Sin embargo, la incidencia de estas complicaciones es definitivamente menor durante la administración de un (AO) que durante el embarazo. Antes de comenzar a tomar anticonceptivos orales (AOs) es necesario considerar cuidadosamente: factores de riesgo y contraindicaciones relacionadas con las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales. Durante la evaluación de la relación riesgo-beneficio y de las complicaciones vasculares, debe considerarse que el riesgo de trombosis relacionado con una enfermedad existente puede ser reducido mediante el tratamiento adecuado de esta enfermedad y que, por otra parte, el embarazo involucra un riesgo de trombosis más alto que la administración de un (AO). El riesgo de las enfermedades tromboembólicas venosas y arteriales puede aumentar en caso de: Edad avanzada, Tabaquismo: El riesgo aumenta mucho más en caso de edad avanzada y tabaquismo importante, especialmente respecto a las complicaciones arteriales. Por lo tanto, las mujeres que toman (AOs) no deben fumar; particularmente si tienen más de 35 años de edad o si presentan simultáneamente otros factores de riesgo arterial. Anamnesis familiar positiva (enfermedad tromboembólica venosa o arterial de un pariente cercano): En caso de sospecha de predisposición hereditaria, es necesario consultar a un especialista antes de comenzar la terapia con un (AO). Sobrepeso, de acuerdo a la siguiente definición: Índice de masa corporal > 30, correspondiente al peso en kg dividido por el cuadrado de la talla en m (kg/m2). Alteraciones del metabolismo lipídico (dislipidemia). Hipertensión arterial, en particular, la hipertensión difícil de manejar. Valvulopatías. Fibrilación auricular. Inmovilización prolongada, intervenciones quirúrgicas importantes, intervenciones quirúrgicas de las piernas o accidentes graves. En tales casos, la administración del (AO) debe ser interrumpida (al menos 4 semanas antes de una intervención quirúrgica programada). La terapia se puede reanudar sólo 2 semanas después de la recuperación de la movilidad total. En presencia de los factores de riesgo correspondientes: está indicado un examen completo de los parámetros fisiológicos de la coagulación. En caso de que se manifiesten sangramientos vaginales anormales, persistentes o recurrentes: se debe excluir un eventual origen maligno a través de las medidas diagnósticas adecuadas. Los (AOs) pueden aumentar la posibilidad de hemorragia de los tejidos gingivales, hiperplasia gingival o estomatitis ulcerativa local (úlceras bucales). Se debe informar al médico lo siguiente: Si se dejan de producir dos períodos menstruales consecutivos: Si se están tomando (AOs) antes de someterse a exámenes de laboratorio, ya que estos pueden alterar algunos análisis de sangre. El consumo de tabaco durante la terapia anticonceptivas: aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves, especialmente en mujeres que toman en exceso o en aquellas que tienen más de 35 años de edad. Si sufren vómitos o diarreas, ya sea durante o poco tiempo después de tomar el (AO), puede disminuir la eficacia del anovulatorio. En este caso, se debe emplear un método adicional de anticoncepción de tipo no-hormonal durante el ciclo correspondiente. Se recomienda utilizar un método adicional de control de la natalidad por al menos los primeros 7 días durante el primer ciclo de administración de este medicamento. Algunos médicos recomiendan que este método adicional de prevención del embarazo sea utilizado durante las primeras 3 semanas del primer ciclo para asegurar una mejor protección. Adolescentes: Puede ser necesario un cuidadoso asesoramiento para aumentar el grado de cumplimiento de la terapia. Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en las siguientes situaciones clínicas: Antecedentes familiares de cáncer de mamas y enfermedad mamaria benigna: Aunque los estudios no han probado fehacientemente que el uso de (AOs) provoca un aumento del riesgo de desarrollar una enfermedad mamaria en este tipo de pacientes, se debe tener precaución y se deben realizar monitoreos más frecuentes para detectar potenciales problemas. Diabetes mellitus: El uso de (AOs) puede disminuir levemente la tolerancia a la glucosa, aumentar levemente la liberación de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o producir un efecto adverso leve sobre el perfil colesterol-lipoproteínas. En algunos casos, puede ser necesario un cambio en la dosis del agente hipoglucemiante o un aumento de la frecuencia de monitoreo de la glucosa plasmática o del perfil lípidico. Si los efectos metabólicos no pueden ser controlados, la terapia debe ser discontinuada. No se recomienda el uso de (AOs) en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y mayores de 35 años de edad o en cualquier paciente que tenga complicaciones de la diabetes, ya que aumenta el riesgo potencial de desarrollar una trombosis. Las pacientes menores de 35 años de edad que sufren diabetes mellitus tienen un riesgo mínimo de manifestar efectos adversos después de usar (AOs) y usualmente no necesitan un ajuste de su dosis de insulina.

Radiance® 20

Drospirenona / Etinilestradiol
3 mg / 20 mcg

Aprobado por la Comunidad Europea

El anticonceptivo para jóvenes de 20's

Radiance®

Drospirenona / Etinilestradiol
3 mg / 30 mcg

El anticonceptivo para mujeres de 30's

- Alta seguridad anticonceptiva [5]
- Efectividad del 99% [5]
- Disminuye el acné [2, 5, 9]
- Sin aumento de peso [2, 6, 9]

24 activos + 4 placebos

21 activos + 7 placebos

LIOMONT
ÉTICA FARMACÉUTICA DESDE 1936

El anticonceptivo para la mujer que quiere verse y sentirse Radiante

Macrodantina®

Nitrofurantoína

Triple acción bactericida

El antibiótico bactericida para la mujer

- El más **seguro** y de **primera elección** para el tratamiento de las **IVUs** no complicadas **incluso durante el embarazo*** [1-4]

- **Triple mecanismo de acción que disminuye** la posibilidad de que se presente **resistencia bacteriana** [2,5]

Posología[3,4]

	Cistitis y cistouretritis	Bacteriuria asintomática	Profilaxis en IVUs recurrentes
Hombres/ Mujeres	50-100 mg c/6 h, 7 días	100 mg c/6 h, 3 días	100 mg c/24 h
Embarazo	100 mg c/6 h, 10 días	100 mg c/6 h, 7 días	50-100 mg c/24 h o 3 veces/semana

50 AÑOS
CON BAJA RESISTENCIA BACTERIANA[5]

"Una presentación para cada tipo de paciente"

TRIPLE MECANISMO DE ACCIÓN

*Excepto en las semanas 38 a 42 de gestación o durante el trabajo de parto y el parto en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato.

REFERENCIAS: 1. McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. Mayo Clin Proc. 2011 Jun;86(6):480-8. **2.** Información para prescribir del producto Macrodantina. **3.** Arredondo-García JL, Soriano BD, Solórzano SF, Arbo SA, Coria JR. Etiología y tratamiento de infecciones de vías urinarias (UTIS) en niños. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 2006;XIX(76):100-6. **4.** Arredondo-García JL, editor. Consenso Mexicano en Infecciones de Vías Urinarias en Población con Mayor Riesgo. México 2007. **5.** Kashanian J, Hakimian P, Blute M, Jr., Wong J, Khanna H, Wise G, et al. Nitrofurantoin: the return of an old friend in the wake of growing resistance. BJU Int. 2008 Dec;102(11):1634-7.

Boehringer Ingelheim

No. de registro	Clave de IPP	No. SSA
70997 SSA 43142 SSA	FEAR-083300415D0011/RM 2008 083300414C0037	113300202C5544

MACRODANTINA*
Nitrofurantoína
Cápsulas

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:
Cada cápsula contiene:
Nitrofurantoína (en macrocristales)..... 50 y 100 mg
Excipiente cbp 1 cápsula

INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Macrodantina* está indicada para el tratamiento específico de infecciones agudas no complicadas del tracto urinario causadas por cepas sensibles de gérmenes patógenos Gram-positivos y Gram-negativos. Así como para los siguientes casos:

- Cistitis y cistouretritis no complicadas
- Tratamiento de la bacteriuria asintomática
- Tratamiento de infecciones no complicadas de vías urinarias.
- Tratamiento de infecciones de vías urinarias en mujeres embarazadas [1-7,10,11]
- Tratamiento de infecciones de vías urinarias asociadas a catéter vesical [8]
- Profilaxis antibiótica por presencia de anormalidades anatómicas y/o funcionales del tracto urinario [9]
- Profilaxis antibiótica para cirugía de prolapso pélvico y/o incontinencia urinaria [10]

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS: Macrodantina* Cápsulas es rápida y completamente absorbida a través del tracto gastrointestinal. La tasa de absorción es dependiente del tamaño de los cristales. La forma macrocristalina es absorbida y eliminada mas lentamente, así también, produce concentraciones séricas menores en comparación con la forma de microcristales. Tras su absorción, las concentraciones en la sangre y en los tejidos periféricos son bajas, debido a su rápida eliminación, no dando lugar a concentraciones antibacterianas. Es la rápida absorción y excreción por los riñones, lo que le confiere su gran valor terapéutico como bactericida. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede aumentar la biodisponibilidad de la nitrofurantoína en un 40% y prolongar la duración de concentraciones terapéuticas urinarias. La nitrofurantoína cruza la barrera placentaria y hematoencefálica, detectándose trazas en la leche materna. El grado de unión a las proteínas plasmáticas puede variar desde un 90-95%. Su vida media es de 20 minutos. Tras un régimen de 100mg cuatro veces al día durante 7 días, el promedio urinario de recuperación en 0-24h en el día 1 y día 7 fue de 37.9% y 35.0%. Macrodantina* Cápsulas se metaboliza en el hígado y en la mayoría de los tejidos corporales, en tanto que en promedio un 36% de la dosis es eliminada rápidamente por la orina sin haber sufrido modificaciones. En pacientes con función renal normal, tras una dosis de 10 mg, se obtienen concentraciones de 50 a 250 µg/mL en 30 minutos, manteniéndose por aproximadamente 4 a 5 horas. Como la nitrofurantoína es un ácido débil, la mayoría del fármaco es reabsorbido de los túbulos renales si la orina es ácida. Si la orina es alcalina, una pequeña porción del fármaco es reabsorbido y el resto es excretado por la orina. Como es altamente soluble en orina, le confiere un color café. Se estima un volumen de distribución de 0.7 litros por kilogramo de peso en los compartimentos extracelular e intracelular. Generalmente, no existen grandes concentraciones del fármaco en tejidos porque el fármaco es susceptible a degradación enzimática y es rápidamente excretado. Macrodantina* Cápsulas es un bactericida in vitro para la mayoría de los gérmenes patógenos Grampositivos y Gramnegativos de las vías urinarias. Microbiología: a dosis terapéuticas la nitrofurantoína en la orina tiene poder bactericida. El mecanismo de acción es diferente a todos los antimicrobianos existentes. La nitrofurantoína es reducida por las flavoproteínas bacterianas a componentes altamente reactivos los cuales inactivan o alteran a las proteínas ribosomales y a otras macromoléculas bacterianas. Como resultado de inactivar estos elementos, los procesos bioquímicos vitales de la síntesis de proteínas bacterianas, el metabolismo aeróbico, la síntesis de DNA y RNA y la síntesis de la pared bacteriana son inhibidos. Este mecanismo de acción puede explicar la falta de resistencia bacteriana a la nitrofurantoína, así como las múltiples mutaciones de las macromoléculas que son letales para la bacteria. El desarrollo de resistencia a la nitrofurantoína no ha sido un problema significativo desde su lanzamiento en 1953. No se ha observado resistencia cruzada con otros antibióticos y sulfonamidas y la resistencia por transferencia es, cuando mucho, un raro fenómeno. La mayoría de las especies de *Escherichia coli* son particularmente sensibles a la nitrofurantoína. Es efectiva contra los *Enterococci in vitro*, así como contra otras especies de Grampositivos incluyendo *Estafilococo*, *Estreptococo* y *Corinebacteria*. Los *Enterobacter* y *Klebsiella spp*. son menos sensibles y algunos pueden desarrollar resistencias. *Pseudomona aeuroginosa* es habitualmente resistente y la mayoría de las *Proteus spp*. son moderadamente resistentes. Los organismos con CMI menor de 32 µg/mL son sensibles, estas concentraciones son fácilmente obtenidas en orina, en tanto que las especies resistentes tiene CMI mayor de 128 µg/mL. La nitrofurantoína es generalmente bactericida en concentraciones poco mayores que la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI). Es más activo en orina ácida, y con un pH mayor de 8 se pierde la actividad antibacteriana. Es raro el desarrollo de resistencia durante el tratamiento con el medicamento, pero puede presentarse durante tratamiento prolongados.

CONTRAINDICACIONES: Macrodantina* Cápsulas, está contraindicada en niños menores de 12 años por la presentación farmacéutica en cápsulas de 50 y 100 mg (se recomienda la presentación farmacéutica en suspensión para niños mayores de 1 mes). Asimismo, en anuria, oliguria o deterioro acentuado de la función renal (depuración de creatinina por debajo de 60 mL por minuto o creatinina sérica significativamente elevada clínicamente. También, en aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a la nitrofurantoína.

PRECAUCIONES GENERALES: Macrodantina* Cápsulas debe administrarse con alimentos para favorecer su tolerancia y mejorar su absorción. Se debe instruir a los pacientes para que completen de manera total el tratamiento, ya que las dosis saltadas o un tratamiento incompleto pueden disminuir la efectividad del tratamiento inmediato e incrementar la posibilidad de desarrollar resistencia.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA Estudios en pacientes embarazadas no han mostrado que la nitrofurantoína incremente el riesgo de las anormalidades fetales si se administra durante el embarazo. [3,11] Sin embargo, Macrodantina* Cápsulas está contraindicada durante la lactancia de recién nacidos prematuros o durante el primer mes de individuos deficientes en G-6-PD por el resigo de anemia hemolítica. [2,5]

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Las reacciones más frecuente son náuseas, anorexia y vómito. Con menor frecuencia se pueden observar dolor abdominal y diarrea. Se han observado reacciones de hipersensibilidad pulmonar aguda, subaguda y crónica en pacientes tratados con Nitrofurantoína. En caso de que éstas ocurran, se debe suspender el fármaco y proporcionar las medidas apropiadas. Las reacciones agudas frecuentemente se manifiestan como fiebre, escalofríos, tos, dolor torácico, disnea y radiológicamente como un infiltrado pulmonar con imágenes de consolidación o derrame pleural y eosinofilia. En las reacciones subagudas es menos frecuente encontrar fiebre y eosinofilia. En estos casos, la recuperación es lenta con duración, en ocasiones, de varios meses. Los trastornos pulmonares crónicos de hipersensibilidad tienen mayor posibilidad de ocurrir en pacientes sometidos a tratamiento continuo con Nitrofurantoína durante seis meses o más. Las manifestaciones más frecuentes son la aparición insidiosa de malestar, disnea de esfuerzo, tos y deterioro de la función respiratoria. Con frecuencia, se observan radiológica e histopatológicamente datos de neumonitis intersticial difusa, fibrosis pulmonar o ambas. Existen reportes de anemia hemolítica por hipersensibilidad con la administración de nitrofurantoína. La hemólisis parece ser secundaria a una deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los eritrocitos de los pacientes afectados; anemia hemolítica, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, y anemia megaloblástica. Después de suspender el fármaco las cuentas de elementos figurados retornan a sus valores normales. Raras veces se han reportado casos de hepatitis, incluyendo hepatitis activa. El inicio de la hepatitis crónica es insidioso por lo cual se debe monitorizar periódicamente a los pacientes con tratamiento a largo plazo para investigar alteraciones del funcionamiento hepático. La administración de nitrofurantoína puede ocasionar la aparición de neuropatía periférica, la cual puede ser grave o irreversible, cefalea, mareo, nistagmo y somnolencia. Reacciones dermatológicas: Dermatitis exfoliativa y eritema multiforme (incluyendo síndrome de Stevens-Johnson), erupción maculopapular, eritematosa o eccematosa, prurito, urticaria o angioedema. Otras reacciones de hipersensibilidad: Reacción anafiláctica, crisis asmática en pacientes con antecedentes de asma, ictericia colestática, hepatitis, fiebre medicamentosa y artralgia. Reacciones misceláneas: Alopecia transitoria. Pueden ocurrir sobreinfecciones por microorganismos resistentes como *Pseudomonas*.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: Los antiácidos que contienen magnesio trisilicato administrados concomitantemente con Macrodantina* Cápsulas reducen su absorción. Los fármacos uricosúricos como el probenecid pueden inhibir la secreción tubular renal de la nitrofurantoína y, como resultado, su incremento en los niveles séricos puede incrementar su toxicidad y, sus niveles urinarios disminuidos, pueden afectar su eficacia.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO: La nitrofurantoína puede causar reacción falsa positiva o aumento de valores en la determinación de bilirrubinas, del nitrógeno ureico en sangre, nitrógeno no proteico, determinación de creatinina y creatinina, glucosa (técnica de Benedict), fosfatasa alcalina, colesterol, turbidez, al timol, TGO, TGP.

PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: La nitrofurantoína no fue carcinogénica cuando se administró a ratas Holtzman hembras por 44.5 semanas o a ratas Sprague-Dawley por 75 semanas. Se realizaron dos pruebas biológicas utilizando ratones suizos, en un ratón hembra se mostró actividad carcinogénica con una incidencia incrementada de adenomas tubulares, tumores benignos mixtos y tumores de células granulosas del ovario. En una rata macho se observó una incidencia incrementada de neoplasias de células tubulares del riñón, osteosarcomas de hueso y neoplasias de tejido subcutáneo. La administración de altas dosis de nitrofurantoína en ratas causó disminución transitoria espermatogénica reversible al descontinuar el fármaco. Dosis mayores de 10mg/kg/día en humanos masculinos sanos podrían producir una leve a moderada disminución en la cantidad de esperma. Se han realizado varios estudios de reproducción en conejos y ratas con nitrofurantoína a dosis mayores a 6 veces la dosis recomendada en humanos y se ha evidenciado que no ha habido deterioro en la fertilidad o daño al feto. En un estudio en ratones en el que se administró nitrofuratoína a dosis mayores a 25 veces la dosis recomendada en humanos, no se observaron malformaciones. No obstante, como los estudios de reproducción en animales no son siempre predictivos de la respuesta en humanos.

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral Macrodantina* Cápsulas se debe administrar junto con los alimentos para mejorar su absorción, y en ciertos pacientes incrementar su tolerancia. Adultos: 50 a 100 mg 4 veces al día, la dosis mínima se recomienda en aquellos pacientes con infecciones de vías urinarias no complicadas. Niños mayores de 12 años o con un peso mayor a 40 kg: 50 mg 4 veces al día. Niños mayores de 12 años con un peso menor a 40 kg: 5 a 7 mg/kg de peso en 24 horas, dividido en 4 tomas Macrodantina* Cápsulas está contraindicada en niños menores de 12 años por la presentación farmacéutica en cápsulas de 50 y 100mg, en estos casos, se recomienda la presentación farmacéutica en suspensión para niños mayores de 1 mes. El tratamiento debe administrarse durante un lapso de una semana y de ser posible, hasta tres días después de que se haya obtenido una muestra de orina estéril. Si el fármaco se va a utilizar por tiempo prolongado se debe reducir la dosis a una sola administración de 50 a 100 mg del fármaco por la noche. La dosis para el tratamiento prolongado en niños, debe ser de 1 mg/kg en 24 horas dividido en una o dos dosis.

- Tratamiento de Cistitis y Cistouretritis: Macrodantina 100 mg, cada 6 horas por 7 días vía oral. Solicitar urocultivo de control a las 3 o 4 semanas después de finalizado el tratamiento antimicrobiano.
- Bacteriuria asintomática: el diagnóstico es microbiológico, basado en el resultado de urocultivo. Macrodantina 100 mg. cada 6 horas por 3 días (Excepto en mujeres embarazadas)
- Tratamiento en mujeres embarazadas:

a) bacteriuria asintomática Macrodantina 100 mg. cada 6 horas por 7 días vía oral (en los 3 trimestres del embarazo)
b) cistouretritis: Macrodantina 100 mg. cada 6 horas por 10 días vía oral (en los 3 trimestres del embarazo)
c) Profilaxis de la infección de vías urinarias en el embarazo: Macrodantina 50 a 100 mg. al día ó 100 mg. tres veces a la semana, de manera permanente hasta la conclusión del embarazo.

- Tratamiento de infecciones de vías urinarias recurrentes

a) mujeres jóvenes con vida sexual activa: Macrodantina 100 mg. cada 24 horas vía oral
b) mujeres embarazadas administrar hasta la conclusión del mismo: Macrodantina 100 mg. cada 24 horas o tres veces a la semana vía oral.

- Cateterismo mayor a 24 horas en cirugía ginecológica: Macrodantina 100 mg. cada 6 horas por el tiempo de permanencia del catéter vía oral.
- Tratamiento de infecciones de vías urinarias asociadas a catéteres (más de 10 días de permanencia del catéter:

a) Mujeres: Macrodantina 100 mg. cada 6 horas 7 a 10 días vía oral (previo al retiro del catéter)
b) Hombres: Macrodantina 100 mg. cada 6 horas por 14 días vía oral (previo retiro del catéter)

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: Incidentes ocasiones de sobredosis aguda de nitrofurantoína resultan típicamente en vómito. Se recomienda la inducción de la emesis. No hay antídoto específico, pero se recomienda una ingesta alta de líquidos para promover su excreción urinaria.

PRESENTACIONES:
Caja con 40 cápsulas de 50 mg.
Caja con 40 cápsulas de 100 mg.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:
Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30° C y seco.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:
Literatura exclusiva para médicos
Dosis la que el médico señale.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
*Marca Registrada.

NOMBRE DEL LABORATORIO Y DIRECCIÓN:
Boehringer Ingelheim Promeco, S. A. de C. V.
Calle del Maíz No. 49
16090 México, D.F.
Reg. No.: 70997 SSA IV

CLAVE IPP: **FEAR-083300415D0011/RM 2008**

Boehringer Ingelheim

Ginecología y Obstetricia de México

Editorial

Esta edición de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO contiene la opinión de un grupo de expertos en diagnóstico y tratamiento de la anemia en la mujer embarazada. Se trata de un documento que refleja la experiencia clínica de los participantes y el esfuerzo del grupo en el análisis minucioso de la bibliografía de los últimos años referente al diagnóstico y tratamiento de la mujer embarazada con anemia. El propósito fundamental de dejar por escrito esa experiencia es proporcionar al médico de primer contacto (médico general, familiar, ginecoobstetra o especialista no hematólogo) una herramienta práctica basada en evidencia que facilite el diagnóstico y tratamiento oportunos de la mujer embarazada con anemia por deficiencia de hierro. Este documento propone la unificación de los criterios para agilizar el diagnóstico y racionalizar el uso de los procedimientos de diagnóstico y tratamiento para mejorar la calidad de vida y la funcionalidad de pacientes con esta enfermedad. El diagnóstico de anemia puede fácilmente establecerse valiéndose del análisis sanguíneo que incluye la determinación de ferritina sérica. La medición de hierro sérico no debe usarse como único marcador para establecer el diagnóstico; deben descartarse otras causas, además de las carenciales, que generen anemia en la paciente. Es importante proponer la toma de hierro complementario no sólo durante el embarazo sino también luego del nacimiento o enseguida de un aborto para reponer el hierro perdido.

Se estima que 15% de las parejas que viven en países industrializados son infértiles; es decir, tienen falla para concebir, en edad reproductiva, luego de 12 meses o más de coitos regulares sin anticoncepción. Durante la última década se ha incrementado la demanda de tratamientos de reproducción asistida porque se cree que ahora son más efectivos.

En esta edición de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO se incluye el Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida que tiene como propósito unificar el criterio terapéutico y el servicio a las pacientes y sentar el precedente para una Norma Oficial Mexicana al respecto y de ayuda para la legislación de estos procedimientos.

De este Consenso sobresale que la selección de pacientes para las técnicas de reproducción asistida es el primer paso de todo el proceso. Una correcta selección llevará al éxito, de la misma forma que una mala selección conducirá al fracaso. Para el caso de la ovodonación la recomendación más importante es que sólo se transfieran uno a dos embriones con el propósito de reducir las tasas de embarazo múltiple y mantener tasas elevadas de embarazo.

Hace 57 años se publicó en estas páginas de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO un artículo escrito por el doctor Eduardo Urzaiz Rodríguez a propósito del drama de las posiciones occípito-posteriores de vértice en donde señala que: "Antaño, si una cabeza en occípito-posterior no lograba encajarse después de muchas horas de inútil sufrimiento para la paciente, cuando la comadrona confesaba su incompetencia o la familia se convencía de ella y de la ineficiencia de rezos o imágenes milagrosas, se llamaba al médico. Si éste diagnosticaba con exactitud el caso y quería apegarse a las indicaciones de sus clásicos, completaba la dilatación del cuello por el método de Bonaire si era necesario, e intentaba la rotación manual de la cabeza con la esperanza de lograr su encajamiento en occípito-anterior y aplicar luego un fórceps alto. Esta rotación manual, que explicada en los libros parece muy fácil, no lo es tanto en el terreno de la práctica y recuerda bastante el acto de torcerle el pescuezo a un pollo, por más que se recomienda que un ayudante empuje exteriormente el hombro para que el cuerpo gire también."

ISSN-0300-9041 Volumen 80, núm. 9, septiembre 2012

LOS CINCO ARTÍCULOS MÁS CONSULTADOS DE AGOSTO SON:

1. **Cesárea Misgav Ladach modificada en un hospital de tercer nivel**
   Martínez-Ceccopieri DA, Barrios-Prieto E, Martínez Ríos D.
   Ginecol Obste Mex 2012;80(8):501-508.
2. **Manejo del síndrome climatérico**
   Hernández-Gutiérrez L.
   Ginecol Obste Mex 2012;80(8):548-553.
3. **Implicaciones clínicas del síndrome de Turner en la fertilidad y el embarazo**
   López-Muñoz E, Hernández-Zarco A, Hernández-Peñafiel A.
   Ginecol Obstet Mex 2012;80(8):521-527.
4. **Tratamiento conservador de la gestación ectópica cervical**
   Bretón P, Garcés M, Orós D, González de Agüero R, Romero MA, Fabre E.
   Ginecol Obstet Mex 2012;80(8):521-527.
5. **Manejo del Síndrome Climatérico**
   Hernández-Gutiérrez L.
   Ginecol Obstet Mex 2012;80(8):548-553.

NIVEL DE EVIDENCIA

Ginecología y Obstetricia de México utiliza los siguientes niveles de evidencia para clasificar los artículos, con base en la fuerza y complejidad de la metodología aplicada por los investigadores.

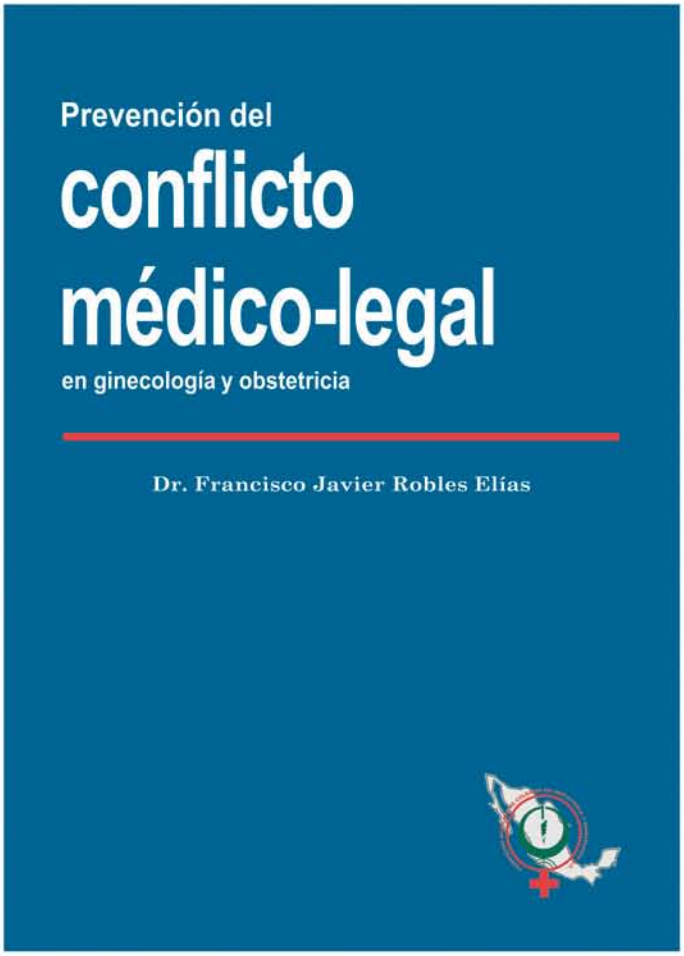
I. Estudios clínicos controlados y aleatorizados, con homogeneidad e intervalo de confianza estrecho o metanálisis
Protocolos de investigación con definición de mecanismos de control que operen antes y durante el desarrollo de la fase experimental con el objeto de salvaguardar la seguridad del sujeto de experimentación. La aleatorización reduce los sesgos que aparecen en los estudios de observación e implica asignar los sujetos de estudio a grupos similares y que los tratamientos que reciban puedan compararse objetivamente. El intervalo de confianza debe reducir al mínimo la imprecisión de las estimaciones puntuales.

II-1. Estudios clínicos controlados pero sin aleatorización
Ensayos que se inician con la formulación de una hipótesis que defina claramente la variable independiente (intervención) y la manipulación que el investigador hará de dicha variable. Se requiere definir las potenciales variables dependientes y los procedimientos de control y vigilancia de estas variables, incluidos los posibles efectos adversos. Definen el tiempo de duración del experimento, las potenciales fuentes de sesgo y las precisiones de carácter ético pertinentes. Puesto que carece de aleatorización la posibilidad de sesgo aumenta.

II-2. Estudios de cohorte o caso-control, preferentemente multicéntricos, o consensos
Implican seguir grupos de sujetos en el tiempo, con dos propósitos primarios: descriptivo, típicamente para describir la incidencia de ciertos sucesos en el tiempo; y analítico, para analizar asociaciones entre exposición y resultados. Estos estudios comparan un resultado en particular (como el cáncer cérvico-uterino) en grupos de pacientes con similitudes en muchos aspectos, pero que se diferencian por una cierta característica (por ejemplo, mujeres que fuman comparadas con las que no fuman); el seguimiento es a largo plazo con vigilancia cuidadosa de la influencia de factores de riesgo. Los estudios de caso-control comienzan con la identificación de pacientes con la enfermedad (u otro resultado) de interés, y un grupo apropiado de individuos sin la enfermedad (controles), los compara a ambos: los que tienen la enfermedad en estudio (casos) y un grupo muy similar de personas sin la enfermedad (controles).

II-3. Estudio de observaciones múltiples con o sin intervención; estudios sin control y grandes series de casos
Son el relato o comunicación de lo que se ha observado sin la aplicación de alguna metodología reconocida y sin algún tipo de control, como las observaciones de eficacia de algún fármaco, sin la correspondencia de comparación. Son la comunicación de un caso que, simplemente, se agrega a la lista de los ya reportados.

III. Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas o informes de comités de expertos
Son opiniones de expertos, sin valoración crítica explicable o, simplemente, basados en la fisiología. Los autores sólo reportan lo observado y lo interpretan a través de la óptica de su experiencia personal.



El médico ginecoobstetra y abogado Francisco Javier Robles Elías es el autor de este libro. Una obra dirigida a todos los médicos clínicos. Hoy en día, desafortunadamente, todos los que atendemos pacientes estamos en riesgo de ser demandados judicialmente, justificada o injustificadamente. Lo mejor, como siempre, es estar preparados y evitar todo aquello que nos acerque más a la posibilidad de un litigio.

El expediente clínico es un elemento decisivo en cualquier demanda. La información de éste ha dejado de ser útil solo al médico que lo va conformando, ahora es un "antecedente" que puede solicitar un juez y, dependiendo de la información contenida, de lo que ahí se asienta, el juzgador puede formular su juicio a favor o en contra del paciente que demanda.

Se trata de un libro de aprendizaje y consulta para saber qué debe hacerse y que debe evitarse. Al igual que en Medicina, siempre es mejor prevenir, que lamentar. Es un volumen de fácil lectura y búsqueda de problemas y situaciones concretas, ampliamente documentado y sustentado en la jurisprudencia mexicana.

Costo: $400.00

Si desea adquirir esta obra solicítela al teléfono 5678-2811 o al fax: 5679-6591 o al e-mail: libros@nietoeditores.com.mx.

La recibirá directamente en su domicilio por servicio de mensajería, sin costo extra. El pago puede efectuarlo con tarjeta de crédito:

MasterCard VISA

Depósito bancario: Enrique Nieto Ramírez
BBVA Bancomer **154573935**
Santander **60532720802**

Transferencia bancaria: Enrique Nieto Ramírez
BBVA Bancomer **012180001545739358**
Santander **014180605230344999**

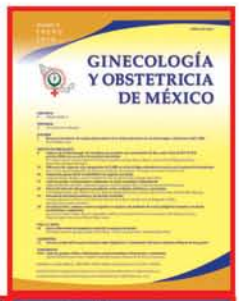
y en un lapso no mayor a siete días lo recibirá en su domicilio.

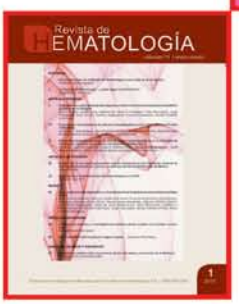
REMITIR COPIA DE LA FICHA DE DEPÓSITO POR FAX.

Los cheques deberán enviarse a nombre de Edición y Farmacia SA de CV.

Al servicio de la actualización médica

NIETO EDITORES





Editorial
Evangelina Andraca Alcalá
eandraca@nietoeditores.com.mx

Atención a clientes
Alejandra Nieto Sánchez
anieto@nietoeditores.com.mx
Nextel: 1088-4060

Ventas
Georgina González Tovar
ggonzalez@nietoeditores.com.mx
Celular: 04455-1825-0224

José Martí No. 55, Col. Escandón, CP 11800, México, DF
Teléfono: 5678-2811, fax: 5678-4947
www.nietoeditores.com.mx

Ginecol Obstet Mex 2012;80(9):563-580

Artículo original

Opinión de un grupo de expertos en diagnóstico y tratamiento de la anemia en la mujer embarazada

José de Jesús Montoya Romero,* Ernesto Castelazo Morales,** Emilio Valerio Castro,*** Gerardo Velázquez Cornejo,**** David Antonio Nava Muñoz,[1] Jaime Arturo Escárcega Preciado,[2] Javier Montoya Cossío,[3] Guadalupe Mireya Pichardo Villalón,[4] Aristeo Maldonado Aragón,[5] Héctor Rogelio Santana García,[6] Sergio Fajardo Dueñas,[7] César Germán Mondragón Galindo,[8] Teresa García Lee,[9] Ángel García,[10] Marcela Hernández de Morán,[11] Luis Eduardo Chávez Güitrón,[12] Carlos Jiménez Gutiérrez[13]

RESUMEN

Antecedentes: de acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud y de la UNICEF del año 2009, la deficiencia de hierro es la carencia nutrimental más extendida en el mundo. Esta deficiencia ocasiona un desequilibrio entre las necesidades y el suministro de hierro, que conduce a la anemia. Dos mil millones de personas padecen anemia en el mundo, la mitad de ellas por deficiencia de hierro. Los grupos más afectados son los niños y adolescentes, debido a sus mayores requerimientos determinados por el crecimiento y, en la mujer en edad fértil, por la pérdida de hierro debida a la menstruación o a las mayores necesidades de hierro durante el embarazo. Este aumento de las necesidades no es cubierto por la dieta habitual, porque tiene cantidades insuficientes o baja biodisponibilidad de hierro.
Objetivo: proporcionar al médico de primer contacto: médico general, familiar, ginecoobstetra o especialista no hematólogo, una herramienta práctica basada en evidencia que facilite el diagnóstico y tratamiento oportunos de la paciente con anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo. Además, unificar criterios para agilizar el diagnóstico y racionalizar el uso de los procedimientos de diagnóstico y tratamiento para mejorar la calidad de vida y la funcionalidad de pacientes con esta enfermedad.
Método: se empleó el método de consenso mediante la técnica grupal de panel de expertos. Se realizaron dos rondas para la estructuración de las preguntas clínicas. La primera fue para facilitar a los grupos de trabajo enfocarse en los temas clínicos y a la población de interés; la segunda fue para ayudar a realizar preguntas específicas apegándose a la estructura *Patient, Intervention, Compare and Outcome* (PICO). Las variables clínicas de estudio primarias y secundarias se definieron por los grupos de trabajo a partir de las preguntas clínicas previamente desarrolladas y durante el periodo de trabajo cara a cara, de acuerdo con la historia natural del padecimiento: factores de riesgo, clasificación diagnóstica, tratamiento (farmacológico y no farmacológico) y pronóstico. El nivel de evidencia y recomendación clínica se catalogó con base en la Clasificación de Nivel de Evidencia y Recomendación Clínica del Grupo de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford.
Resultados: en México, 20.6% de las mujeres embarazadas padecen anemia, sobre todo las de entre 15 y 16 años de edad, que tienen una prevalencia de 42.4 y 34.3%, respectivamente. Alrededor de la mitad de los casos se deben a deficiencia de hierro. Este tipo de anemia se asocia con mayor riesgo de parto pretérmino, peso bajo del recién nacido y mortalidad perinatal. La evaluación inicial de la embarazada con anemia debe incluir historia médica, examen físico y cuantificación de índices eritrocitarios, concentraciones séricas de hierro y ferritina. La medición de esta última tiene la sensibilidad y especificidad más altas para el diagnóstico de deficiencia de hierro. La complementación diaria de hierro oral, a dosis de 60 a 120 mg, puede corregir la mayor parte de las anemias leves a moderadas. El tratamiento más recomendado es con sales ferrosas (sulfato ferroso, complejo de hierro polimaltosado o fumarato ferroso). En caso de intolerancia al sulfato o fumarato ferroso, el hierro polimaltosado es mejor tolerado. El tratamiento debe administrarse hasta que los valores de hemoglobina sean mayores de 10.5 g y la ferritina se encuentra entre 300 y 360 µg/dL y vigilarse a lo largo de por lo menos un año. La administración parenteral es una opción para pacientes con intolerancia severa a la vía oral, aun cuando debe vigilarse la posibilidad de anafilaxia, que es menor cuando se utiliza sacarato férrico. La transfusión se reserva para pacientes con hemoglobina menor a 7 g/dL o con descompensación cardiorrespiratoria inminente.
Conclusiones: la deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional con mayor prevalencia en el mundo y sus consecuencias en el embarazo pueden ser altamente riesgosas para la madre y su hijo. El diagnóstico de anemia puede fácilmente establecerse valiéndose del análisis sanguíneo que incluye la determinación de ferritina sérica. La medición de hierro sérico no debe usarse como único marcador para establecer el diagnóstico. Es importante descartar otras causas, además de las carenciales, que generen anemia en la paciente. Es importante proponer la toma de hierro complementario no sólo en el periodo antenatal sino también posterior al nacimiento o enseguida de un aborto para satisfacer la necesidad del hierro perdido. En anemias severas (hemoglobina menor de 9.0 g/L) pueden requerirse dosis mayores de 120 mg de hierro por día. El tratamiento siempre deberá iniciarse por vía oral, y si ésta no es bien tolerada, se utilizará la parenteral.
Palabras clave: anemia, embarazo, anemia por deficiencia de hierro, diagnóstico de anemia, tratamiento de anemia.

ABSTRACT

Background: According to data from the World Health Organization and UNICEF from year 2009, iron deficiency is the most widespread nutritional deficiency worldwide. This deficiency causes an imbalance between needs and iron supply, which consequently results in anemia. Around the world, two million people suffer from anemia, half of which is due to iron deficiency. The most impacted groups are children and teenagers, due to their highest requirements derived from the growing process, and women in their reproductive age, due to their loss of iron derived from menstruating or to their highest iron needs during pregnancy. This increase in needs is not satisfied by the regular diet, since it includes an insufficient amount and/or low bioavailability of iron.

Purpose: To share with the medical community treating pregnant women the experience of an expert group so that they always bear in mind the repercussions caused by anemia during pregnancy, know more about the diagnostic possibilities and have a reference point for prescribing iron supplements.

Method: The consensus method was used through the expert panel group technique. Two rounds were taken for structuring the clinical questions. The first one was to facilitate working groups their focusing in the clinical topics and the population of interest; the second one was to aid in posing specific questions observing the *Patient, Intervention, Compare and Outcome* (PICO) structure. The primary and clinical secondary study variables were defined by the working groups from the previously developed questions and during the face-to-face working period, according to the natural history of the disease: risk factors, diagnostic classification, (either pharmacological or non pharmacological) treatment and prognosis. The level of evidence and clinical recommendation was classified based on the Evidence Classification Level and Clinical Recommendation of the Medicine Group based on Evidence from Oxford University.

Results: In Mexico, 20.6% of pregnant women suffer from anemia, especially those between 15 and 16 years old, who prevail in 42.4% and 34.3% percent, respectively. Almost half the cases are due to iron deficiency. This type of anemia is associated with a higher risk of pre-term delivery, of low birth weight and perinatal death. The first assessment of an anemic pregnant woman shall include the medical history, a physical examination and the quantification of the erythrocyte indices, serum concentrations of iron and ferritin. The measurement of this last one has the highest sensitivity and specificity for diagnosing iron deficiency. Daily oral iron supplementation, at a 60-to-120 mg dosage, may correct most of mild-to-moderate anemias. The most appropriate treatment is with iron salts (iron sulfate, polimaltose iron complex or iron fumarate). In case of intolerance to iron sulfate or fumarate, polimaltose iron is a better tolerated option. Treatment shall be administered until the hemoglobin values are > 10.5 g and ferritin is between 300 and 360 µg/dL, and such levels shall be observed for at least one year. Parenteral administration is an alternative for patients with a severe intolerance to oral administration; even when the possibility of anaphylaxis shall be considered it is lower when using ferrous sacarate. Transfusion is reserved for patients with hemoglobin lower than 7 g/dL or having an imminent cardio-respiratory decompensation.

Conclusions: Iron deficiency is the highest prevailing nutritional deficiency worldwide and its consequences during pregnancy may be highly risky for both the mother and her child. Anemia diagnosis may easily be achieved through a blood analysis including the serum ferritin determination. Serum iron measurement shall not be used as the only marker to set the diagnosis. It is important to rule out other causes, in addition to the deficiencies, which produce anemia in a patient. It is essential to suggest the administration of iron supplements not only during the antenatal period but also after birth o even after a miscarriage to fulfill the need for depleted iron. In severe anemias (hemoglobin being lower than 9.0 g/L), iron doses higher than 120 mg a day may be required. Treatment shall always begin orally, and if this is not well tolerated, parenteral administration shall be used.

Key words: anemia, pregnancy, iron deficiency anemia, anemia diagnosis, anemia treatment.

* Médico ginecoobstetra, presidente de la Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología, A.C. (FEMECOG).

** Médico ginecoobstetra, servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Ángeles Lomas, vicepresidente de la FEMECOG.

*** Médico ginecoobstetra, primer Secretario Propietario de la FEMECOG.

**** Coordinador clínico de la Clínica de Reproducción Asistida del Hospital Español "Hisparep", profesor titular del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción Humana UNAM/Hospital Español.

[1] Médico ginecoobstetra, jubilado del IMSS. Director de la Clínica de Fertilidad del Hospital Ángeles de Tijuana, BCN. Coordinador Científico de la Región II de la FEMECOG.

[2] Médico ginecoobstetra, presidente del Congreso de la Región III de la FEMECOG. Exdirector Regional Región VI de la FEMECOG

[3] Médico ginecoobstetra, coordinador científico de la Región VI de la FEMECOG.

[4] Médico ginecoobstetra, Coordinador Científico Región VII de la FEMECOG.

[5] Médico ginecoobstetra, Director Médico de la FEMECOG.

[6] Médico ginecoobstetra, Jefe de la División de Gineco-Obstetricia del Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca.

[7] Médico especialista en Hematología

[8] Médica especialista en Hematología, jefa del Laboratorio del Banco de sangre del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Maestra es Ciencias por la UNAM.

[9] Médico especialista en Hematología.

[10] Médico especialista en Nutrición.

[11] Médico especialista en Hematología.Profesor Titular del Seminario de Atención Basada en la Evidencia. Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud. Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia: Dr. Héctor Rogelio Santana García. Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología. Calle Nueva York 38 colonia Nápoles. México 03810, DF.

www.nietoeditores.com.mx

De acuerdo con datos de 2008 de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[1,2] y la entonces *United Nations International Children's Emergency Fund*, actualmente *United Nations Children's Fund* (UNICEF) del año 2008, la deficiencia de hierro es la carencia de nutrientes con mayor prevalencia en el mundo.[1,2] Esta deficiencia se origina por un desequilibro entre las necesidades y el aporte de hierro, y es lo que da lugar a la anemia. Se estima que en el mundo dos mil millones de personas padecen anemia, la mitad de ellas por deficiencia de hierro.[2] Los grupos más afectados son los niños, los adolescentes (debido a los mayores requerimientos del crecimiento) y las mujeres en edad fértil, por la pérdida de hierro debida a las menstruaciones o a la mayor demanda de hierro durante el embarazo. No siempre la dieta habitual satisface los requerimientos diarios de hierro porque contiene cantidades insuficientes o tiene baja biodisponibilidad de este elemento.

En un estudio se reporta que los mexicoamericanos son dos a tres veces más susceptibles a padecer deficiencia de hierro que los blancos no hispanos.[3] En la Tercera Encuesta de Nutrición y Salud, realizada en Estados Unidos de 1988 a 1994, se identificó que la prevalencia de deficiencia de hierro en mujeres de entre 12 y 49 años de edad fue de 19% para mexicoamericanas, 10% para blancas no hispanas y 15% entre mujeres negras no hispanas.[3] La diferencia entre mujeres mexicoamericanas y blancas no hispanas puede explicarse por el menor nivel socioeconómico y la baja ingestión de hierro.

Los estudios de biodisponibilidad reportan que el hierro heme, proveniente de los alimentos animales, se absorbe mejor que el hierro no heme de los vegetales.[3] La absorción de hierro se ve favorecida por la ingestión concomitante de vitamina C o inhibida por fitatos o taninos.

En México se han efectuado dos Encuestas Nacionales de Nutrición (ENN 1988 y ENN 1999)[4,5] en las que se identificó la magnitud de la prevalencia de la anemia por grupos de edad y área geográfica. En 2006 se levantó la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006),[6] que en un apartado consideró analizar la prevalencia de anemia. En esa encuesta se identificó una disminución general de la anemia entre 1999 y 2006, sobre todo en niños y mujeres. La prevalencia se clasificó según las categorías propuestas por la OMS (2001) y el valor de hemoglobina se ajustó con respecto a la altura sobre el nivel del mar. En la Encuesta Nacional de Nutrición de 1999 se reportó anemia en 20% de las mujeres no embarazadas y en 26% de las embarazadas,[5] en comparación con 15.5% de las mujeres no embarazadas y 20.6% de las embarazadas en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.[6]

En México deben desarrollarse, unificar y difundir lineamientos que propicien esquemas de diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro que hagan posible realizar investigación clínica coherente, planificar los recursos de manera óptima y cumplir con el propósito más importante: reducir la morbilidad y la discapacidad y mejorar la calidad de vida del paciente. La repercusión social que genera la anemia se refleja en la calidad de vida del paciente individual y el costo económico directo (profesionales de la salud, estudios de laboratorio y gabinete, medicamentos, hospitalizaciones), e indirecto (pérdida de productividad e incapacidad).

Estas opiniones de un grupo de expertos mexicanos integraron la mayor parte de la información disponible acerca del tema, respondieron una serie de preguntas y lograron elaborar un documento planeado como herramienta consistente y eficiente de apoyo para la práctica médica con los siguientes objetivos:

- Proporcionar al médico de primer contacto: médico general, familiar, ginecoobstetra o especialista no hematólogo, una herramienta práctica basada en evidencia que facilite el diagnóstico y tratamiento oportunos de la paciente con anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo.
- Unificar criterios para agilizar el diagnóstico y racionalizar el uso de los procedimientos de diagnóstico y tratamiento, para mejorar la calidad de vida y la funcionalidad de pacientes con esta enfermedad.

Para ello se organizó un proceso de trabajo coordinado en el que participó un grupo de profesionales de la salud con experiencia en los mecanismos biológicos de la anemia, nutrición de la madre y el hijo, en bibliotecnología y en el diseño, estructura y metodología de guías de práctica clínica.

METODOLOGÍA

Se empleó el método de Consenso mediante la técnica grupal de panel de expertos y el proceso de trabajo comprendió dos fases de desarrollo:

Primera fase

a) Selección de los profesionales de la salud: participaron 10 ginecoobstetras previamente asignados a seis grupos de trabajo. Los criterios de identificación y selección fueron:

- Especialización clínica en Ginecoobstetricia.
- Experiencia mínima de cinco años de trabajo en una unidad de atención clínica (pública o privada) de la anemia en mujeres embarazadas.
- Certificación vigente por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia.
- Asistencia a dos Congresos Nacionales o Internacionales anuales relacionados con la anemia en mujeres embarazadas.
- Conocimiento básico del diseño y estructura de consensos y guías de práctica clínica.

b) Elaboración de las preguntas clínicas

Esta fase comprendió el proceso previo al consenso, en el que se estableció comunicación por correo electrónico y vía telefónica con cada uno de los especialistas clínicos y coordinadores de los grupos de trabajo. En esta fase, el grupo coordinador y los grupos de trabajo formularon preguntas clínicas relacionadas con "la anemia durante el embarazo".

Se realizaron dos rondas para la estructuración de las preguntas clínicas. En la primera, los grupos de trabajo se centraron en los temas clínicos y la población de interés; en la segunda, se formularon preguntas específicas de acuerdo con la estructura *Patient, Intervention, Compare and Outcome* (PICO):

- ¿Quiénes son los pacientes?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo o etiológicos?
- ¿Cuáles son las clasificaciones y pruebas diagnósticas?
- ¿Cuáles son las intervenciones (farmacológicas y no farmacológicas)?
- ¿Cuáles son los pronósticos?
- ¿Cuál es el grupo control?
- ¿Cuáles son los resultados?

Cada grupo, en función de la frecuencia y distribución de los signos, síntomas y procedimientos clínicos observados en sus instituciones de procedencia, ordenó y seleccionó las preguntas a responder. Todas las preguntas clínicas se discutieron, analizaron y, en su caso, modificaron en función de los acuerdos establecidos en sesión plenaria. Las preguntas clínicas a contestar cubrieron el índice temático.

c) Búsqueda de bibliografía científica. Se decidió basarse en guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas Cochrane y no Cochrane. Se revisó la sección de referencias bibliográficas de los documentos identificados y seleccionados para señalar otros documentos. Para los factores de riesgo en mujeres embarazadas, exclusivamente se incluyeron datos de estudios epidemiológicos conducidos por uno de los especialistas clínicos en el ámbito de esa población, que fue la del estudio de referencia, sin importar si el hospital de atención era público o privado, ni la escolaridad y nivel socioeconómico de las mujeres.

Las variables clínicas de estudio primarias y secundarias las definieron los grupos de trabajo a partir de las preguntas clínicas y durante el periodo de trabajo cara a cara, de acuerdo con la historia natural del padecimiento: factores de riesgo, clasificación diagnóstica, tratamiento (farmacológico y no farmacológico) y pronóstico.

La búsqueda e identificación de la bibliografía se realizó en las siguientes bases de datos entre febrero y marzo de 2012:

- Revisiones sistemáticas
  - Biblioteca Cochrane, BIREME, OPS, OMS
  - Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud, OPS, OMS (EvipeNet)
- Publicaciones de resultados de investigación primaria
  - PubMed
  - Base de datos Artemisa
  - LILACS
- Guías de práctica clínica
  - *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),*
  - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),*
  - *National Guideline Clearinghouse (NGC),*
  - Guías de Salud de España
  - Guías de Práctica Clínica elaboradas en México (CENETEC-Secretaría de Salud)

No hubo límite de tiempo o de idioma en la búsqueda. Los descriptores en Ciencias de la Salud (DECS o MESH) fueron:

Los algoritmos de búsqueda elaborados fueron: anemia, embarazo, anemia por deficiencia de hierro, diagnóstico de anemia, tratamiento de anemia:

i. "anemia"[MeSH Terms] AND "iron deficiency"[MeSH Terms] AND (systematic[sb] OR Practice Guideline[ptyp]) AND (systematic[sb] OR Practice Guideline[ptyp])
ii. "anemia"[MeSH Terms] AND "pregnancy"[MeSH Terms] AND (systematic[sb] OR Practice Guideline[ptyp]) AND (systematic[sb] OR Practice Guideline[ptyp])
iii. ("anemia") AND "pregnancy" AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb])
iv. ("anemia") AND "diagnosis" AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb])
v. ("anemia") AND "treatment" AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR systematic[sb])

Segunda fase

Consistió en una reunión presencial de dos días para el grupo de trabajo. Se realizó un seminario donde se expusieron, analizaron y discutieron los siguientes temas:

- Diseño, estructura y metodología a seguir.
- Mecanismos biológicos de la anemia y la nutrición en el embarazo.
- Diagnóstico de la anemia durante el embarazo y el tratamiento de la misma de acuerdo con la fase en que se establece el diagnóstico.

A cada uno de los grupos de trabajo se les entregó un disco compacto con la bibliografía previamente ordenada por diseño de estudio y seleccionada con base en las preguntas clínicas. Cada uno de los grupos hizo la síntesis de la información de la bibliografía seleccionada de acuerdo con las preguntas clínicas.

El nivel de evidencia y el grado de recomendación clínica se catalogaron según la Clasificación de Nivel de Evidencia y Recomendación Clínica del Grupo de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford.[7]

Durante el trabajo presencial, los coordinadores de las mesas y un especialista en Epidemiología ayudaron en la selección de la bibliografía, extracción de la información y resolución de dudas. Las conclusiones de cada grupo las compiló un médico con experiencia en el desarrollo de consensos y guías de práctica clínica. La información se resumió y presentó al pleno del grupo de expertos para retroalimentación y homologación del contenido a través de subgrupos.

Esta reunión condujo a la unanimidad de criterios del contenido científico de diagnóstico y tratamiento. Toda la información emanada del grupo de expertos la compiló un redactor médico. Posteriormente, se elaboró el primer manuscrito que se envío al coordinador del grupo de expertos y éste, a su vez, lo remitió a cada uno de los miembros para revisión y comentarios.

Los miembros del comité editorial fungieron como editores para facilitar y responder al proceso de revisión. El coordinador dio respuesta a los comentarios del editor y de los revisores modificando los manuscritos según lo solicitado y proporcionando respuesta por escrito acerca de las preocupaciones de los revisores. En algunos casos, los manuscritos se revisaron y modificaron hasta en tres ocasiones antes de la aceptación final. Por último, se completó el manuscrito final y todos los miembros firmaron su aprobación antes de llevarlo a la consideración de los editores de la revista GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO.

1. DEFINICIÓN

La OMS define anemia por deficiencia de hierro como la anemia causada por la reducción de las reservas de hierro con signos y síntomas debidos a la disminución del suministro de este elemento a los tejidos. Ha fijado para las mujeres embarazadas los valores de 11 g/dL de hemoglobina (Hb) y 33% de hematócrito (Hct) como indicadores mínimos de anemia.[8]

La definición de anemia de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) contempla valores de hemoglobina o hematócrito menores de percentil 50 de la distribución en una población de referencia de mujeres sanas embarazadas. La clasificación derivada para mujeres con anemia en el embarazo se muestra en el Cuadro 1.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La anemia es un padecimiento asociado con un valor menor de percentil 50 de hemoglobina y hematócrito observado en una población sana durante el embarazo.

Cuadro 1. Valores de hemoglobina y hematócrito por trimestre de embarazo que se consideran para determinar anemia (Nivel III)[9]

Trimestre	*Hemoglobina (g/dL)*	*Hematócrito (%)*
I	11	33
II	10.5	32
III	11	33

*Guías de Manejo Clínico ACOG Número 95, Julio 2008 (Nivel III).[9].

La forma más común es la anemia ferropénica, es decir, cuando el cuerpo carece del hierro suficiente para mantener los glóbulos rojos funcionando correctamente.[2] La evidencia actual sugiere que la anemia grave es una causa directa de mortalidad y morbilidad maternas debido a la poca capacidad para resistir los efectos adversos de la pérdida excesiva de sangre durante el parto, al riesgo de infección o a la fatiga derivada de la maternidad.[10] La anemia se asocia con aumento en la prevalencia de infecciones, depresión, fatiga y baja productividad laboral y evolución desfavorable del embarazo.[11] Según la OMS, a escala mundial hasta 42% de las mujeres embarazadas tienen anemia.[2]

Alrededor de la mitad de los casos de anemia se deben a deficiencia de hierro. Las estimaciones de prevalencia varían ampliamente dependiendo del lugar de residencia. Se estima que entre 200,000 y 500,000 mujeres embarazadas en el África subsahariana padecen anemia grave como consecuencia de la malaria.[11] Hasta 90% de las mujeres anémicas residen en Asia o África.[2]

En México, 20.6% de las mujeres embarazadas y 15.5% de las no embarazadas padecen anemia. Las mujeres embarazadas de 15 y 16 años de edad tienen una prevalencia de 42.4 y 34.3%, respectivamente. Las mujeres no embarazadas tienen tendencia al aumento en la prevalencia de anemia conforme se incrementa la edad. Cuando se compara la Encuesta Nacional de Nurición 1999 con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, se observa una reducción en la prevalencia de anemia de 5.6% en mujeres embarazadas y 4.5% en mujeres no embarazadas.[5,6]

3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Prevalencia, etiología y factores de riesgo de anemia en mujeres embarazadas. Los Centros de Prevención y Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) definen a la anemia como el valor menor de percentil 50 de hemoglobina y hematócrito de una población sana durante el embarazo.

La anemia es un problema de salud pública en países desarrollados y subdesarrollados con consecuencias graves en la salud y el desarrollo social y económico. Puede ocurrir en todas las etapas de la vida, pero tiene mayor prevalencia en mujeres embarazadas y en niños pequeños. De acuerdo con la base global de datos sobre anemia que publicó la OMS en el 2008, la frecuencia de esta afección en México, según el sexo y grupos etarios, fue la que se muestra en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Prevalencia de anemia en mujeres por grupos de edad en México (adaptada de OMS 2008)[2]

Grupos de edad	*%*
de 12 a 14 años	8.2-14.4
de 15 a 44 años	15.6
Embarazadas	20.6

La prevalencia de anemia en mujeres negras no hispánicas (35.38 por 1,000 mujeres) fue dos veces más alta que en las mujeres blancas no hispánicas (18.02 por 1,000 mujeres). Las madres adolescentes tuvieron la mayor prevalencia de anemia en el embarazo en todas las razas. Los datos específicos de prevalencia para anemia por deficiencia de hierro en el embarazo son limitados. Un reporte reciente estima que por una ingestión baja, en particular entre las minorías, la tasa de anemia por deficiencia de hierro es de 1.8% en el primer trimestre, 8.2% en el segundo trimestre y 27.4% en el tercer trimestre.

En el año 2002 se consideró a la anemia por deficiencia de hierro uno de los mayores factores contribuyentes de la carga global de la enfermedad. Por lo general se asume que 50% de los casos de anemia se deben a deficiencia de hierro, pero la proporción puede variar según los grupos de población y las condiciones locales.

En mujeres en edad reproductiva, de todas las razas, los factores de riesgo para anemia por deficiencia de hierro incluyen: dieta pobre en alimentos ricos en hierro (carne, pavo, cereales enriquecidos, frijoles, lentejas y mariscos), dieta pobre en alimentos que ayudan a la absorción del hierro (jugo de naranja, uvas, fresas, brócoli y pimientos), dieta rica en alimentos que disminuyen la absorción de hierro (productos de soya, espinacas, café y té), enfermedades gastrointestinales que afectan la absorción, menstruación

con duración mayor a siete días o pérdida mayor a 80 mL; proiomenorrea (periodos menores de 21 días), periodos intergenésicos cortos y pérdidas sanguíneas mayores en el parto, sin complicaciones.

Repercusiones de la anemia en el embarazo

La anemia por deficiencia de hierro se asocia con mayor riesgo de peso bajo del recién nacido, parto pretérmino y mortalidad perinatal. Es posible que se asocie con depresión posparto y con resultados más bajos en las pruebas de estimulación mental y psicomotriz en los recién nacidos.

En el embarazo hay cambios fisiológicos que pueden complicar el diagnóstico de los trastornos hematológicos. Durante el embarazo se requiere más hierro porque el volumen sanguíneo se expande hasta 50% (1,000 mL) y el total de la masa eritrocitaria alrededor de 25% (300 mL) en el embarazo único (Nivel III).[9]

La mayor expansión del plasma se refleja en la disminución de las concentraciones de hemoglobina y hematócrito. La cantidad total de hierro corporal está determinada por la ingestión, pérdida y almacenamiento. En mujeres se calculan 2.3 g del hierro corporal. El almacenamiento de hierro adicional durante el embarazo (un gramo aproximadamente) apoya el aumento de la masa eritrocítica y previene la pérdida sanguínea asociada con el parto.

Cuando hay la cantidad adecuada para las necesidades de la mujer, 70% se considera hierro funcional y el remanente hierro almacenado. Más de 80% del hierro fuincional se encuentra en la masa eritrocitaria como hemoglobina y el remanente en mioglobina y en enzimas respiratorias.

Clasificación de la anemia (Nivel III).[9]

Adquirida

- Deficiencia (hierro, vitamina B_{12}, folatos)
- Hemorragia
- Enfermedad crónica
- Anemia hemolítica adquirida
- Anemia aplásica
- Anorexia
- Bulimia

Heredada

- Talasemia
- Anemia de células falciformes
- Hemoglobinopatías
- Anemias hemolíticas hereditarias

Anemia por deficiencia de hierro

La anemia por deficiencia de hierro se define por valores anormales de los resultados de laboratorio, aumento de las concentraciones de hemoglobina mayores de 1 g/dL después de tratamiento con hierro o ausencia de hierro almacenado en la médula ósea. El espectro de la deficiencia de hierro varía desde la pérdida hasta la eritropoyesis deficiente, cuando el transporte, almacenamiento y el hierro funcional son bajos.[12]

La medición de las concentraciones séricas de hemoglobina y hematócrito es la prueba primaria para identificar anemia, pero no es específica para la identificación de la deficiencia de hierro. Los resultados de las pruebas de laboratorio, característicos de la anemia por deficiencia de hierro, son: anemia microcítica hipocrómica, almacenamiento deficiente de hierro, concentraciones plasmáticas bajas de hierro, capacidad elevada de fijación de hierro, concentraciones de ferritina bajas y elevadas de protoporfirina eritrocitaria libre.

La medición de la concentración de ferritina tiene la más alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de deficiencia de hierro en pacientes anémicas. Las concentraciones menores de 10 a 15 µg/L confirman la anemia por deficiencia de hierro.

Se requiere que el tratamiento mantenga las reservas de hierro y pueda beneficiar al neonato. La ingestión diaria de hierro recomendada durante el embarazo es de 27 mg.[12,13]

4. CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA

La clasificación de la anemia en el embarazo, de acuerdo con su duración, grado de afección, morfología y función se muestra en el Cuadro 3.

Clasificación de la anemia en el embarazo de acuerdo con su mecanismo de acción:

- Disminución de la producción de eritrocitos:
- Deficiencia de hierro
- Asociada con deficiencia de vitamina B_{12}
- Deficiencia de ácido fólico
- Asociada con trastornos de la médula ósea

Cuadro 3. Clasificación de la anemia en el embarazo por duración, grado de afección, morfología y función[14]

1. Cronológica	Aguda <6 semanas Crónica >6 semanas			
2. Grado de afección	Leve		10 a 11.9 g/dL	
	Moderada		8 a 9.9 g/dL	
	Severa		<8 g/dL	
3. Morfológica	Volumen eritrocitario	Anemia microcítica	Anemia macrocítica	Anemia normo-normo
	CMHC* 33 a 37%	Disminuida	Normal	Normal
	VCM** 80 a 100 fL	Disminuido	Aumentado	Normal
	Causa	90% Deficiencia de hierro	90% deficiencia Deficiencia de vitamina B_{12} o ácido fólico	1) Hemorragia aguda 2) Daño medular
4. Funcional	Reticulocitos corregidos normales		0.5 a 1.5%	
	Arregenerativa reticulocitos corregidos		< 0.5%	
	Regenerativa reticulocitos corregidos		2 o >2	
5. Etiológica				

CMHC*: Concentración media de hemoglobina corpuscular; VCM**: volumen corpuscular medio

- Asociada con supresión de la médula ósea
- Asociada con concentraciones bajas de eritropoyetina
- Asociada con hipotiroidismo

Aumento en la destrucción de glóbulos rojos

- Anemia hemolítica hereditaria
  - Anemia de células falciformes
  - Talasemia
  - Esferocitosis hereditarias
- Anemia hemolítica adquirida
  - Anemia autoinmunitaria hemolítica
  - Anemia hemolítica asociada con púrpura trombótica trombocitopénica
  - Anemia hemolítica asociada con síndrome urémico hemolítico
  - Anemia hemolítica asociada con paludismo
- Anemia hemorrágica

5. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Momento del embarazo en que debe indicarse la evaluación para anemia por deficiencia de hierro. Los requerimientos de hierro se incrementan notablemente durante el embarazo. La dieta típica proporciona 15 mg de hierro elemental por día. Por ello, durante el embarazo se recomienda el complemento dietético diario de hierro ferroso de 27 mg.[9] A todas las mujeres embarazadas deben hacerse cada trimestre pruebas para anemia.

Cuantificación de hemoglobina como biomarcador del estado del hierro en el organismo. Aun cuando la cuantificación de las concentraciones séricas de hemoglobina o hematócrito es la prueba primaria de evaluación para identificar anemia, no es específica para identificar la deficiencia de hierro. Los índices normales de hierro se enlistan en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Índices normales de hierro en el embarazo[9]

Prueba	*Valor normal*
Concentración de hierro en plasma	40 a 175 µg/dL
Capacidad de fijación de hierro en plasma total	216 a 400 µg/dL
Saturación de transferrina	16 a 60%
Concentración de ferritina sérica	>0 µg/dL
Concentración de protoporfirina eritrocitaria libre	<3 µg/dL

Biomarcadores más útiles para valorar los depósitos de hierro en mujeres embarazadas. La evaluación inicial de mujeres embarazadas con anemia debe incluir historia médica, examen físico y cuantificación completa de índices eritrocitarios, concentración sérica de hierro y de ferritina. El análisis de un frotis periférico ayuda al diagnóstico de enfermedad hemolítica o por parásitos. En ciertos grupos étnicos está indicado realizar electroforesis de hemoglobina.

La medición de la concentración de ferritina tiene la sensibilidad y especificidad más altas para el diagnóstico de deficiencia de hierro en pacientes anémicos. Concentraciones de menos de 10 µg/L confirman anemia por deficiencia de hierro (Cuadros 5 y 6). De acuerdo con la enfermedad sospechada, se puede solicitar perfil funcional hepático. El algoritmo diagnóstico de la anemia en el embarazo puede verse en la Figura 1.

Cuadro 5. Pruebas bioquímicas para el diagnóstico de anemia[9]

Prueba	*Resultados que indican anemia por deficiencia de hierro*
Concentración de hierro	Disminuido
Capacidad de fijación de hierro total	Aumentada
Concentración de ferritina	Disminuido
Hierro/capacidad de fijación de hierro total	< 18 %

Fuente: Guías de Manejo Clínico ACOG, (Nivel III)[9]. BMJ.[15] British Columbia Medical Association, 2004[16] (Nivel de Evidencia IV).

Cuadro 6. Pruebas diagnósticas para pacientes con anemia microcítica hipocrómica (diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños y adultos. México 2010). (NE IV) [17]

A todos los pacientes con anemia microcítica hipocrómica se les debe solicitar	
Hierro sérico total: disminuido*	BMJ[15],British Columbia 2004[16]
Capacidad total de fijación de hierro: aumentada*	BMJ[15], Comité Nacional de Hematología Sociedad Argentina de Pediatría, 2009[18]
Porcentaje de saturación de la transferrina: disminuida*	BMJ[15], British Columbia Medical Association, 2004[16]
Ferritina sérica: disminuida*	BMJ[15], British Columbia Medical Association, 2004[16]

*Resultado esperado en caso de anemia por deficiencia de hierro

6. TRATAMIENTO

La anemia es la alteración hematológica más frecuente durante la gestación y se caracteriza por la reducción de eritrocitos o bien de hemoglobina en sangre. Las dos principales causas de anemia en el embarazo y el puerperio son la deficiencia de hierro y la hemorragia aguda.[9] El requerimiento de hierro durante el embarazo se incrementa. El no mantener concentraciones adecuadas de hierro puede tener consecuencias importantes en la madre y el feto (NE: III).[9,19]

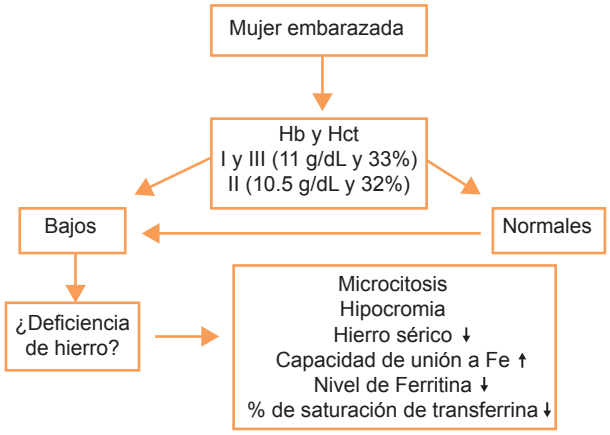


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la anemia en el embarazo

Concentración de hierro en el organismo de la embarazada

La cantidad total de hierro en el organismo de una embarazada depende de la ingestión, la pérdida y la cantidad almacenada. Se estima que el cuerpo de las mujeres tiene alrededor de 2.3 g de hierro total y que se almacena aproximadamente 1 g durante la gestación por mayor número de eritrocitos, el feto y la placenta, en preparación para la pérdida hemática durante el nacimiento. Del total de hierro en el organismo, 70% se considera hierro funcional y el resto se encuentra almacenado.[20]

La anemia por deficiencia de hierro se considera en diversos rangos causados por la falta de ingestión o la carencia de hierro almacenado que sea insuficiente para la hematopoyesis. Cuando el hierro almacenado y transportado es escaso, aunque la hemoglobina sea normal, existe la posibilidad de padecer anemia. Esta anemia es microcítica e hipocrómica con concentraciones de almacenamiento bajas, valores de consumo alto, baja concentración de hierro en sangre, alta capacidad de transporte de hierro y concentraciones bajas de ferritina.[21,22]

El tratamiento de anemia por deficiencia de hierro depende de la causa y la gravedad de la enfermedad. Los objetivos del tratamiento son: atender la causa de la enfermedad y restablecer las cifras normales de eritrocitos, hemoglobina y hierro. Puede ser necesario recurrir a la administración oral o parenteral de hierro o a una transfusión sanguínea.

Requerimientos mínimos de la dieta diaria previos y durante el embarazo

En el Cuadro 7 se señalan los requerimientos de hierro durante el embarazo.

Cuadro 7. Requerimientos de hierro durante el embarazo

Requerimientos promedio de hierro y cambios durante y después del embarazo para una mujer con peso pregestacional de 55 a 60 kg

Etapa	*Cantidad (mg)*
Preparto	
Feto	270
Placenta	90
Expansión de la masa eritrocitaria	450
Pérdidas obligatorias	230
Subtotal	1040
Intraparto	
Pérdida materna por sangrado en el parto	150
Requerimientos totales	1190
Cambios posparto	
Contracción de la masa eritrocitaria	-450
Falta de menstruación en el embarazo	-160
Subtotal	-610
Requerimiento neto	580

Un comunicado reciente concluyó que la anemia por deficiencia de hierro se presentaba en 1.8% de pacientes durante el primer trimestre, 8.2% en el segundo trimestre y 27.4% en el tercer trimestre (NE: III).[23]

Causas de mala absorción de hierro de la dieta y de los suplementos

El síndrome de mala absorción de hierro es muy raro. Puede estar relacionado con la combinación de comidas que se ingieren conjuntamente con la administración de hierro, infección por *Helicobacter pylori*, giardiasis, y medicamentos con cinc, que compite con el hierro para su absorción (Cuadro 8).

Algunos medicamentos, como la tetraciclina, inhibidores de la acidez gástrica (cimetidina, nizatidina, omeprazol, etc.) y el hidróxido de aluminio, interfieren con la absorción de hierro. Algunos aditivos, como el ácido ascórbico, favorecen la absorción de hierro pero pueden tener efectos adversos. El ácido succínico favorece la absorción sin incrementar los efectos adversos, pero aumenta notablemente el costo.

Agregar cobre o cobalto no ofrece ventajas en términos de absorción. Los factores dietéticos influyen también en la absorción, por lo que el hierro debe indicarse por vía oral entre las comidas.

Otras preparaciones que incluyen gastroprotectores, como la mucoproteasa, y medicamentos que enlentecen el tránsito intestinal, pueden disminuir los síntomas adversos digestivos. Estos medicamentos pueden hacer más lento el paso del hierro por el duodeno con menos efectos adversos. Sin embargo, es importante evaluar la producción de ácido clorhídrico porque estos medicamentos pueden ocasionar hipoclorhidria y reducir la absorción de hierro.

Fallas en el tratamiento. Causas

1. Falta de apego al tratamiento: hasta 30% de las pacientes embarazadas no siguen el tratamiento en forma apropiada (NE III).[24]
2. Dosis o tipo de hierro: la dosis o tipo de hierro (formas férricas) pueden no ser las apropiadas para las pacientes (NE: IV).[25]
3. Diagnóstico erróneo: la causa más común es confundir la anemia por deficiencia de hierro con la anemia por enfermedades crónicas (que se asocia con concnetraciones altas de ferritina y de saturación de transferrina). Pueden coexistir enfermedades que interfieran con la respuesta al tratamiento (anemia por enfermedad crónica, insuficiencia renal) (NE: IV).[25]
4. Mala absorción de hierro: la mala absorción es rara y, por lo común, propia de pacientes con enfermedad celiaca o con resección intestinal. También puede encontrarse en pacientes con gastropatías y secreción ácida disminuida o con infección por *Helicobacter pylori* (NE: IV).[25]
5. Intolerancia al hierro oral: la causa más común de falla al tratamiento con hierro oral son los síntomas gastrointestinales (distensión abdominal, náusea y vómito, diarrea o estreñimiento). Si la dosis utilizada es de 200 mg al día, se estima que hasta 30% de las pacientes no cumplan con el tratamiento.

Requerimientos de hierro suplementario recomendados para mujeres embarazadas de acuerdo con la edad gestacional y grado de anemia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una dosis diaria de 120 mg de hierro elemental (dividida

Cuadro 8. Factores dietéticos que influyen en la absorción de hierro

Factor	*Comentario*	*Factores potenciales*	*Factores inhibidores*	*Absorción estimada de hierro (%)*
Hierro hemo	Carne Alto valor en dieta Biodisponibilidad de 20 a 30%		Calcio	
Hierro no hemo	Frutas y vegetales Biodisponibilidad depende del tipo de dieta	Carne Vitamina C Alimentos fermentados	Fitatos (granos) Polifenoles (frutos secos y nueces) Tiaminas (te) Calcio	
Biodisponibilidad en la dieta:				
- Baja	Carne <30 g/día o vitamina C <25 mg/día			5
- Moderada	30 a 90 g/día o vitamina C 25 a 75 mg/día			10
- Alta	Carne > 90 g/día o vitamina C >75 mg/día			20

en dos dosis) además de 0.4 mg de ácido fólico, a partir del inicio de la segunda mitad del embarazo. La dosis de hierro puede ser de 60 mg por día si la complementación se inicia en el primer trimestre (NE: III).[23,26,27] Esto tiene el propósito de satisfacer las necesidades de hierro total de la madre y el feto durante el embarazo.

En países en vías de desarrollo, 25 a 30% de las mujeres no tienen suficientes reservas de hierro, en particular mujeres embarazadas adolescentes, por lo que es necesario mejorar las reservas de hierro durante el embarazo.[8]

El tratamiento con hierro es altamente eficaz para revertir la anemia por deficiencia de hierro en el embarazo, que representa más de 85% de las anemias gestacionales. Hay que tomar en cuenta que no se espera mejoría si se trata de otro tipo de anemia (NE: III).[23,26,27]

El tratamiento dependerá del momento del diagnóstico de la anemia y de su gravedad. La complementación diaria de hierro de 60 a 120 mg puede corregir la mayor parte de las anemias leves a moderadas (Hb >9.0 g/L y <12.0 g/L) entre las semanas 12 a la 20 de gestación. En anemias más graves (Hb <9.0 g/L) pueden requerirse dosis mayores a 120 mg de hierro por día. No se necesitan dosis mayores de hierro cuando la anemia se diagnostica en el tercer trimestre (NE: III).[23]

Las dosis indicadas deben satisfacer la reserva de hierro adicional por el embarazo: 270 mg asociados con el crecimiento del feto, 90 mg por la placenta, 450 mg por expansión de la masa eritrocitaria y hasta 230 mg por pérdida sanguínea durante el parto.

Inclusión de folatos en el tratamiento de la anemia durante el embarazo

El requerimiento de folatos se incrementa sustancialmente por el crecimiento del útero y del feto, de la masa eritrocitaria y desarrollo de la placenta. Hay evidencia científica sólida que el ácido fólico tiene vital importancia en los periodos pre y transconcepcional para prevenir los defectos del tubo neural (NE: IB).[28] Los requerimientos mínimos se incrementan 50% para llegar a 600 µg/día. Para este fin se recomiendan de 400 a 800 µg al día y se estima evitan cerca de 100% de las alteraciones del tubo neural (NE: III).[29]

La anemia por deficiencia de folatos se reconoce por una modificación en el volumen corpuscular eritrocitario. Debido a que el folato no se almacena en el cuerpo en grandes cantidades, es necesario su consumo continuo para evitar este tipo de anemia megaloblástica. Por ello, estas dos condiciones obligan a la administración de ácido fólico en forma conjunta con el hierro.[30]

Equivalencias, vía de administración y dosis sugeridas de las preparaciones de hierro

El producto ideal para el tratamiento de la anemia debe absorberse y tolerarse adecuadamente y ser lo más barato posible. Esta combinación no siempre es asequible, por lo que es necesario administrar un medicamento con la eficacia esperada y con la mejor tolerabilidad posible.

La dosis se calcula en términos de hierro elemental. La dosis varía según cada sal utilizada en la preparación, lo que repercute en el volumen molecular (Cuadro 9).

Cuadro 9. Equivalencias de hierro elemental de algunas presentaciones de hierro

Preparación de hierro	*Hierro elemental*
200 mg de sulfato ferroso anhídrico	74 mg
200 mg de sulfato ferroso con una molécula de agua	60 mg
200 mg de sulfato ferroso con 7 moléculas de agua	40 mg
357.14 mg de complejo polimaltosado férrico	100 mg

Efecto de la dosis y tipo de hierro recomendado en la cantidad de hierro almacenado en el feto

La reserva de hierro estimada en el embarazo es de 270 mg asociados con el crecimiento del feto, 90 mg a la placenta, 450 mg para la expansión de las células rojas, y 230 mg relacionados con la pérdida sanguínea durante el nacimiento (NE: IV).[31] La satisfacción de estas necesidades debe provenir de la ingestión oral de hierro por la madre. La elección de la preparación de hierro dependerá del tiempo de evolución de la anemia y de la tolerancia individual de la paciente para las diferentes preparaciones orales de hierro.

De manera ideal y debido a que es la vía de administración más adecuada, se considera que todas las pacientes con deficiencia de hierro, sintomáticas o no, deben tratarse con hierro oral a menos que exista intolerancia al mismo. El tratamiento parenteral es más complejo y costoso, además de que puede asociarse con eventos adversos serios. Este último tratamiento debe reservarse para pacientes con intolerancia grave al tratamiento oral o cuando la cantidad de la hemorragia, casi siempre de origen gastrointestinal, excede la capacidad de absorción del tubo gastrointestinal.

La transfusión sanguínea se debe realizar sólo en pacientes con inestabilidad hemodinámica debida a sangrado activo o con evidencia de isquemia en órganos terminales.

Principios generales del tratamiento por vía oral

El tratamiento con hierro oral es una procedimiento seguro, económico y eficaz para restaurar el equilibrio en una paciente con deficiencia de hierro. Los principios básicos para su indicación (NE: IV) son:[32,33]

- El hierro no se absorbe en el estómago sino en el duodeno y yeyuno proximal, donde se expresan principalmente las proteínas que lo transportan (proteína transportadora duodenal de hierro, ferroportina). Por lo tanto, las cápsulas con capa entérica o liberación prolongada que liberan el hierro en una porción más baja del tubo gastrointestinal son fuentes menos eficientes de hierro.
- Las sales de hierro no deben administrarse con alimentos, ya que los fosfatos, fitatos y tanatos contenidos en los mismos se unen al hierro y dificultan su absorción. Otras causas de deficiente absorción de hierro incluyen: antiácidos, antibióticos (quinolonas, tetraciclinas) y la administración de manera conjunta con cereales, café, té, huevos o leche.
- El hierro debe administrarse dos horas antes o después de haber ingerido antiácidos.
- El hierro se absorbe mejor en la forma de sal ferrosa (Fe^{2+}) en un medio ácido. Como resultado, casi siempre se recomienda agregar 250 mg de ácido ascórbico en el momento de la administración para mejorar su absorción.[34]

Los síntomas gastrointestinales (distensión, náusea o vómito, diarrea o estreñimiento) originados por la ingestión de preparados de hierro oral se relacionan con la cantidad ingerida; la baja incidencia de efectos colaterales de algunas presentaciones puede explicarse por su bajo contenido de hierro elemental. Por ejemplo, una tableta de bis gluconato de hierro contiene 27 mg de hierro elemental, mientras que una tableta de gluconato ferroso de 325 mg contiene 36 mg de hierro elemental. Ambas preparaciones contienen mucho menos hierro elemental que una tableta de 325 mg de sulfato ferroso (65 mg) (NE: III).[35]

El tratamiento más apropiado con un suplemento de hierro oral es el de tabletas con sales ferrosas. En el Cuadro 10 se mencionan las más utilizadas.[34]

La dosis diaria recomendada para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en adultos es de 150 a 200 mg por día de hierro elemental. No hay evidencia que

Cuadro 10. Preparaciones más utilizadas de hierros orales

Sulfato ferroso	65 mg de hierro elemental por tableta
Complejo de hierro polimaltosado	60 y 100 mg de hierro elemental por gragea
Fumarato ferroso	106 mg de hierro elemental por tableta
Gluconato ferroso	28 a 36 mg de hierro elemental por tableta

una presentación sea más eficaz que otra para lograr este propósito. Está reportado que el hierro polimaltosado es mejor tolerado (NE: III).[36,37]

Efectos colaterales

Aproximadamente 10 a 20% de las pacientes pueden llegar a tener: náusea, estreñimiento, malestar epigástrico o vómito después de la ingestión de las diversas presentaciones de hierro. Para estas pacientes existen algunas opciones:

- En caso de pacientes que estén recibiendo sulfato o fumarato ferroso es necesario reemplazarlo por complejo de hierro polimaltosado, que brinda mejor tolerabilidad (NE: III).[36]
- La paciente puede ingerir presentaciones con dosis menores de hierro elemental o cambiar de presentación de tabletas a líquida.
- Si el hierro se toma con alimentos puede disminuir la absorción, no así con el complejo de hierro polimaltosado.

Si estas recomendaciones no son suficientes para disminuir los síntomas colaterales, se cambia a un tratamiento parenteral.

Tratamiento de la anemia leve y moderada

Debido a los cambios hematológicos de las embarazadas, en la práctica de la Obstetricia se presupone anemia leve o moderada en algunos casos asintomáticos y sin datos de laboratorio concluyentes.

La mayor parte del tiempo la complementación de hierro por vía oral se inicia en forma empírica para corregir la anemia, asegurar los requerimientos del feto y aumentar la reserva materna. La indicación se justifica aun cuando no se haya diagnosticado anemia, porque de esa manera se mantiene la reserva necesaria para un embarazo libre de carencia de hierro. En la mayoría de las pacientes, al administrar hierro oral se puede corroborar, siete a diez días después, incremento de reticulocitos, de hemoglobina y del hematócrito.

Papel de la complementación de hierro en pacientes no anémicas

No se recomienda el tratamiento con hierro en pacientes no anémicas porque la sobrecarga de hierro puede ocasionar algunas complicaciones, como el riesgo de parto pretérmino, cuando se incrementa la ferritina debido a la administración rutinaria de 50 a 60 mg de hierro al día.

Ambos extremos en la distribución de la hemoglobina materna se asocian con efectos adversos durante el embarazo. La reducción materna del volumen plasmático disminuye el gasto cardiaco, el flujo uteroplacentario y, como consecuencia, hay menor transferencia de nutrientes al feto. También se ha propuesto la posibilidad de hipovolemia en ausencia de anemia.

Vigilancia y valoración de la paciente, una vez iniciada la complementación de hierro

Un tratamiento efectivo para la anemia no complicada por deficiencia de hierro debe alcanzar las siguientes metas:

- En relación con los síntomas, si la paciente presenta "pica", que ésta desaparezca tan pronto se inicia la restitución oral, mucho antes de obtener cambios en los frotis de sangre periférica (NE: III).[38,39]
- Que la paciente tenga menos síntomas a partir de los primeros días de tratamiento.
- En pacientes con anemia moderada o grave, que se identifique un discreto incremento en la cuenta de reticulocitos entre 7 a 10 días máximo después del inicio del tratamiento. Las pacientes con anemia leve pueden no manifestar este incremento.
- La concentración de hemoglobina se incrementa lentamente a partir de la primera o segunda semanas después de iniciado el tratamiento y 2 g/dL en las siguientes tres semanas. El déficit de hemoglobina debe disminuir al final del primer mes de tratamiento y normalizarse entre las 6 a 8 semanas después.

Conforme menor sea la concentración inicial de hemoglobina, más rápido se incrementará enseguida del inicio del tratamiento. La velocidad de incremento puede estimarse en 1 a 2 g/dL cada tres semanas (NE: IV).[25] Otros cambios observados con frecuencia son: mayor ancho de distribución de los eritrocitos, incremento del volumen corpuscular medio y de la ferritina sérica.

Indicación de la transfusión anteparto y posparto

La transfusión está reservada para mujeres con hemoglobina menor de 7 g/dL o con descompensación cardiorrespiratoria inminente. La transfusión globular está indicada cuando la paciente padece hipovolemia con anemia grave previa al nacimiento.

Antes del parto se requiere transfusión en 24% de las pacientes. La transfusión está indicada en casos de eventos obstétricos: atonías uterinas, placenta previa, retención de restos placentarios, *abruptio* placentario, coagulopatías y síndrome de HELLP, sobre todo ante la inestabilidad de los signos vitales (NE: IV).[9]

La anemia severa con hemoglobina materna menor a 6 g/dL se asocia con oxigenación fetal anormal, con prueba de estrés no reactiva, oligoamnios, vasodilatación cerebral en el producto y muerte fetal (NE: IV).[9]

Indicaciones, dosis, cuidados y recomendaciones de hierro parenteral a mujeres embarazadas

El hierro parenteral es una opción cuando la vía oral no se tolera apropiadamente o la dosis por esta vía es insuficiente. El síndrome de mala absorción y la anemia grave por deficiencia de hierro son indicaciones claras para la administración parenteral. Sin embargo, hay reacciones anafilácticas en 1% de las pacientes que reciben hierro dextrano. Cuando a éste se agrega sulfato ferroso hay menos reacciones alérgicas (8.7 *vs.* 3.3 eventos alérgicos por cada 1'000,000 de dosis) (NE: IB)[40] y menos eventos fatales. En un estudio reciente se indicó hierro por vía oral y se comparó con hierro parenteral en anemia posparto. Las pacientes tratadas con hierro parenteral tuvieron incremento de la hemoglobina más rápido comparado con las tratadas por vía oral en los primeros 5 a 14 días; sin embargo, después de 40 días no existió diferencia significativa en la concentración de hemoglobina entre los dos grupos. Los estudios en este tema son insuficientes (NE: IB).[28]

Hay compuestos parenterales que disminuyen la posibilidad de reacciones anafilácticas; por ejemplo, sacarato férrico. El hidróxido férrico, después de haber formado el complejo con la apoferritina (ligador proteico de las mitocondrias hepáticas), se almacena en parte bajo la forma de ferritina.

En el plasma, el hierro se transporta ligado con la transferrina p-globulina. Esta proteína reacciona con dos átomos de Fe+++ por molécula de proteína, formándose un complejo de color rosado. Su función principal es el transporte de hierro a través del organismo (lo lleva a los lugares de síntesis de la hemoglobina y de mioglobina, y a las células productoras de enzimas que contienen hierro). El sacarato férrico sólo es para la administración endovenosa; alcanza la médula ósea eritroide, donde puede encontrarse hasta 50% de la dosis administrada a las tres horas de la inyección intravenosa. A las 16 horas, virtualmente todo el hierro administrado se encuentra disponible en los sitios de síntesis de hemoglobina, en contraste con el hierro dextrano, al que le toma entre 3 a 4 días para alcanzar 50% de la dosis suministrada por vía endovenosa para alcanzar la médula ósea eritroide y el tejido reticuloendotelial. Por lo tanto, la biodisponibilidad del sacarato férrico para la síntesis de hemoglobina es hasta 20 veces más rápida.

Los efectos adversos más frecuentes por la aplicación parenteral son: dolor en el sitio de inyección y de espalda o muscular, escalofríos, mareos, fiebre con aumento de sudoración, cefalea, náuseas, vómitos, entumecimiento, parestesias o disestesias en las manos o pies, dolor en el pecho, lipotimia, taquicardia, hipotensión, rash cutáneo, urticaria y disnea. Puede haber, aunque son muy raras, reacciones alérgicas o choque anafiláctico en personas sensibles. En el Cuadro 11 se mencionan los preparados de hierro parenteral más utilizados.

Cuadro 11. Preparados de hierro parenteral

Hierro dextrano 2 mL	100 mg de hierro
Complejo polimaltosado férrico 2 mL	100 mg de hierro elemental
Complejo de sacarato de óxido férrico 5 mL	100 mg de hierro elemental

DOSIFICACIÓN

La administración de 100 mg de Fe+++ (ampolleta de 5 mL) suele aumentar de 2 a 3% la concentración de hemoglobina y 2% de hemoglobina en mujeres embarazadas. Con el fin de evitar la sobredosificación puede calcularse el déficit total de hierro de la siguiente forma: la dosis total puede determinarse con base en la concentración ideal de hemoglobina (15 g/100 mL) para un volumen de sangre estimado en 7% del peso corporal y un porcentaje de hierro en la hemoglobina de 0.34%. También es necesario saturar los depósitos de hierro en el organismo administrando una cantidad adicional de 15 mg/kg de peso corporal (para individuos de hasta 34 kg). Los depósitos promedio de hierro para el adulto deben calcularse en 500 mg, aproximadamente. La dosis total debe fraccionarse en varias aplicaciones, en dosis promedio de 100 a 200 mg de hierro elemental al día (1 a 2 ampolletas); en casos

especiales se han administrado hasta 500 mg al día (5 ampolletas de 5 mL).

Fórmula de dosificación en miligramos: peso (kg) x (Hb ideal - Hb del paciente g/100 mL) x 2.4 + 500 (saturación de reservas)

Ejemplo:

Peso del paciente: 70 kg

Hemoglobina: 8 g/100 mL.

Déficit total de hierro = 70 x (15 - 8) x 2.4 + 500 = 1,676 mg de Fe+++

Cantidad total a administrar en el ejemplo: 1,676 mg de Fe.

Debe evitarse la aplicación paravenosa o extravasación debido al elevado pH del medicamento (10.5 a 11), que puede causar irritación local.

Infusión

Se debe diluir cada ampolleta de 5 mL en 100 mL de solución salina al 0.9% y administrarse en un tiempo mínimo de 60 minutos.

La dosis promedio recomendada en infusión es de 200 mg por día, dos veces a la semana. La dosis máxima en adultos es de 500 mg de hierro elemental (cinco ampolletas) diluidos en 500 mL de solución salina al 0.9% administrados en un periodo de 3 a 4 horas, previa valoración del estado clínico sin exceder de 1 gramo a la semana.

Indicación de eritropoyetina en la embarazada

Sólo en caso de insuficiencia renal y siempre y con concentraciones de eritropoyetina por abajo del nivel normal (NE: IV).[9] Hay poca bibliografía acerca de las indicaciones de la eritropoyetina en pacientes embarazadas con anemia carencial.

Papel de la autotransfusión en la mujer embarazada

Algunos reportes sugieren la autotransfusión en pacientes con alto riesgo de sangrado activo, sobre todo en caso de placenta previa (NE: IV),[9] acreta, percreta o trascrita, que son indicaciones claras para esta práctica. Otro criterio para la elección de autotransfusión es el hematócrito igual o menor a 32% en la semana 32 de la gestación. Sin embargo, la autotransfusión rara vez se indica, principalmente por la inhabilidad de predecir la eventual necesidad de la transfusión.

7. SEGUIMIENTO

Duración del tratamiento para considerar un resultado favorable. Se debe mantener el tratamiento hasta que los controles de laboratorio confirmen la normalización de los valores (NE: IV) de:[15,17]

- Hemoglobina > 10.5 g/dL o, bien
- Ferritina 300 a 360 µg/dL

Tiempo de seguimiento y evaluación clínica indicado para la paciente. Cada tres meses durante un año (NE: IV).[34]

Evaluación de la calidad de vida con el tratamiento establecido. Valoración clínica periódica (NE: IV).[34]

Pruebas de control de laboratorio en el consultorio y en el hospital para la mujer embarazada. Valoración periódica de hemoglobina, hematócrito y ferritina sérica (NE: IV).[15,17,41]

Acciones que deben considerarse para el momento del nacimiento en la mujer con anemia en el embarazo:

- Evaluación clínica.
- Tomar en consideración los recursos con los que se cuenta.

Medidas para evitar el abandono del tratamiento de la anemia durante el posparto. El médico tratante deberá proporcionar información médica a las pacientes con la finalidad de sensibilizarlas y se mantenga la continuidad del tratamiento.

Medidas durante el puerperio para tratar la anemia sin interferir con la lactancia:

- Hierro + ácido fólico en las mismas dosis para el tratamiento de la anemia

Medidas que deben implantarse en la alimentación del recién nacido

- Indicarle complementos a la madre
- En recién nacido sano sólo alimentarlo con leche humana
- En pretérmino hierro más eritropoyetina

8. PRONÓSTICO

Características que debe tener un estudio para que pueda usarse y aportar evidencia para elaborar:

a) Un índice clínico

b) Estimar un pronóstico

El estudio debe permitir medir las diferentes variables clínicas y de laboratorio de las pacientes embarazadas, y darles una calificación que facilite la medición del riesgo, lo que su vez apoya para establecer un pronóstico (NE: IV).[17]

Variables que debe tener el sistema de clasificación para definir el riesgo:

a) Variables clínicas relacionadas con hipoxia materna y fetal.

b) Variables de laboratorio, como los parámetros utilizados para medir anemia (NE: IV).[9]

Parámetros que se usarán para identificar: evolución y recuperación de la anemia en la paciente embarazada, y valorar un pronóstico:[42]

- La gradación del riesgo
- Estado nutricional
- Edad
- Paridad y periodo intergenésico
- Enfermedades concomitantes
- Características del evento obstétrico
- Nivel socioeconómico

Importancia que tiene un índice clínico pronóstico:[43]

- Evaluar la gravedad
- Ofrecer un tratamiento efectivo y oportuno
- Racionalizar el manejo

CONCLUSIÓN

- La anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo es muy común y contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Con base en el reporte de la OMS, más de 50% de las mujeres en países en vías de desarrollo padecen anemia.[44]
- La prevalencia de anemia en México por género y grupo etario es: niños de 0 a 5 años: 23.7%; mujeres de 12 a 14.9 años: 8.2 a 14.4%; mujeres de 15 a 44.9 años: 15.6%; mujeres embarazadas 20.6%; hombres de 15 a 59.9 años: 5.3%.[2]
- La alta prevalencia de anemia entre las mujeres embarazadas es un reflejo de la baja ingestión de hierro en la etapa preconcepcional y de los mayores requerimientos de hierro durante el embarazo.
- La anemia por deficiencia de hierro es una causa prevenible del aumento de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.
- El diagnóstico de anemia se hace fácilmente mediante análisis sanguíneo que incluya determinación de ferritina sérica.
- No debe usarse la medición de hierro sérico como único marcador para establecer el diagnóstico. También, en casos especiales, es importante descartar otras causas que generen anemia en la paciente.
- Para cubrir las pérdidas de este elemento es importante la complementación de hierro en el periodo antenatal y posterior al nacimiento o al aborto.
- La complementación diaria de hierro de 60 mg a 120 mg puede corregir la mayor parte de las anemias leves a moderadas (Hb >9.0 g/L y <12.0 g/L) de la semana 12 a la 20 de la gestación.
- En anemias más severas (Hb <9.0 g/L) pueden requerirse dosis mayores de 120 mg de hierro por día.
- En un principio debe recurrirse al tratamiento oral; si éste no se tolera adecuadamente, la siguiente alternativa es el tratamiento inyectable.
- Para corregir la anemia es necesario tomar en consideración la siguiente fórmula para indicar la dosis de la paciente: peso (kg) x (Hb ideal - Hb del paciente g/100 mL) x 2.4 + 500 (saturación de reserva).
- Una vez obtenido el valor normal de hemoglobina y hematócrito debe continuarse con su administración, a igual dosis, durante un tiempo similar al necesario para alcanzar la normalización de la hemoglobina y cubrir los depósitos de hierro.
- Se sugiere continuar monitoreando las concentraciones de hemoglobina cada tres meses durante un año, posteriormente cada año en caso de que las concentraciones de hemoglobina regresen a un límite bajo. Posteriormente, el seguimiento será sólo necesario si la hemoglobina o los índices eritrocitarios no pueden mantenerse en límites normales.
- Estas recomendaciones son sólo una herramienta útil para mejorar las decisiones médicas. Puede recurrirse a ellas teniendo en mente el criterio médico, las necesidades y preferencias individuales de la paciente y la disponibilidad de los recursos locales. Nuevos

resultados de la investigación clínica proporcionan evidencias actualizadas que hacen necesario cambiar la práctica aun antes de actualizar estas recomendaciones. Estas tienen una vigencia temporal y deberán actualizartse en el futuro.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos el invaluable apoyo bibliográfico otorgado por la Dra. Maricela Piña Pozas. Posgrado de Bibliotecología y Estudios de la Información. UNAM

La realización de este Consenso ha sido posible gracias al apoyo irrestricto otorgado por Takeda, México.

REFERENCIAS

1. Olivares M, Walter T, Hertrampf E, et al. Anaemia and iron deficiency disease in children. Br Med Bull 1999; 55:534-548.
2. de Benoist B, McLean E, Egli I, *et al*. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2008. Available from: www.who.int/vmnis/publications/anaemia_prevalence/en/index.html [Accessed 3 December 2010].
3. Amy L Frith-Terhune, Mary E Cogswell, Laura Kettel Khan,et al. Iron deficiency anemia: higher prevalence in Mexican American than in non-Hispanic white females in the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr* 2000;72:963–968.
4. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Nutrición 1988. Dirección General de Epidemiología, México, 1988.
5. Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, *et al*. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricio de niños y mujeres en México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2001.
6. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, *et al*. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.
7. Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, et al since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. www.cebm.net/index.aspx?o=1025
8. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention, and control. Guide for programme manager. WHO/UNU/UNICEF.2001
9. ACOG Practice Bulletin Anemia in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2008;112(1):201-207.
10. Sangvhi T, Harvey P, Wainwright E. Maternal iron-folate acid supplementation on programs: evidence of impact and implementation. *Food and Nutrition Bulletin* 2010:31(2):S100-S107.
11. Girard A. Maternal undernutrition: evidence, links and solutions. Presentation to the Woodrow Wilson International Center for Scholars, 15 December 2010, Washington, DC.
12. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998;47(RR-3):1–29.
13. World Health Organization. Indicators and strategies for iron deficiency and anemia programmes. Report of the WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva, Switzerland, 610 December, 1993
14. Moreno Chulilla JA, Romero Colás MS, Gutiérrez Martín M. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2009;15(37):4627-4637
15. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.:
16. Guidelines and Protocols Advisory Committee. Approved by British Columbia Medical Association, 2004
17. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños y adultos. México: Secretaría de Salud 2010.
18. Comité Nacional de Hematología Sociedad Argentina de Pediatría, 2009
19. Berti C, Biesalske HK, Gartner R, et al. Micronutrients in pregnancy: Current knowledge and unresolved questions. *Clinical Nutrition* 2011;30:689-701
20. Bothwell TH, Charlton RW. Iron deficiency in women. Washington, DC: The Nutrition Foundation;1981
21. Baynes RD. Iron deficiency. In: Brock JH, Halliday JW, Pippard MJ, Powell LW, editors. *Iron metabolism in health and disease*. Philadelphia (PA): W.B. Saunders;1994. p.189–225
22. Ontario Association of Medical Laboratories. Guidelines or the use of serum tests for iron deficiency. Guidelines for Clinical Laboratory Practice CLP 002. North York(ON): OAML; 1995. Available at: http://www.oaml.com/PDF/CLP002.pdf. Retrieved April 4, 2008.
23. Agency for Healthcare Research and Quality. Screening for iron deficiency anemia in childhood and pregnancy: update of the 1996 U.S. Preventive Task Force review. AHRQ Publication No. 06-0590-EF-1. Rockville (MD): AHRQ; 2006.
24. Ragip A. Al, Unlubilgin E, Kandemir O, et al. Intravenous Versus Oral Iron for Treatment of Anemia in Pregnancy: A Randomized Trial. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 106(6): 1335-1340.
25. Pasricha, S-R. S., Flecknoe-Brown, S.C., Allen, KJ, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *MJA* 2010;193:525–532
26. Rasmussen K. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron-deficiency anemia and weight at birth, length of gestation and perinatal mortality? *J Nutr* 2001;131:590S,601S; discussion 601S–603S.
27. Crosby WH. The rationale for treating iron deficiency anemia. Arch Intern Med. 1984;144(3):471.
28. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical research Council vitamin study. *Lancet* 1991;338:131-137.
29. Feinleib, M., Beresford, SAA., Bowman, BA., Mills, JL., Rader, JI., Selhub, J., and Yetley, EA. Folate Fortification for the Prevention of Birth Defects: Case Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154(12): S60-S69.
30. David Zieve, MD, MHA, David R. Eltz. Previously reviewed by David C. Dugdale, III, MD, Professor of Medicine, Division of General Medicine, Department of Medicine, University of Washington School of Medicine. Complete blood count (2/9/2010)
31. Coada, J. and Conlonb, C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2011;14:625–634.

32. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med* 2008;121(11):943.
33. Boggs DR. Fate of a ferrous sulfate prescription. *Am J Med* 1987;82(1):124.
34. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Gut gut. 2010.228874 Published Online First: 11 May 2011 doi:10.1136/gut.2010.228874
35. Faich G, Strobos J. Sodium ferric gluconate complex in sucrose: safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis* 1999;33:464–470.
36. Yasa B, Agaoglu L, and Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *International Journal of Pediatrics* 2011;31:1-6
37. Ortiz R, Toblli JE, Romero JD, et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(11):1-6.
38. Lee PL, Barton JC, Khaw PL, Bhattacharjee SY, Barton JC. Common TMPRSS6 mutations and iron, erythrocyte, and pica phenotypes in 48 women with iron deficiency or depletion. *Blood Cells Mol Dis* 2012;15(48):124-127
39. Barton JC, Barton JC, Bertoli LF. Pica associated with iron deficiency or depletion: clinical and laboratory correlates in 262 non-pregnant adult outpatients. *BMC Blood Disord* 2010;22(10):9.
40. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG* 2006;113:1248–1252.
41. Goddard AF, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2000:46(suppl 4):iv1-iv5
42. Patra, S., Puri, M., et al. Clinical profile of women with severe anaemia in the third trimester of pregnancy. *Tropical Doctor* April 2010
43. Saldías, P.F., Farías G.G., Villarroel, D.L., Valdivia, C.G., Mardónez, U.J.M., Díaz, F.A. Diseño de un índice pronóstico clínico para manejo de neumonía del adulto. *Rev Med Chile* 2004; 132(9): 1037-1046
44. World Health Organization. The Prevalence of Anaemia in Women: A Tabulation of Available Information, 2nd ed. Geneva: WHO, 1992

Ginecol Obstet Mex 2012;80(9):581-624

Artículo original

Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida

Alberto Kably Ambe,* Carlos Salazar López Ortiz,** Claudio Serviere Zaragoza,*** Gerardo Velázquez Cornejo,*** Efraín Pérez Peña,*** Roberto Santos Haliscack,*** Martha Luna Rojas,*** Emilio Valerio,*** Héctor Santana,*** Fernando Gaviño Gaviño****

RESUMEN

Antecedentes: se estima que 15% de las parejas que viven en países industrializados son infértiles; es decir, tienen falla para concebir, en edad reproductiva, luego de 12 meses o más de coitos regulares sin anticoncepción. Durante la última década se ha incrementado la demanda de tratamientos de reproducción asistida porque se cree que ahora son más efectivos.
Objetivo: unificar el criterio terapéutico y el servicio a las pacientes y sentar el precedente para una Norma Oficial Mexicana al respecto y de ayuda para la legislación de estos procedimientos.
Método: de consenso mediante la técnica grupal de panel de expertos con la participación de 34 centros nacionales acreditados para el uso de la reproducción asistida. Se organizaron siete mesas de trabajo con la siguiente temática: 1) selección de pacientes para tratamiento de reproducción asistida; 2) esquemas de estimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad; 3) preparación y técnica de captura ovular; 4) transferencia embrionaria; 5) complementación de la fase lútea; 6) indicaciones y técnicas de criopreservación y 7) consentimiento informado. Cada mesa tuvo un coordinador que redactó las conclusiones y las expuso ante el pleno, mismo que hizo una serie de observaciones hasta que se llegó a la unanimidad de criterios, que se plasman en este documento.
Resultados: la selección de pacientes para las técnicas de reproducción asistida es el primer paso de todo el proceso. Una correcta selección llevará al éxito, de la misma forma que una mala selección conducirá al fracaso. Para el caso de la ovodonación la recomendación más importante es que sólo se transfieran uno a dos embriones con el propósito de reducir las tasas de embarazo múltiple y mantener tasas elevadas de embarazo.
Palabras clave: infertilidad, reproducción asistida, estimulación ovárica, captura ovular, transferencia embrionaria, suplementación de la fase lútea, indicaciones y técnicas de criopreservación, consentimiento informado.

ABSTRACT

Background: It is estimated that 15% of couples living in industrialized countries are infertile, ie have failed to conceive, reproductive age, after 12 months ormore of regular intercourse without contraception. During the past decade has increased the demand for fertility treatments because they believe are moreeffective now.
Objective: To unify the therapeutic approach and service to patients and set a precedent for a Mexican Official Standard respect and support for the legislation of these procedures.
Method: Consensus by technical experts group panel with the participation of 34 national centers accredited for use in assisted reproduction. He organized seven workshops with the following themes: 1) selection of patients for assisted reproduction treatment, 2) schemes controlled ovarian stimulation for assisted reproduction techniques of high complexity, 3) preparation and egg retrieval technique, 4) transferembryo; 5) luteal phase supplementation; 6) indications and techniques of cryopreservation and 7) informed consent. Each table had a coordinator who wrote and presented the findings to the full, it made a number of observations until they reached unanimity of criteria, which are reflected in this document.
Results: Patient selection for assisted reproduction techniques is the first step of the process. Proper selection lead to success, in the same way that a bad pick up for failure. In the case of egg donation the most important recommendation is that only one to two embryos transferred in order to reduce multiple pregnancy rates and maintaining high pregnancy rates.
Key words: Infertility, assisted reproduction, ovarian stimulation, oocyte retrieval, embryo transfer, luteal phase supplementation, cryopreservation indications and techniques, informed consent.
Our best expectation is that the present Consensus can be used as a clinical guide to unify criteria on therapy and service to patients, as well as an incentive in the pursue of an official Mexican Norm, and a tool for the legislation over these procedures.
Key words: Infertility, assisted reproduction, ovarian stimulation, oocyte retrieval, embryo transfer, Luteal phase supplementation, cryopreservation indication and techniques, informed consent.

Integrantes de las mesas temáticas
El grupo de expertos estuvo integrado por:

Mesa 1. Selección de pacientes para tratamiento de reproducción asistida
Claudio Serviere Zaragoza, Coordinador de la Mesa (IVI México, México, DF.), Rubén Tlapanco Barba (Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF.), Alfonso Orta García (Centro Poblano de Fertilidad, Atlixcayotl, Pue.), Julio Francisco de la Jara Díaz (Instituto Nacional de Perinatología, México, DF.), Juan Carlos Hinojosa Cruz (Hospital de Gineco-obstetricia 3, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, DF.).

Mesa 2. Esquemas de estimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad
Dr. Gerardo Velázquez Cornejo, Coordinador de la Mesa (Clínica de Reproducción Asistida, Hospital Español de México, México, DF.), Dr. Saúl Vital (Servicio de Biología de la Reproducción y Ginecología, Centro Médico Nacional La Raza – Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-Obstetricia 3, IMSS, México, DF.), Dra. Elizabeth Fraustro (Clínica Creasis, Monterrey, NL), Dr. Cuauhtémoc Villagómez (Servicio de Medicina Reproductiva y Cirugía de Mínima Invasión, Clínica de Especialidades de la Mujer, SEDENA), Dr. Sergio Téllez (Clínica de Reproducción Asistida, Hospital Español de México; Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, México, D.F.), Dr. Álvaro Santibáñez (Unidad de Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología; Centro de Reproducción Procrea, México, DF.).

Mesa 3. Preparación y técnica de captura ovular
Dr. Roberto Santos Haliscak, Coordinador de la Mesa (Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Monterrey, NL), Dr. José Enrique Islas Varela (Instituto Especializado en Infertilidad y Medicina Reproductiva), Dr. Carlos Guillermo Makita Nakano (RedCrea), Dr. Jesús Daniel Moreno García (Servicio de Biología de la Reproducción Humana, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE), Dr. Oscar Javier León Martínez (Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Tijuana, BC), Dr. Jaime Escárcega Preciado (Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Chihuahua, Chih.

Mesa 4. Transferencia Embrionaria
Martha Luna Rojas, Coordinadora de la Mesa (Reproductive Medicine Associates of New York – México, México, DF.), Dr Antonio M. Gutiérrez Gutiérrez (Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida, León, Gto.), Dr. Julián Ruiz Anguas (Sanatorio Galenus, Toluca, Edo de México), Dr. Carlos Félix Arce (Centro de Reproducción Asistida, Monterrey, NL.) Dr. Arturo Garza Morales (Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida, Matamoros, Tamps.), Dr. Rafael Sánchez Usabiaga (Médica Fértil, Querétaro, Qro.).

Mesa 5. Suplementación de la fase lútea
Dr. Emilio Valerio Castro, Coordinador de la Mesa (Clínica de Reproducción Asistida, Centro Médico ABC, México, DF.), Dr. Jacobo Dabbah Mussaly (Clínica Embryos Polanco, México, DF.), Dr. Sergio Estévez González (Diagnóstico y Tratamiento en Salud Reproductiva, México, DF.), Dr. Fernando Gaviño Gaviño (Clínica RAM, México, DF.), Dr. Marino Miguel González Cervantes (Hospital Ángeles Puebla, Puebla, Pue.), Dr. Alberto Ramírez Angulo (CEFAM, Hermosillo, Son.), Dr. Jorge Alberto Michel Vergara (CERFERTIL, Guadalajara, Jal.)

Mesa 6. Indicaciones y técnicas de criopreservación
Dr. Efraín Pérez Peña, Coordinador de la Mesa (Instituto Vida Guadalajara, Guadalajara, Jal.), Dr. Jorge Amerena Abreu (Centro de Fertilización In Vitro, Boca del Río, Ver.), Dr. Víctor Alfonso Batiza Resendiz (Ginecología, Obstetricia y Biología de la reproducción, Centro Médico de la Mujer Constitución; Centro de Ginecología y Obstetricia de Monterrey, Monterrey, NL.), Dr. Raúl Cabra Zurita (Centro de Cirugía Reproductiva y Ginecología

* Coordinador Académico del Consenso.
** Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, A.C.
*** Coordinadores de Mesa.
**** Presidente de la Agrupación de Médicos en Reproducción Asistida.

Recibido: junio 2012. Aceptado: agosto 2012.

Este artículo debe citarse como: Kably-Ambe A, Salazar-López Ortiz C, Serviere-Zaragoza C, Velázquez-Cornejo G, Pérez- Peña E, Santos-Haliscack R, et al. Consenso nacional mexicano de reproducción asistida. Ginecol Obstet Mex 2012;80(9):581-624.

www.nietoeditores.com.mx

REPROGYN; Unidad de reproducción humana, Hospital Ángeles, Villahermosa, Tab.), Dr. Jorge Alberto Campos Cañas (Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM), Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Edo. Mex.), Dr. Silvio Cuneo Pareto (Centro Médico de Reproducción Asistida Concibe, México, DF.), Dr. Luis Arturo Ruvalcaba Castellón (Instituto Mexicano de Infertilidad (IMI), Centro Médico Puerta de Hierro, Zapopan, Jal.).

Mesa 7. Consentimiento informado

Dr. Héctor Rogelio Santana García, Coordinador de la Mesa (Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología), Lic. Julia Escalante de Haro (Ipas México, A.C.), Lic. Martha Juárez Pérez (Consorcio para el Diálogo Parlamentario y la Equidad, A.C., México, DF.), Dr. Israel Maldonado Rosas (Instituto Mexicano de Alta Tecnología Reproductiva (Inmater), México, DF.), Dr. José María Mojarra Estrada (Unidad de Reproducción Asistida, Hospital CIMA, Hermosillo, Son.), Saúl Ruiz Muñoz (Biofertility Center, León, Gto.).

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

La infertilidad es la falla para concebir en una pareja en edad reproductiva después de 12 meses o más de coitos regulares sin anticoncepción. Los estudios epidemiológicos demuestran que 80% de las parejas en la población general normalmente logran concebir en ese período. Se estima que 15% de las parejas en países desarrollados son infértiles. No ha habido cambio en la prevalencia, pero se ha incrementado la demanda de tratamientos durante la última década, dada la creencia de que existen ahora tratamientos más efectivos para la reproducción asistida. En el Cuadro 1 se resumen los tratamientos que comúnmente se practican en el mundo.

Aunque los tratamientos para reproducción asistida se desarrollaron inicialmente para pacientes con infertilidad tubárica, en la actualidad se utilizan para casi todos los tipos de infertilidad. Se espera que las tasas de efectividad sean mayores que las de los tratamientos convencionales. Sin embargo, los tratamientos para reproducción asistida también tienen desventajas. Son más costosos, y presentan mayor riesgo de complicaciones, y son más serias (por ejemplo, síndrome de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples). También se teme que los medicamentos que inducen la ovulación puedan incrementar el riesgo de cáncer de ovario. Por ello, el tratamiento para la infertilidad debe ser individualizado para evitar riesgos innecesarios por sobretratamiento (uso innecesario de reproducción asistida) o subtratamiento (retraso inapropiado).

El Cuadro 2 resume los tratamientos más comunes contra la infertilidad y sus indicaciones. La elección de un tratamiento es influida por otros factores, como la edad de la mujer y la duración de la infertilidad. La edad de la pareja varón es uno de los puntos decisivos en la infertilidad espontánea. Un estudio retrospectivo en el Reino Unido encontró una disminución marcada en las tasas de embarazo en mujeres mayores de 35 años y no registró embarazos en mujeres mayores de 45 años, excepto en las que participaron en un programa de donación de ovocitos. Mientras que las pacientes jóvenes, alrededor de los 20 años, pueden utilizar tratamientos más seguros, pero sólo moderadamente eficaces, en las pacientes de más de 30 años, el tratamiento debe ser más agresivo. Los tratamientos agresivos no se aconsejan en las mujeres mayores de 40 años, a causa de la baja tasa de éxito. La duración de la infertilidad es otro factor importante que determina la probabilidad de embarazo espontáneo en las parejas infértiles no tratadas. Como en la mayoría de los casos, la infertilidad no es absoluta, sino que incluye cierto grado de subinfertilidad; muchas parejas tienen la oportunidad de concebir de forma natural. Sin embargo, cuanto más larga sea la duración de la infertilidad, es menos probable que esto suceda. Este valor predictivo es de particular importancia para las parejas con infertilidad inexplicada.

En las parejas con fertilidad comprobada, la tasa promedio mensual de concepción es sólo de 20 a 25%. La tasa máxima es de 33%, en el primer mes de intentarlo, y desciende rápidamente, alrededor de 5% cada mes a partir de entonces. La expectativa de cualquier tratamiento para la infertilidad debe juzgarse contra esas cifras. El tratamiento se debe ofrecer cuando las probabilidades de concebir de forma natural son inaceptablemente bajas (<1 a 2% por ciclo, o 20 a 30% después de 2 años). Existen tratamientos simples, como la inducción de la ovulación y la inseminación intrauterina, que son adecuados en situaciones específicas (Cuadro 2) y en los que se espera alcanzar una tasa de embarazo de aproximadamente 10% por ciclo. Cualquier técnica de reproducción asistida es adecuada para casi todo tipo de problema de infertilidad; incluso con la más avanzada tecnología se espera sólo

Cuadro 1. Procedimientos comúnmente utilizados como técnicas para reproducción asistida

Tipo de tecnología para reproducción asistida	*Procedimiento*
Fertilización *in vitro*	Procedimiento en cuatro fases: hiperestimulación ovárica controlada, recopilación de ovocitos mediante guía ultrasonográfica, fertilización con esperma *in vitro* y recolocación del embrión en el útero.
Transferencia intratubárica de gametos	Similar a la fecundación *in vitro*, excepto que los ovocitos y el esperma se inyectan en la trompa de Falopio mediante guía laparoscópica y la fertilización tiene lugar dentro del cuerpo.
Inyección intracitoplásmica de espermatozoides	Un solo espermatozoide se inyecta directamente en el ovocito para facilitar la fertilización, por lo menos debe haber algunos espermatozoides viables en la eyaculación, en el epidídimo o en el testículo.
Aspiración de espermatozoides del epidídimo mediante microcirugía	Tratamiento de la azoospermia obstructiva cuando no se encuentran espermatozoides en la eyaculación; los espermatozoides se obtienen directamente del epidídimo mediante aspiración con aguja.
Extracción de espermatozoides del testículo	Tratamiento de la azoospermia obstructiva y no obstructiva cuando no se encuentran espermatozoides en la eyaculación o en el epidídimo; los espermatozoides se obtienen directamente del testículo mediante biopsia.

Cuadro 2. Tratamientos comunes para la infertilidad y sus indicaciones

Tratamiento para la infertilidad	*Indicaciones*
Inducción de la ovulación sola	Anovulación
Inseminación intrauterina sola	Problemas para el coito, factores inmunológicos, factores cervicales, factores masculinos limítrofes.
Inducción de la ovulación e inseminación intrauterina	Infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada, factores masculinos limítrofes.
Transferencia intratubárica de gametos	Infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada.
Fertilización *in vitro*	Infertilidad tubárica, endometriosis moderada a severa, infertilidad masculina, falla ante otros tratamientos para la infertilidad.
Inyección intracitoplásmica de espermatozoides	Infertilidad masculina severa, fertilización previa fallida.
Donación de ovocitos	Falla primaria o secundaria ovárica, alteraciones genéticas familiares, múltiples tratamientos para la infertilidad no exitosos.

25 a 30% de tasa de éxito por ciclo. Puede ser necesario repetir varias veces el tratamiento antes de tener éxito. Se ha demostrado una constante elevación en las tasas acumulativas de embarazo durante los primeros seis ciclos. Antes de que una pareja infértil se reclute para un programa de fertilización *in vitro*, debe advertírsele que el embarazo acumulativo y las tasas de natalidad disminuyen con la edad de la mujer. El embarazo acumulado y las tasas de recién nacidos vivos después de cinco ciclos de fecundación *in vitro* es de 54 y 45%, respectivamente, a edades <35 años; de 38.7 y 28.9%, de 35 a 39 años; y de 20.2 y 14.4%, a edades >40 años. También hay que destacar el estrés, el tiempo laboral perdido, el costo y las complicaciones de los tratamientos. Se deben discutir alternativas como la adopción o la posibilidad de no tener hijos. La aceptación de los pacientes es muy importante, pero a menudo se descuida durante la evaluación de infertilidad.

Inseminación artificial humana

Los primeros antecedentes de inseminación artificial en animales se remontan a la época de la hegemonía sumeria en el Medio Oriente, cuando se practicaba artesanal y exitosamente primero en ovinos y luego en equinos. Como dato curioso, Juana de Portugal, esposa de Enrique IV Rey de

Castilla, "El impotente", fue inseminada en 1462 con semen de un desconocido y dio a luz a Juana "La Beltraneja", sin que exista un informe médico al respecto.[1] En 1677, Leeuwenhoek, con sus propios microscopios, observó y describió espermatozoides. Spallanzani, en 1780, puntualizó que sólo la unión de un huevo y un espermatozoide dan origen a un embrión; él mismo practicó inseminaciones artificiales exitosas en anfibios y peces, y a una perra que parió tres cachorros sanos 62 días después. En 1790, Hunter recogió en una jeringa caliente el semen de un comerciante con hipospadias, y lo depositó en la vagina de su mujer con un resultado exitoso, lo que constituye el primer procedimiento registrado de inseminación artificial exitoso en humanos. Sims, en 1866, reportó la obtención de embarazos en seis pacientes tratadas con inseminación artificial durante 55 procedimientos. En 1880, Mantegazza inauguró el primer banco de esperma veterinario en el mundo con fines netamente comerciales. Pancoast realizó la primera inseminación artificial registrada en el mundo con semen de un donante. En 1899 se dio a conocer en Rusia la aplicación de técnicas modernas de inseminación artificial; e Ivanoff, en 1922, reportó sobre inseminación exitosa en yeguas. En 1949 se diseñaron técnicas de congelación y descongelación de esperma, incluyendo el humano; asimismo, surgió la idea de añadir antibióticos a las muestras de semen, para evitar la transmisión de enfermedades venéreas. Para 1950 la inseminación artificial era ya una industria establecida. Bunge y Sherman, en 1953, reportaron el primer embarazo utilizando semen congelado. Entre 1957 y 1958 se reportaron técnicas de capacitación para mejorar la calidad espermática. A partir de 1970 han avanzado sustancialmente las técnicas de recolección de semen, preparación espermática, medios de cultivo, tecnología óptica y material para efectuar los procedimientos de inseminación artificial.[2]

La inseminación artificial es un procedimiento de reproducción asistida de baja complejidad, generalmente practicado en un consultorio, en el que se preparan células espermáticas y después se colocan, utilizando material especial, dentro del tracto reproductor femenino, sin haber coito, con el objetivo de obtener un embarazo.[3] Se puede clasificar, por el origen de los espermatozoides, en homóloga o conyugal (de su esposo o pareja), o heteróloga o de donante; por el sitio donde se coloca la muestra, en vaginal, intracervical, intrauterina (la más utilizada y efectiva), por perfusión, intraperitoneal e intrafolicular; por la preparación del recipiente, en ciclos naturales o por estimulación ovárica controlada, que incrementa las tasas de éxito; y por el manejo de la muestra espermática, en espécimen fresco, casi siempre para muestras homólogas, o espécimen congelado, para muestras heterólogas y luego de pasar por tamizaje estricto de infecciones.[4]

La inseminación artificial elimina los factores que retardan la dinámica espermática en el tracto genital, mejora las características fertilizantes de los espermatozoides y las del endometrio. Con ella y el monitoreo asociado se tiene una idea certera del momento ovulatorio y mayor cantidad de óvulos (2 a 3 folículos), lo que aumenta la probabilidad de embarazo.[5]

Indicaciones para inseminación con muestra homóloga

Este procedimiento está indicado cuando existen impedimentos fisiológicos en el hombre o la mujer para que el embarazo ocurra como resultado normal del coito. Por el lado masculino: *a)* imposibilidad para depositar el eyaculado en la vagina, por hipospadias, impotencia, eyaculación retrógrada, trastornos neurológicos; *b)* preservación de la fertilidad (semen congelado previo a tratamiento médico o quirúrgico de tumores testiculares); *c)* hipospermia (<1 mL); y *d)* alteraciones del seminograma (oligoastenozoospermia, toxinas en el plasma seminal). Por el lado femenino: *a)* anomalías anatómicas cervicales o moco cervical insuficiente o inadecuado; *b)* infertilidad por factor endócrino-ovárico (disfunción ovulatoria); *c)* endometriosis estadios I ó II (mínima o leve); *d)* infertilidad por factores inmunológicos; *e)* infertilidad inexplicable, y *f)* vaginismo o imposibilidad orgánica femenina.[6-8]

Indicaciones para inseminación con muestra heteróloga

Por el lado masculino: *a)* azoospermia total y oligoastenoteratozoospermia severa, cuando no se aceptan otras técnicas de alta complejidad, o cuando éstas han fracasado; *b)* enfermedad genética, sin aceptación de diagnóstico genético preimplantacional; y *c)* enfermedades de transmisión vertical (por ejemplo, SIDA). Por el lado femenino: *a)* incompatibilidad de Rh con isoinmunización previa; *b)* mujeres solteras o lesbianas con deseo de procrear.[9,10]

Condiciones para la inseminación artificial

El procedimiento puede realizarse cuando: *a)* hay evidencia de función ovárica, en mujeres <38 años; *b)* hay buena reserva ovárica (tamizaje de reserva en mujeres de 35 a 38 años); *c)* histerosalpingografía que evidencie por lo

menos una salpinge permeable (valorando la conveniencia de efectuar laparoscopia en caso de obstrucción bilateral); *d)* seminograma de acuerdo con los criterios de la OMS que revele por lo menos un recuento de espermatozoides móviles de tres millones; *e)* serologías negativas para rubéola, toxoplasmosis, hepatitis B y C, sífilis y virus de inmunodeficiencia humana; *f)* citologías cervicovaginales negativas a neoplasias, descartada la posibilidad de infección por virus de papiloma humano; *g)* cultivos vaginales de clamidia, micoplasma, ureaplasma y gonococo negativos; *h)* se han tratado los aspectos psicológicos de la pareja; *i)* hay firma de consentimiento informado de los riesgos, complicaciones y resultados, y *j)* una prueba de transferencia transcervical positiva.[11-13] Se contraindica cuando hay neoplasias del aparato reproductor, cervicitis intensas, endometritis, obstrucción tubaria bilateral o trastornos graves de los parámetros seminográficos.

Complicaciones de la inseminación artificial

Las complicaciones más comunes son: contracciones uterinas (5%), manchado transvaginal (1%), malestar abdominal con náusea (0.5%) e infección (0.2%). Otras incluyen: elevación de títulos de anticuerpos anti-esperma en pacientes sensibilizadas, perforación uterina y embarazo múltiple.[14,15]

Resultados de la inseminación intrauterina

En términos generales, las cifras de resultados en tasas de embarazo por ciclo, van de 3.5 a 18.5%, con tasas acumuladas de 17, 26 y 44%, a 3, 6 y 12 meses, respectivamente. Desde luego, los resultados dependen de muy diversas variables del procedimiento y de las pacientes, por lo que los rangos son muy amplios y, en ocasiones, aparentemente discordantes.[16-20]

El 25 de julio de 2012, Louis Brown, el primer ser humano nacido gracias a una técnica de reproducción asistida cumplió 34 años. Se estima que hoy hay cinco millones de personas que nacieron por esas técnicas. La historia de la reproducción asistida ha pasado por tres etapas que coinciden con cada una de las décadas de su existencia. En la primera, en la década de 1980, se desarrollaron los medicamentos para la estimulación ovárica y se empezó a utilizar el ultrasonido en sustitución de la laparoscopia para la captura de óvulos. En esta primera década se establecen las dosis adecuadas para la estimulación de la ovulación y también los riesgos y complicaciones de una estimulación agresiva. En la segunda etapa, en los 1990, se empiezan a utilizar técnicas de más alta complejidad, como la micromanipulación de embriones; surgen la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, la biopsia de blastómeros y la eclosión asistida, que han permitido ampliar las indicaciones de las técnicas de reproducción asistida, en un principio sólo utilizadas para el tratamiento del factor tubo peritoneal irreversible. En la tercera etapa, que coincide con el inicio del presente siglo, los esfuerzos se dirigen a la mejora en los laboratorios de embriología y al desarrollo de métodos que permitan conocer el estado de salud del embrión, lo que ha dado lugar a la utilización de esquemas de estimulación ovárica con dosis menores de medicamentos obtenidos por ingeniería genética. La tendencia en la actualidad es alcanzar la meta de la reproducción asistida que es la transferencia de un solo embrión sano.

La selección de pacientes para las técnicas de reproducción asistida es el primer paso de todo el proceso. Una correcta selección llevará al éxito, de la misma forma que una mala selección conducirá al fracaso. Para una adecuada selección se debe contar con un protocolo de estudio completo de la pareja infértil, con el que se evalúen los diferentes factores que pueden ser la causa de la infertilidad. Aquí proponemos la estrategia para la selección de candidatas a fertilización *in vitro* y sus variantes con las técnicas de micromanipulación.

Criterios para la selección de pacientes

Inicialmente, el factor tuboperitoneal fue la principal indicación para llevar a cabo las técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. En la actualidad, las indicaciones se han ampliado notablemente. Entre las causas más frecuentes están: el daño severo o la ausencia de trompas de Falopio, endometriosis, factor masculino anormal e infertilidad inexplicable resistente a tratamientos de menor complejidad.

Edad. En la mujer, la fertilidad tiene una estrecha relación con la edad. La mayor cantidad de óvulos (6 a 7 millones) se da en la vida fetal, alrededor de la semana 20 de gestación. El número de ovocitos decrece a 1 o 2 millones para el momento del nacimiento, 300,000-500,000 en la pubertad, 25,000 a los 37 años y sólo 1,000 a los 51 años.[21] Debido a que los ovocitos no se renuevan, la fecundidad tiende a disminuir con la edad, lo que es notable a partir de los 32 años y más rápido a partir

de los 37.[22] Aparte de esta disminución biológica de la capacidad reproductiva, los paradigmas sociales de la mujer han cambiado radicalmente. Todavía en el siglo pasado el rol de la mujer como base de la familia, encargada de la crianza de los hijos, era la única opción. Hoy, en la mayoría de las sociedades occidentales, la mujer tiene la misma oportunidad que el hombre para una formación profesional, que asegura su posterior entrada al mercado laboral. El resultado de este cambio es la posposición de la maternidad a una edad en la que se cuente con solvencia económica, pero no con la misma solvencia biológica para lograr un embarazo. La aparición de enfermedades propias de mujeres de mayor edad, como la miomatosis uterina o la endometriosis, puede ser causa de infertilidad. Más aún, muchas mujeres ni siquiera piensan en la formación de una familia tradicional integrada por el padre, la madre y los hijos: deciden ser madres solteras o formar una familia con una pareja del mismo género. Con base en estudios que relacionan la edad con la fecundidad,[23,24] proponemos recomendar la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones para mujeres entre 38 y 41 años de edad; para mujeres de más de 42 años es recomendable la fertilización *in vitro* con donación de óvulos.

Factor tuboperitoneal. Se estima que el factor tuboperitoneal es causa de infertilidad en 25% de los casos, aunque la cifra es variable y depende de la población estudiada.[25] Diferentes alteraciones, entre las que se encuentran los procesos infecciosos, la endometriosis y el antecedente de cirugías pélvicas, o los casos de peritonitis de causa no ginecológica, pueden afectar la anatomía y función de las trompas de Falopio. Para las mujeres con ausencia de trompas de Falopio o daño tubario irreversible y oclusión tubaria bilateral, la única opción para lograr el embarazo es la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones.

Oclusión tubaria bilateral quirúrgica. En la decisión de realizar una recanalización tubaria o fertilización *in vitro* en pacientes con antecedente de oclusión tubaria bilateral, debe considerarse la edad de la mujer, la reserva ovárica, la calidad seminal, la técnica empleada para la oclusión tubaria y otros factores de infertilidad. No hay estudios que comparen el éxito en las tasas de embarazo cuando se emplea la recanalización tubaria contra la fertilización *in vitro*.[26] La fertilización *in vitro* tiene mejores tasas de embarazo por ciclo que la recanalización tubaria. La recanalización para reversión de salpingoclasia tiene tasas acumuladas de embarazo más altas y es más rentable que la fertilización *in vitro*, aun en mujeres de mayor edad.[26]

Hidrosalpinx. Una de las causas más claras de infertilidad de origen tubario, es el hidrosalpinx. Varias teorías han tratado de explicar el efecto del hidrosalpinx en la fertilidad. Se ha mencionado que el líquido del hidrosalpinx tiene un efecto embriotóxico, que afecta la interacción entre el embrión transferido y el endometrio o, incluso, que afecta la calidad de los ovocitos.[27] Se ha calculado que el hidrosalpinx disminuye a la mitad las tasas de embarazo en las pacientes sometidas a fertilización *in vitro*. Se recomienda realizar salpingectomía u oclusión tubaria proximal en las pacientes con hidrosalpinx antes de la fertilización *in vitro*.[28]

Endometriosis. La endometriosis es una causa reconocida de infertilidad. Aún en los casos de endometriosis mínima o leve, sin ningun otro factor alterado, se ha observado disminución de la fecundidad.[29] El tratamiento es complejo debido a que, independientemente de la enfermedad, influyen otros factores con efecto aditivo, como la edad. En general, el tratamiento de los casos de endometriosis mínima o leve logra buenos resultados con la hiperestimulación ovárica y técnicas de baja complejidad después de la ablación quirúrgica de los implantes endometriósicos, preferentemente por vía laparoscópica. Sin embargo, en los casos de endometriosis moderada o severa los estudios han arrojado resultados controvertidos. Un estudio realizado en Italia muestra que el resultado de la fertilización *in vitro* es muy pobre en pacientes con endometriosis III y IV.[30] Otros estudios muestran resultados similares en fertilización *in vitro* al comparar pacientes con endometriosis o con factor tubario.[31] No hay estudios controlados, aleatorizados, que demuestren que la fertilización *in vitro* sea más eficaz que el tratamiento expectante después de cirugía en casos de endometriosis moderada y severa. Un estudio controlado y aleatorizado con un grupo pequeño de pacientes demostró que, de 15 pacientes sometidas a fertilización *in vitro,* se embarazaron cinco (33%) contra ningún embarazo en seis pacientes con sólo tratamiento expectante.[32] A pesar de la ausencia de estudios controlados aleatorizados, la fertilización *in vitro* parece la mejor opción para los casos de endometriosis moderada y severa, inmediatamente después del tratamiento quirúrgico.

Infertilidad inexplicable. Se calcula que hasta 30% de las parejas infértiles padecen infertilidad inexplicable.[33]

Se considera infertilidad inexplicable cuando después de una evaluación básica que incluya evidencia de ovulación, adecuada calidad seminal y permeabilidad de las trompas de Falopio, no se demuestra ninguna anormalidad. En ausencia de una causa corregible, el tratamiento de la infertilidad inexplicable es empírico y ha utilizado desde la inducción de ovulación y la inseminación artificial hasta la fertilización *in vitro*. Una revisión sistemática parece demostrar que la fertilización *in vitro* es más efectiva que la superovulación junto con inseminación artificial.[34] Sin embargo, no hay estudios controlados que demuestren que la fertilización *in vitro* es más efectiva que el manejo expectante, el citrato de clomifeno o la inseminación artificial sola (sin estimulación de la ovulación). Para parejas con infertilidad inexplicable es prudente considerar, primero, los tratamientos más simples y optar por la fertilización *in vitro*, debido a su costo y complicaciones potenciales, sólo si fallan.

Factor masculino. El varón contribuye en aproximadamente 40% de los casos de infertilidad.[35] El análisis seminal, valorado de acuerdo con los parámetros de la OMS, es el estudio a partir del cual se requerirá o no de un acercamiento diagnóstico más complejo. La selección de pacientes masculinos para una técnica de reproducción asistida dependerá de la alteración encontrada. En términos generales, se acepta que la fertilización *in vitro* está indicada en el factor masculino moderadamente alterado; para un factor masculino serveramente afectado, se recomiendan técnicas más complejas, como la inyección intracitoplasmática de espermatozoides.[36] Los parámetros seminales más importantes para tomar la decisión de usar una técnica de reproducción asistida de alta complejidad por factor masculino son la cantidad y morfología de los espermatozoides, es más importante la segunda. Con una morfología espermática normal menor a 2%, se recomienda la fertilización *in vitro* con inyección intracitoplásmica; con morfología espermática de 2 a 4%, fertilización *in vitro* convencional. En los casos de fracaso de la inseminación intrauterina homóloga, en ausencia de patología tubaria u ovulatoria, se recomienda la inyección intracitoplásmica. En casos de factor masculino severamente afectado, sólo la inyección intracitoplásmica ofrece buenos resultados. La inyección intracitoplásmica con espermatozoides obtenidos de testículo o epidídimo es una técnica segura y es el tratamiento de primera elección en muchos casos en los que la inyección de espermatozoides de eyaculado no es aplicable.

Donación de ovocitos

El procedimiento de reproducción asistida comúnmente llamado ovodonación o donación de ovocitos consiste en utilizar los óvulos de una mujer joven (donadora), sin factores de riesgo, para que sean fertilizados por el espermatozoide de la pareja de una mujer (receptora) que por alguna razón no puede o no desea utilizar sus propios óvulos, para después transferir al producto de la fertilización a la receptora. La donación de ovocitos forma parte integral de las técnicas de reproducción asistida actuales. La indicación original para este procedimiento fue para mujeres con insuficiencia ovárica primaria (falla ovárica prematura) o para mujeres con algún trastorno genético que no querían correr riesgo de transmitirlo a su descendencia. Actualmente, la donación de ovocitos es un procedimiento indicado en mujeres con diferentes trastornos reproductivos y con frecuencia se lleva a cabo en mujeres de edad reproductiva avanzada.[37] Este procedimiento es, actualmente, la única terapia efectiva para la infertilidad en mujeres con insuficiencia ovárica y para la mayoría de mujeres en edad reproductiva avanzada. En Estados Unidos se calcula que cada año se hacen aproximadamente 17,000 intentos de embarazo a través de procedimientos de fertilización *in vitro* con ovocitos donados.[38]

Indicaciones

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva propone las siguientes indicaciones: *a)* insuficiencia ovárica primaria (falla ovárica prematura) o disgenesia gonadal; es una indicación absoluta, dado que se presupone que el aparato folicular original de la mujer se ha agotado; las mujeres con síndrome de Turner son susceptibles de fertilización *in vitro* con ovodonación; sin embargo, estas mujeres, que con frecuencia tienen anormalidades cardiovasculares, tienen alta tasa de mortalidad cardiovascular durante el embarazo debido a disección de la aorta; por esta razón, antes de intentar el embarazo, las mujeres con síndrome de Turner deben tener una evaluación médica completa, con especial atención a las funciones cardiovascular y renal;[39] *b)* evitar la transmisión de una enfermedad genética; sin ser una indicación absoluta, ya que la pareja es quien tiene la última palabra, el beneficio médico de esta indicación es indiscutible; *c)* función ovárica ausente o disminuida; *d)* persistencia de pobre calidad ovocitaria durante técnicas de reproducción asistida o falla en intentos de fertilización *in vitro* previos; los procedimientos de fertilización *in vitro*

con ovocitos propios no garantizan la mejora de la calidad ovocitaria ni su capacidad de implantación; cuando estos defectos persisten puede indicarse ovodonación; *e)* edad reproductiva avanzada (>40 años); actualmente, mujeres en la perimenopausia, o francamente postmenopáusicas, y mujeres que no han tenido éxito para embarazarse con los tratamientos tradicionales, representan la mayoría de las tratadas con este procedimiento.[37] Las mujeres en edad reproductiva avanzada son una población con alto riesgo de complicaciones durante el embarazo, particularmente si se trata de embarazo múltiple. Una recomendación importante para estas mujeres es que sólo se transfieran uno a dos embriones con el objetivo de reducir las tasas de embarazo múltiple, manteniendo tasas elevadas de embarazo. En los casos en los que se obtengan blastocitos de alta calidad, debe considerarse la posibilidad de sólo transferir un embrión.[40]

REFERENCIAS

1. Herrero del Collado T. La inseminación artificial ante el derecho penal. Granada: Universidad de Granada, 1969.
2. Orta García A. Inseminación artificial terapéutica, semen de donador: mitos y realidades en la selección del sexo. En: Vázquez Benítez E, editor. Medicina Reproductiva. México: Manual Moderno, 2003;305-315.
3. Angell NF, Moustafa HF, Rizk BRM, Nawar MG, et al. Intrauterine insemination. In: Rizk B, Garcia-Velasco J, Sallam H, Makrigiannakis A, editores. Infertility and assisted reproduction. Nueva York: Cambridge University Press, 2008;416-427.
4. Martinez AR, Bernardus RE, Vermeiden JP, Schoemaker J. Basic questions on intrauterine insemination: an update. Obstet Gynecol Surv 1993;48:811-828.
5. Allahbadia GN, Gandhi G, Gosrani S. Human semen banking -Where are we today? In: Allahbadia GN, editor. Intrauterine insemination. Londres: Taylor & Francis, 2005;318-340.
6. Barwin BN. Intrauterine insemination of husband's semen. J Reprod Fertil 1974;36:101-106.
7. Hanson FM, Rock J. Artificial insemination with husband's sperm. Fertil Steril 1951;2:162-174.
8. Nachtigall RD, Faure N, Glass RH. Artificial insemination of husband's sperm. Fertil Steril 1979;32:141-147.
9. Orta García A. Inseminación terapéutica con semen de donador. En: Vázquez Benítez E, editor. Medicina reproductiva en México, 2a ed. México: Manual Moderno, 2003;305-308.
10. Potter RG. Artificial insemination by donors; analysis of seven series. Fertil Steril 1958;9:37-53.
11. Karande VC. Patient selection and management to optimize success in an intrauterine insemination program. In: Allahbadia GN, editor. Intrauterine insemination. Londres: Taylor & Francis, 2005;75-85.
12. Marcus SF. Intrauterine insemination. In: Brinsden PR, editor. Textbook of in vitro fertilization and assisted reproduction. Abingdon: Taylor & Francis, 2005;259-269.
13. Remohí J, Bellver A, Requena A, Pellicer A. Recuento de espermatozoides móviles. En: Remohí J, Bellver A, Requena A, Pellicer A, editores. Guía de protocolos en reproducción humana. Madrid: Momento Médico Iberoamericana, 2009;17-18.
14. Lenton EA. Stimulated intrauterine insemination: efficient, cost-effective, safe? Hum Fertil 2004;7:253-265.
15. Norwitz ER. Multiple pregnancy. Trends, past, present and future. Infert Reprod Med 1998;9:351-369.
16. Balasch J. Gonadotropin ovarian stimulation and intrauterine insemination for unexplained infertility. Reprod Biomed Online 2004;9:664-672.
17. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999;340:177-183.
18. Kemmann E, Bohrer M, Shelden R, Fiasconaro G, et al. Active ovulation management increases the monthly probability of pregnancy occurrence in ovulatory women who receive intrauterine insemination. Fertil Steril 1987;48:916-920.
19. Nyboe Andersen A, Goossens V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, et al. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. Hum Reprod 2009;24:1267-1287.
20. Shenfield F, Doyle P, Valentine A, Steele SJ, et al. Effects of age, gravidity and male infertility status on cumulative conception rates following artificial insemination with cryopreserved donor semen: analysis of 2998 cycles of treatment in one centre over 10 years. Hum Reprod 1993;8:60-64.
21. Committee on Gynecologic Practice of American College of Obstetricians and Gynecologists, Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Age-related fertility decline: a committee opinion. Fertil Steril 2008;90(suppl. c5):S154-S155.
22. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, et al. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod 1992;7:1342-1346.
23. Reprodcutive Endocrinology and Infertility Committee, Family Physicians Advisory Committee, Maternal-Fetal Medicine Committee, Executive and Council of the Society of Obstetricians, et al. Advanced reproductive age and fertility. J Obstet Gynaecol Can 2011;33:1165-1175.
24. Johnson JA, Tough S. Delayed child-bearing. J Obstet Gynaecol Can 2012;34:80-93.
25. Pérez Peña E. Atención integral de la infertilidad, 3a ed. México: Panamericana, 2011.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Committee opinion: role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology. Fertil Steril 2012;97:539-545.
27. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilization. Cochrane Database Syst Rev 2010;20:CD002125.
28. Déchaud H, Daurès JP, Arnal F, Humeau C, et al. Does previous salpingectomy improve implantation and pregnancy rates in patients with severe tubal factor infertility who are undergoing

in vitro fertilization? A pilot prospective randomized study. Fertil Steril 1998;69:1020-1025.
29. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. Fertil Steril 2006;86(5 suppl.1):S156-S160.
30. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, et al. Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. Acta Obstet Gynecol Scand 2011;90:1232-1238.
31. Opøien HK, Fedorcsak P, Omland AK, Abyholm T, et al. In vitro fertilization is a successful treatment in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril 2012;97:912-918.
32. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. Fertil Steril 1993;59:1239-1244.
33. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectivenes and treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 2006;86(5 suppl.1):S111-S114.
34. Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2012;18:CD003357.
35. Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. Fertil Steril 2006;86(5 suppl.1):S202-S209.
36. Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. Reprod Biol Endocrinol 2010;6:21.
37. Sauer MV, Kavic SM. Oocyte and embryo donation 2006: reviewing two decades of innovation and controversy. Reprod Biomed Online 2006;12:153-162.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology (ART). Atlanta: CDC, 2012.
39. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Increased maternal cardiovascular mortality associated with pregnancy in women with Turner syndrome. Fertil Steril 2006;86(5 suppl.1):S127-S128.
40. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidelines on number of embryos transferred. Fertil Steril 2009;92:1518-1519.

ESQUEMAS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA PARA TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD

La estimulación ovárica controlada es una parte de la fertilización *in vitro* que induce el desarrollo de múltiples folículos dominantes y, con ello, la maduración de múltiples ovocitos para aumentar la posibilidad de lograr un embarazo. Debe diferenciarse de la inducción de la ovulación, cuya finalidad es inducir el desarrollo monofolicular en mujeres anovulatorias. No existe un esquema único de estimulación ovárica controlada que pueda aplicarse a todos los casos. El diseño de un esquema debe considerar: *a)* la edad de la paciente, *b)* la evaluación de la reserva ovárica, *c)* la respuesta a ciclos previos de estimulación, y *d)* el índice de masa corporal. Para mujeres con respuesta ovárica normal esperada se proponen protocolos largos con agonistas de hormona liberadora de gonadotropina y hormona folículo estimulante recombinante o con antagonistas de hormona liberadora y hormona recombinante. Para mujeres con respuesta ovárica alta esperada, los esquemas son los mismos pero con dosis menores de hormona folículo estimulante. Para mujeres con respuesta ovárica baja esperada, se propone el protocolo *stop* con agonista de hormona liberadora y hormona folículo estimulante; o protocolo con antagonista, ambos con dosis mayores de hormona folículo estimulante.

Han transcurrido 34 años desde el informe del nacimiento de Louise Brown en Oldham, Inglaterra, el primer nacimiento obtenido en el mundo mediante fertilización *in vitro* en un ciclo natural. Con la idea de mejorar los resultados, se inició el uso de estimulación ovárica controlada que, desde entonces, ha sido parte integral de la fertilización *in vitro*. Su objetivo es inducir el desarrollo de múltiples folículos dominantes y, con ello, la maduración de múltiples ovocitos para aumentar la oportunidad de lograr un embarazo.[1] La estimulación ovárica controlada es un tratamiento que interfiere con los mecanismos fisiológicos subyacentes a la selección de un folículo dominante único.[2] Esto debe diferenciarse claramente de la inducción de ovulación, que tiene la finalidad de inducir el desarrollo monofolicular y la ovulación en mujeres anovuladoras.[3]

Estimulación ovárica controlada

Cuatro conceptos son decisivos para el manejo clínico óptimo de la estimulación ovárica controlada para fertilización *in vitro*:

1. *Investigación de la reserva ovárica*. La edad es un factor determinante en la evaluación de la reserva ovárica y para ello se han utilizado múltiples pruebas. Éstas incluyen: prueba de citrato de clomifeno,[4] prueba de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH),[5] prueba de agonista de hormona liberadora de gonadotropina,[6] cuantificación de niveles séricos de hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol en día tres del ciclo,[5] cuantificación de inhibina B sérica,[7] cuantificación de hormona antimülleriana[8] y ultrasonido endovaginal para medición basal del volumen ovárico, conteo de folículos antrales y flujo sanguíneo del estroma ovárico.[9-11] La determinación basal de las concentraciones

de hormonas folículo estimulante, luteinizante, estradiol en día tres del ciclo y el conteo basal de folículos antrales son las pruebas de evaluación más utilizadas para reserva ovárica. La cuantificación del nivel sérico de hormona antimülleriana ha demostrado ser la más precisa, pero no se emplea de manera rutinaria.

2. *Tratamiento individualizado.* No existe un esquema único de estimulación ovárica controlada que pueda aplicarse en todos los casos; de hecho, el diseño de un esquema debe tomar en cuenta una variedad de factores, que incluyen, entre otros: *1)* edad de la paciente, *2)* evaluación de la reserva ovárica, *3)* respuesta ovárica en ciclos previos de estimulación, y *4)* índice de masa corporal.[12]

3. *Prevención de complicaciones.* La complicación más frecuente de la estimulación ovárica controlada es el síndrome de hiperestimulación ovárica, particularmente en su forma grave, debido al riesgo potencial de ser fatal. La identificación de mujeres en riesgo de padecerlo es crítica para su prevención. Navot y colaboradores.[13] identificaron las características comunes de mujeres con predisposición al síndrome de hiperestimulación ovárica, que incluyen: mujeres menores de 35 años, delgadas o con síndrome de ovario poliquístico u ovarios que semejan síndrome de ovario poliquístico. La consideración cuidadosa de la dosis inicial de gonadotropina es decisiva para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica, mientras se cumple el objetivo de recuperar una aceptable cohorte de ovocitos maduros. Los valores de estradiol asociados con la aparición del síndrome son controvertidos, pero se consideran cercanos o superiores a 5,000 pg/mL para fertilización *in vitro*. Algunas de las medidas propuestas para disminuir el riesgo de un síndrome de hiperestimulación ovárica severo incluyen: *1)* utilizar esquemas de estimulación ovárica "suave" (dosis bajas de gonadotropinas), *2)* suspender temporalmente la administración de gonadotropinas (*coasting*),[14] *3)* disminuir la dosis de gonadotropina coriónica humana (hCG) de 10,000 a 5,000 UI, *4)* sustituir la gonadotropina urinaria por compuestos de vida media más corta como gonadotropina recombinante (rhCG) o un agonista de hormona liberadora de gonadotropina,[15] *5)* usar cabergolina 0.5 mg a partir del día que se empiece a administrar gonadotropina,[16] *6)* criopreservar ovocitos o embriones y diferir la transferencia embrionaria para otro ciclo,[17,18] y *7)* usar antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina.[19]

Preparaciones hormonales y esquemas

Las gonadotropinas son los agentes fundamentales utilizados para la estimulación ovárica controlada. La combinación de supresión hipofisaria con agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina y gonadotropinas exógenas en los protocolos de reproducción asistida ha traído beneficios importantes que incluyen: *1)* mejoría en la estimulación del desarrollo folicular y en la calidad de los ovocitos en desarrollo, *2)* prevención de liberación prematura de hormona luteinizante, *3)* disminución en la tasa de cancelación y *4)* mejoría en la tasa de embarazo.[20,21]

La primera gonadotropina utilizada fue la humana menopáusica (hMG) urinaria, que contiene cantidades iguales de hormonas folículo estimulante y luteinizante. Después aparecieron en el mercado las preparaciones urinarias purificadas y altamente purificadas, que contienen la última <0.1 UI de hormona luteinizante y <5% de proteínas copurificadas. La hormona folículo estimulante recombinante (rFSH), carente de actividad luteinizante y con <1% de proteínas copurificadas, se introdujo a mediados del decenio del 1990.[22]

No existe un esquema único aplicable a todas las circunstancias y, de hecho, pueden utilizarse múltiples esquemas para una misma situación. Algunas definiciones y terminología se enlistan en el Cuadro 1. A continuación se presentan los esquemas más ampliamente aceptados y utilizados internacionalmente, basados sobre todo en la respuesta ovárica esperada.

Esquemas para mujeres con respuesta ovárica normal esperada. Las mujeres con respuesta ovárica normal se identifican como las que tienen: *a)* reserva ovárica normal manifestada por niveles de hormona folículo estimulante en día 3 <10 mUI/mL, niveles de estradiol (E2) de 30 a 50 pg/mL, volumen ovárico normal (3 a 10 mL/ovario), conteo de folículos antrales de 5-10/ovario y hormona antimülleriana (HAM) de 1.0-3.0 ng/mL, y *b)* respuesta ovárica normal manifestada por la producción de 5 a 15 folículos maduros en respuesta a la estimulación ovárica controlada convencional, con concentraciones pico de estradiol de 1,000-3,000 pg/mL. En este grupo de mujeres se utilizan generalmente dos diferentes esquemas de estimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida de alta complejidad:

1. *Protocolo largo con agonista de hormona liberadora de gonadotropina y hormona folículo estimulante*

Cuadro 1. Terminología y definiciones de fertilización *in vitro*

Terminología para ciclos

Recomendada	*Reemplaza*
Ciclo natural	ciclo espontáneo, no estimulado
Ciclo natural modificado	seminatural, natural controlado
Estimulación leve	suave, mínima, amigable
Convencional	estándar, de rutina, EOC

Definiciones

Terminología	*Meta (Cantidad de ovocitos)*	*Medicamentos*
Ciclo natural	1	Ninguno
Ciclo natural modificado	1	hCG solamente, antagonista y respaldo FSH/HMG
Leve	2 a 7	FSH/HMG dosis bajas, CC, IA y antagonista
Convencional	≥8	dosis convencionales FSH/HMG, agonista o antagonista

EOC: estimulación ovárica controlada; hCG: gonadotropina coriónica humana; FSH: hormona folículo estimulante; HMG: menotropinas humanas; CC: citrato de clomifeno; IA: inseminación artificial.

recombinante. Se recomienda el uso de anticonceptivo oral combinado en el ciclo previo a la estimulación. Se utiliza acetato de leuprolide a partir del día 21 de la fase lútea previa a una dosis de 0.5-1.0 mg/día y se disminuye a 0.25-0.50 mg/día al inicio de la menstruación. Se inicia la hormona folículo estimulante recombinante en el día tres del ciclo menstrual a una dosis inicial de 150-300 UI/día. Las dosis se ajustan de forma individualizada de acuerdo con el monitoreo de la respuesta ovárica evaluada mediante cuantificación de los niveles séricos de estradiol y del crecimiento folicular por ultrasonido transvaginal. El monitoreo se realiza con ultrasonido y cuantificación de estradiol sérico al inicio de la estimulación, después de cuatro o cinco días de estimulación y posteriormente cada tercer día hasta la administración de la gonadotropina coriónica humana. Se administra la dosis de disparo de gonadotropina (10,000 UI, IM) cuando al menos dos folículos alcanzan 17 mm de diámetro promedio.[23] Se realiza la captura de los ovocitos guiada con ultrasonido transvaginal 34 a 36 horas después de la administración de gonadotropina.

2. *Protocolo con antagonista de hormona liberadora de gonadotropina y hormona folículo estimulante recombinante.* Este protocolo es habitualmente precedido por el uso de un anticonceptivo oral en los días 1 al 21 del ciclo previo y entonces se inicia hormona folículo estimulante en el día tres del ciclo a una dosis de 150-300 UI/día. El antagonista se inicia cuando el folículo mayor alcanza un diámetro de 14 mm, a una dosis de 0.25 mg/día. La dosis de gonadotropina se mantiene durante los días de administración del antagonista. El monitoreo se realiza como se describió para el protocolo anterior con la excepción de cuantificar los niveles de progesterona sérica junto con los de estradiol.

En fecha reciente se ha establecido la recomendación de que, para mujeres menores de 39 años con respuesta ovárica normal, la dosis óptima de estimulación para ciclos de fertilización *in vitro* es de 150 UI de hormona folículo estimulante recombinante por día.[24] Aunque en términos generales se aceptan ventajas con el uso de hormona folículo estimulante recombinante sobre las gonadotropinas urinarias en relación con su pureza, consistencia y producción a gran escala, las gonadotropinas urinarias pueden utilizarse de forma exclusiva o en combinación con las recombinantes en todos los esquemas de estimulación ovárica controlada para fertilización *in vitro*, dado que los resultados de estudios prospectivos aleatorizados no han demostrado contundentemente diferencias entre ellas, especialmente en relación con tasas de embarazo.[25] Existen otros protocolos de estimulación ovárica controlada que pueden utilizarse para este grupo de mujeres; sin embargo, consideramos que estos son los esquemas más utilizados y con los que se logran buenos resultados.

Esquemas para mujeres con respuesta ovárica alta esperada. En general, las altas respondedoras son pacientes

que reaccionan a la estimulación ovárica para fertilización *in vitro* con niveles pico de estradiol mayores de 3,000 pg/mL y recuperación de más de 15 ovocitos. Estas pacientes generalmente tienen un pronóstico muy favorable en relación con tasas de nacidos vivos pero también tienen una tasa muy aumentada de síndrome de hiperestimulación ovárica. En general, la sospecha incluye, pero no está limitada a: pacientes con síndrome de ovario poliquístico, donadoras de ovocitos, mujeres jóvenes con ciclos irregulares, con relación de hormonas luteinizante-folículo estimulante (LH/FSH) alta (>2:1), cuenta de folículos antrales alta para cada ovario (más de ocho por ovario) y un nivel de hormona antimülleriana relativamente alto (>3.0 ng/mL), con antecedente de hipotiroidismo, con índice de masa corporal <21. No hay datos exactos en la bibliografía acerca de la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica en relación con el número de ovocitos recuperados y el nivel pico de estradiol, pero en general se cree, por experiencia clínica, que las altas respondedoras tienen un riesgo muy aumentado de este síndrome, siendo esta complicación casi una certeza en pacientes cuyas concentraciones pico de estradiol son mayores de 5,000 pg/mL o con más de 20 ovocitos recuperados. Por ello, la prevención del síndrome de hiperestimulación ovárica debe ser el objetivo principal en el tratamiento de altas respondedoras. Los protocolos más utilizados en este grupo de pacientes incluyen:

1. Protocolo largo con agonista de hormona liberadora de gonadotropina y hormona folículo estimulante recombinante. El protocolo es el mismo descrito antes, pero la dosis de hormona folículo estimulante se inicia el día tres del ciclo con una dosis de 150 UI/día. La dosis se ajusta de forma individualizada de acuerdo con el monitoreo de los niveles séricos de estradiol y del crecimiento folicular mediante ultrasonografía transvaginal.
2. Protocolo con antagonista de hormona liberadora de gonadotropina y hormona folículo estimulante recombinante. Este protocolo es el mismo descrito previamente, pero la dosis de hormona folículo estimulante que inicia en el día tres del ciclo es de 150 UI/día. El antagonista se inicia cuando el folículo mayor alcanza un diámetro de 14 mm, a una dosis de 0.25 mg/día. La dosis de gonadotropina se mantiene durante los días de administración del antagonista.

Esquemas para mujeres con respuesta ovárica baja esperada. No hay una definición universalmente aceptada para bajas respondedoras. El término es comúnmente aplicado a pacientes con una o más de las siguientes características: *a)* edad ≥37 años; *b)* pobre reserva ovárica medida por un nivel elevado de hormona folículo estimulante en día tres; FSH ≥10 mUI/mL, estradiol ≥90pg/mL; cuenta baja de folículos antrales, <5, o nivel bajo de hormona antimülleriana, <1.0 ng/mL; *c)* producción de número bajo de folículos maduros (menos de seis en un protocolo convencional de fertilización *in vitro*); *d)* nivel bajo del pico de estradiol (menos de 900 pg/mL); *e)* dosis alta de gonadotropinas (>3,000 UI) utilizadas para la estimulación total, y *f)* ciclos previos cancelados con un protocolo estándar de fertilización *in vitro* debido a una respuesta demasiado pobre.[26-28] Independientemente de las inconsistencias en la definición, este grupo de mujeres tiene el pronóstico más pobre para resultados de estimulación ovárica controlada y de embarazo en fertilización *in vitro*. Se han instrumentado múltiples estrategias de estimulación ovárica controlada en este desafiante grupo de pacientes y éstas incluyen: *1)* altas dosis de hormona folículo estimulante;[28] *2)* citrato de clomifeno y gonadotropina humana menopáusica;[29] *3) Microflare* con agonista de hormona liberadora de gonadotropina;[30] *4) flare* con agonista de hormona liberadora de gonadotropina;[31-33] *5)* protocolo *stop-GnRH* con agonista;[34] *6)* hormona de crecimiento;[35] *7)* uso de antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina;[36] *8)* ciclo natural,[37] y *9)* estimulación leve. Esta variedad de protocolos refleja una gran variabilidad intergrupo, un origen probablemente multifactorial y, sobre todo, un pronóstico general pobre.

Los esquemas más utilizados para este grupo de mujeres son:

1. Protocolo *stop-GnRH* con agonista. El agonista de hormona liberadora de gonadotropina (acetato de leuprolide 0.5 mg/día) iniciado en la fase lútea se suspende al inicio de la menstruación y se inicia hormona folículo estimulante recombinante a dosis de 450 UI/día.
2. Protocolo de antagonista de hormona liberadora de gonadotropina. La paciente es pretratada con anticonceptivos orales por tres semanas. La hormona folículo estimulante recombinante se inicia el día tres a dosis de 450 UI/día y el antagonista se inicia cuando el folículo mayor alcanza 14 mm de diámetro.

En muchas de estas pacientes se utiliza gonadotropina humana menopáusica para la estimulación. En algunos casos, la dosis total de gonadotropinas se divide en 300 UI/día de hormona folículo estimulante recombinante y 150 UI/día de gonadotropina; en otros casos, la gonadotropina (75-150 UI/día) se agrega a partir del inicio del antagonista.

Esquemas de mínima estimulación para fertilización *in vitro*

"Estimulación mínima" generalmente se refiere a protocolos de estimulación que producen entre dos y siete ovocitos.[24] Se han descrito diversos esquemas de estimulación mínima para fertilización *in vitro* que incluyen la administración secuencial de citrato de clomifeno, seguida por dosis bajas de gonadotropinas, con o sin antagonista de hormona liberadora de gonadotropina.[38-43] Estos protocolos ofrecen importantes ventajas de costo y tolerabilidad y disminución del riesgo de complicaciones serias para todas las pacientes, pero específicamente para altas y bajas respondedoras.[42] En la actualidad existe una tendencia hacia el uso de estos esquemas porque han demostrado su utilidad para pacientes con todo tipo de respuesta ovárica.

Indicaciones para el uso de hormona luteinizante

Las indicaciones de hormona luteinizante (LH) incluyen: *1)* pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico; *2)* hormona luteinizante basal <0.1 mUI/mL; y *3)* pacientes mayores de 38 años (a partir del inicio del antagonista).[19,44]

Enfermedad por priones

Aunque no se han reportado infecciones por priones urinarios en humanos y animales, el riesgo de enfermedad por priones, como la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ha sido considerado por algunos como suficiente para advertir en contra del uso de hormona folículo estimulante o gonadotropinas urinarias. Sin embargo, en un estudio reciente de los 143 casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob registrados a la fecha en el Reino Unido, 63 fueron en mujeres y solamente una de ellas había recibido tratamiento de infertilidad de 1998 a 1999. Aunque esto puede sugerir bajo riesgo en asociación con tratamientos de infertilidad, el largo periodo de incubación de esta enfermedad podría estar enmascarando el riesgo real.[45] Las encefalopatías espongiformes humanas transmisibles comprenden un grupo de enfermedades neurodegenerativas e incluyen a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y sus variantes. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una condición rara con una incidencia de uno a dos por cada diez millones. La crisis de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Reino Unido, y un artículo en la bibliografía científica que sugirió que los priones causales pueden estar presentes en la orina de animales y humanos infectados con encefalopatía espongiforme transmisible, resultó en una iniciativa para una conferencia y para realizar un análisis profundo de la bioseguridad de los productos urinarios. Esta conferencia se realizó en la Fundación FLENI, en Buenos Aires, Argentina, el 26 y 27 de abril de 2004, e incluyó a expertos internacionales en el campo de priones y encefalopatías transmisibles, junto con las autoridades reguladoras de Estados Unidos, Europa, Japón y Australia.[46] El consenso fue que: *1)* las encefalopatías espongiformes transmisibles comprenden un grupo de enfermedades neurodegenerativas raras; mientras la mayoría de los casos son esporádicos, estas enfermedades pueden ser trasmitidas a un huésped nuevo; el agente infeccioso parece ser una proteína (prión), pero su naturaleza exacta no se ha establecido aún; *2)* se ha reportado transmisión de la infectividad de la encefalopatía espongiforme humana por consumo de tejido neural, trasplantes de duramadre, trasplantes corneales, gonadotropinas y hormona de crecimiento de origen hipofisario y electrodos cerebrales, todos ellos infectados; un solo caso de probable transmisión vía transfusión sanguínea se ha reportado (más un caso adicional posterior a la conferencia). La infectividad en la orina no se ha demostrado y no se ha reportado ningún caso de transmisión vía urinaria o por productos medicinales urinarios. Debido a que la evidencia epidemiológica ha permitido la identificación de casos de transmisión iatrogénica de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por gonadotropinas de origen hipofisario, cabría esperar que la transmisión por gonadotropinas urinarias se habría detectado si hubiera ocurrido; *3)* la orina para la fabricación de productos medicinales debe obtenerse de fuentes que minimicen los posibles materiales derivados de sujetos que padecen o están en gran riesgo de padecer encefalopatía espongiforme transmisible; *4)* aunque la declaración de infectividad de encefalopatía espongiforme no es actualmente obligatoria para productos medicinales urinarios, el proceso de manufactura debe someterse a escrutinio para identificar pasos que puedan resultar en la remoción del agente de la encefalopatía, y *5)* se requiere

investigación adicional para resolver la situación incierta de si la orina es infectiva para encefalopatía espongiforme humana; mientras tanto, la evidencia actual indica que, con respecto al riesgo de esa infección, las gonadotropinas urinarias parecen ser seguras.

REFERENCIAS

1. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for *in vitro* fertilization. Endocr Rev 2006;27:170-207.
2. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. Lancet 2005;365:1807-1816.
3. Fauser BC, Van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. Endocr Rev 1997;18:71-106.
4. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. Lancet 1987;2:645-647.
5. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 1988;50:298-307.
6. Padilla SL, Bayati J, Garcia JE. Prognostic value of the early serum estradiol response to leuprolide acetate in *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1990;53:288-294.
7. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, et al. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. Fertil Steril 1997;67:110-114.
8. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, et al. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 2002;77:468-471.
9. Syrop CH, Willhoite A, Van Voorhis BJ. Ovarian volume: a novel outcome predictor for assisted reproduction. Fertil Steril 1995;64:1167-1171.
10. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in *in-vitro* fertilization. Hum Reprod 1997;12:220-223.
11. Zaidi J, Barber J, Kyei-Mensah A, Bekir J, *et al.* Relationship of ovarian stromal blood flow at the baseline ultrasound scan to subsequent follicular response in an *in vitro* fertilization program. Obstet Gynecol 1996;88:779-784.
12. Howles CM, Saunders H, Alam V, Engrand P, et al. Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimultaion in patients treated with recombinant human follicle stimulation hormone (follitropin alfa) during assisted reproduction technology (ART) procedures. An Analysis of 1378 patients. Curr Med Res Opin 2006;22:907-918.
13. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. Fertil Steril 1992;58:249-261.
14. Ulug U, Bahceci M, Erden HF, Shalev E, *et al.* The significance of coasting duration during ovarian stimulation for conception in assisted fertilization cycles. Hum Reprod 2002;17:310-313.
15. Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for *in vitro* fertilization. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:918-922.
16. Alvarez C, Martí-Bonmatí L, Novella-Maestre E, Sanz R, et al. Dopamine agonist cabergoline reduces hemoconcentration and ascites in hyperstimulated women undergoing assisted reproduction. J. Clin. Endocrinol Metab 2007;92:2931-2937.
17. D'Angelo A, Amso N. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD002806.
18. Oehninger S, Mayer J, Muasher S. Impact of different clinical variables on pregnancy outcome following embryo cryopreservation. Mol Cell Endocrinol 2000;169:73-77.
19. Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? Reprod Biomed Online 2012;24:6-22.
20. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, et al. Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. Fertil Steril 1989;51:455-459.
21. Muasher SJ. Use of gonadotrophin-releasing hormone agonists in controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization. Clin Ther 1992;14 (suppl. A):74-86.
22. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, et al. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for *in vitro* fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. Fertil Steril 2005;84:555-569.
23. Ferraretti AP, Garcia JE, Acosta AA, Jones GS. Serum luteinizing hormone during ovulation induction with human menopausal gonadotropin for *in vitro* fertilization in normally menstruating women. Fertil Steril 1983;40:742-747.
24. Sterrenburg MD, Veltman-Verhulst SM, Eijkemans MJC, Hughes EG, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in *in vitro* fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2011;17:184-196.
25. Nargund G, Fauser BC, Macklon NS, Ombelet W, et al. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod 2007;22:2801-2804.
26. Craft I, Gorgy A, HIll J, Menon D, et al. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered 'difficult responders' to GnRH agonist protocols? Hum Reprod 1999;14:2959-2962.
27. Karande V, Gleicher N. A rational approach to the management of low responders in *in-vitro* fertilization. Hum Reprod 1999;14:1744-1748.
28. Karande VC, Jones GS, Veeck LL, Muasher SL. High-dose follicle-stimulating hormone stimulation at the onset of the menstrual cycle does not improve the *in vitro* fertilization outcome in low-responder patients. Fertil Steril 1990;53:486-489.
29. Saadat P, Slater CC, Jain JK, Tourgeman DE, et al. Treatment-associated serum FSH levels in very poor responders to ovarian stimulation. J Assist Reprod Genet 2003;20:395-399.
30. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1994;61:880-885.

31. Brzyski RG, Muasher SJ, Droesch K, Simonetti S, et al. Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment. Fertil Steril 1988;50:917-921.
32. Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. Fertil Steril 1990;53:302-305.
33. Winslow KL, Toner JP, Brzyski RG, Oehninger SC, et al. The gonadotropin-releasing hormone agonist stimulation test--a sensitive predictor of performance in the flare-up *in vitro* fertilization cycle. Fertil Steril 1991;56:711-717.
34. Faber BM, Mayer J, Cox B, Jones D, et al. Cessation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. Fertil Steril 1998;69:826-830.
35. Hugues JN, Torresani T, Herve F, Martin-Pont B, et al. Interest of growth hormone-releasing hormone administration for improvement of ovarian responsiveness to gonadotropins in poor responder women. Fertil Steril 1991;55:945-951.
36. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, et al. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. Hum Reprod 2000;15:2145-2147.
37. Bassil S, Godin PA, Donnez J. Outcome of *in-vitro* fertilization through natural cycles in poor responders. Hum Reprod 1999;14:1262-1265.
38. Corfman RS, Milad MP, Bellavance TL, Ory SJ, et al. A novel ovarian stimulation protocol for use with the assisted reproductive technologies. Fertil Steril 1993;60:864-870.
39. Hwang JL, Huang LW, Hsieh BC, Tsai YL, et al. Ovarian stimulation by clomiphene citrate and hMG in combination with cetrorelix acetate for ICSI cycles. Hum Reprod 2003;18:45-49.
40. Lu PY, Chen AL, Atkinson EJ, Lee SH, et al. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. Fertil Steril 1996;65:583-587.
41. Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. Reprod Biomed Online 2007;15:134-148.
42. Zarek SM, Muasher SJ. Mild/minimal stimulation for *in vitro* fertilization: an old idea that needs to be revisited. Fertil Steril 2011;95:2449-2455.
43. Zhang J, Chang L, Sone Y, Silber S. Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. Reprod Biomed Online 2010;21:485-495.
44. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, Papanikolaou EG, et al. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? A systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2007;13:445-452.
45. Ward HJ, Balen A, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and urinary gonadotrophins. Hum Reprod 2004;19:1236-1237.
46. Balen AH, Lumholtz IB. Consensus statement on the bio-safety of urinary-derived gonadotrophins with respect to Creutzfeldt-Jakob disease. Hum Reprod 2005;20:2994-2999.

PREPARACIÓN Y TÉCNICA DE CAPTURA OVULAR

La aspiración folicular transvaginal guiada por ultrasonido para la obtención de óvulos es un procedimiento sencillo, reproducible, ambulatorio, con empleo de agujas de aspiración y tubos de recolección desechables y de fácil obtención, y baja incidencia de complicaciones. Se efectúa en un área contigua al laboratorio de fertilización *in vitro*, con participación y comunicación estrecha con los biólogos, para preservar el potencial de los óvulos.

Un tratamiento de reproducción asistida requiere que el equipo de clínicos y embriólogos lleve a cabo de manera coordinada y rápida sus acciones. Es indispensable que el laboratorio de fertilización *in vitro* proporcione las condiciones necesarias para que, desde el momento de la recuperación, los ovocitos sobrelleven adecuadamente el proceso de fecundación y posterior desarrollo embrionario.[1] La aspiración folicular guiada por ultrasonografía transvaginal es la técnica de elección debido a su simplicidad y eficacia. Son raras las complicaciones (0.4 a 1%); incluso en condiciones adversas como la obesidad de la paciente, los ovarios pueden visualizarse fácilmente.[1] La aspiración a través de la vagina ofrece ventajas: la distancia hasta los folículos es corta, lo que facilita su localización; no daña la piel; es un procedimiento ambulatorio; se necesita poco personal para llevarla a cabo; el aprendizaje es rápido y relativamente sencillo; se puede realizar incluso cuando hay adherencias pélvicas importantes, y es menos costosa que otras técnicas.[2]

Técnica de punción folicular

Al ingresar la paciente se le debe interrogar sobre la aplicación de la gonadotropina coriónica y si se administró a la hora establecida. Si existe duda, debe efectuarse una prueba inmunológica cualitativa de embarazo en orina. Hay que contar con los consentimientos firmados.

Momento de la recuperación ovocitaria. El momento más adecuado para la aspiración folicular es justo antes de la ovulación. Esta debe ser programada 34 a 36 horas después de la administración de gonadotropina (10,000 UI de hormona urinaria o 250 mg de recombinante). No es aconsejable dejar pasar más de 38 a 39 horas tras la aplicación de la gonadotropina, debido al riesgo de ovulación espontánea. Si ésta sucediera, existe la posibilidad de recuperar los ovocitos aspirando el fondo del saco de Douglas, aunque su número siempre será menor al esperado.[1]

Anestesia. El dolor es el principal temor en las pacientes al momento de la recuperación ovocitaria. La anestesia tiene que ser eficaz y segura, además de fácil de administrar y controlar, de acción corta y reversible. Asimismo, debe tener el menor número de efectos secundarios y proporcionar analgesia adecuada, sin ser sedante hasta el punto de afectar la vía aérea. Por lo general se emplea: propofol (2 a 3 mg/kg) a velocidad de 3 a 4 mL/min, repitiendo los bolos de 20 a 50 mg, dependiendo del tiempo de punción; atropina (0.5 mg); fentanilo (0.75 mg como analgésico intravenoso durante el procedimiento); monitorización con pulsoxímetro y analgésicos intravenosos postpunción. La anestesia general requiere largo tiempo de recuperación, con mayor riesgo de efectos secundarios (náusea y otros de la anestesia). A pesar de estos inconvenientes, aproximadamente la mitad de los centros en Europa usan la anestesia general para la fecundación *in vitro*.[3] La sedación es el método más comúnmente utilizado; requiere de un anestesiólogo. Los anestésicos usados incluyen opioides en combinación con benzodiacepinas. Esta combinación reduce al mínimo el dolor, disminuye la ansiedad y proporciona la sedación y amnesia deseadas. La sedación es bien tolerada por las pacientes y no requiere equipos altamente especializados. Los estudios de toxicidad no han encontrado efectos significativos en la fertilización o de división.[3] Bajo sedación con propofol y fentanil, no hubo diferencia en la fertilización, recolección y número de células embrionarias.[4]

Pueden utilizarse otros tipos de anestesia para la aspiración folicular transvaginal, incluidos: anestesia epidural, sedación y anestesia local; o, incluso, puede realizarse el procedimiento sin anestesia. Aunque la anestesia epidural evita muchos de los efectos secundarios de la anestesia general y acelera el tiempo de recuperación, su aplicación es compleja. Por lo general, requiere la pericia de un anestesiólogo y un equipo altamente especializado. La anestesia epidural puede tener ventajas teóricas para la fertilización *in vitro*, ya que resulta en niveles más bajos de agentes anestésicos en el líquido folicular, que podrían afectar al ovocito. Sin embargo, no se encontraron diferencias en las tasas de embarazo por fertilización *in vitro* cuando la anestesia epidural se comparó con sedación y ventilación con mascarilla.[3] La aplicación de anestesia local y la realización del procedimiento sin anestesia pueden causar molestias a la paciente. El bloqueo paracervical también se ha utilizado y, aunque casi la mitad de las mujeres piensan que no es muy doloroso, 28% de las pacientes necesitó sedación adicional para el bloqueo paracervical.[3]

Preparación de la paciente[2]

Algunas condiciones relevantes son: ayuno, vejiga vacía, venoclisis, posición de litotomía, antisepsia del campo operatorio. Respecto de la última, actualmente sólo se efectúa lavado con abundante solución fisiológica para evitar el posible efecto deletéreo de los antisépticos sobre los ovocitos.

Material necesario para la punción[1]

a) Ultrasonido transvaginal multifrecuencia (5-7.5 MHz); *b)* bomba de vacío de regulación continua (presión negativa 140 mmHg), sin que se llegue a alcanzar en la punta de la aguja una presión real superior a 120 mmHg debido a la pérdida de la presión del sistema; se sugiere tener equipo alternativo por si llegara a fallar; *c)* paquete de tubos de aspiración de poliestireno de 10 cm, con diámetro interno de 1.7 cm y capacidad de 15 mL; adaptado a un conector con catéter de teflón de 50 cm y un tapón de silicón que cierra el tubo; otra cánula de conexión con un tubo flexible de teflón de 1.2 mm de diámetro con la aguja de aspiración; *d)* las agujas de punción deben tener una longitud de 35 cm, calibre 17G, bisel de 60°; pueden ser de un lumen o doble lumen; deben ser rígidas y fijarse al transductor por medio de una guía de punción; en el extremo de las agujas existen ranuras que aumentan la ecogenicidad para facilitar la visibilidad por medio del ultrasonido. En maduración *in vitro* se emplean agujas de 19G o menor calibre y heparina en el medio de lavado para evitar que se tapen las agujas,[5] y *e)* bloque térmico regulado a 37°C.

Técnica[1]

1) Lavar la aguja con 10 mL de medio de lavado, lo que favorece la eliminación de residuos en su interior.

2) Para el procedimiento es necesario un operador y un ayudante; mientras el primero efectúa la punción, el ayudante se encarga del cambio de los tubos a medida que se van llenando de líquido folicular,

3) Se introduce por la vagina el transductor y, con la aguja ya acoplada, se localizan el útero, ovarios y vasos pélvicos.

4) Una vez localizado el ovario más accesible, se punciona a través del fondo de saco vaginal observando las siguientes pautas: puncionar primero el folículo más

cercano a la aguja; una vez dentro del folículo, hacer vacío; si la aspiración del folículo se interrumpe, realizar giros de 45-90° con la aguja durante la aspiración hasta vaciar el folículo y que se replieguen las paredes; puncionar sucesivamente el resto de los folículos mediante el mismo método hasta terminar con todos los folículos.

5) Realizar una sola punción para entrar al ovario; esto reducirá el riesgo de hemorragia.

Existen múltiples variaciones en cuanto a la técnica para la recolección de los óvulos. En la visualización de la imagen del ultrasonido puede hacerse de abajo hacia arriba o viceversa. Otra variación es la mano con la que se sujeta la aguja: el ovario derecho se aspira con la mano izquierda, el ovario izquierdo con la mano derecha, se cambia la toma en el ultrasonido para que coincidan los movimientos y no cruzar las manos.

6) Movimiento ordenado en forma de vector para traumatizar lo menos posible el ovario; es importante colocar la aguja en el centro del folículo e ir retirando la aguja conforme se colapsa el folículo, avanzar en dirección del mismo vector y aspirar todos los folículos que se encuentren en su camino. Se deberá intentar, en un solo movimiento de vector hacia el frente, extraer el mayor número de óvulos evitando puncionar en repetidas ocasiones el ovario; retirar la aguja hasta la pared vaginal, movilizar el transductor, identificar nuevos folículos e, igualmente, sobre un mismo vector aspirar los folículos que se encuentren; este movimiento deberá repetirse tantas veces como se requiera para terminar la aspiración de todos los folículos del ovario.

7) Terminar la punción de un ovario, extraer y lavar la aguja; puncionar el otro ovario, que suele quedar más accesible después de haber puncionado el primero.

8) Una vez finalizada la punción de ambos ovarios se visualiza con ultrasonido la cavidad pélvica y se intenta comprobar la ausencia de hemorragia. Tras la punción es frecuente observar líquido en el fondo de saco de Douglas, es normal hasta 100 mL. Si existe duda sobre la posibilidad de hemorragia, debe mantenerse monitorizada a la paciente y volver a evaluarla por ultrasonido vaginal antes de que salga del hospital.

9) Se procede a la colocación de un espéculo vaginal para comprobar la hemostasia del sitio de punción en el fondo de saco; si existiera sangrado, se debe hacer hemostasia sobre el punto sangrante; suele ser suficiente la presión con una torunda, pero en casos necesarios se recurirá a sutura o electrocoagulación.

Se recomienda utilizar agujas de 17G de diferentes marcas en la aspiración folicular.[6,7]

En cuanto a la cantidad de ovocitos recuperados por la punción, varios estudios han comparado la eficacia de la aspiración sola contra aspiración y lavado durante la punción folicular sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Aunque la aspiración folicular sola produce tasas de captación ovocitaria comparables con las de aspiración y lavado, se reduce el tiempo de procedimiento, de 30 a 15 minutos, y las dosis de anestesia requeridas. La aspiración sola es suficiente para casi todos los casos durante la recuperación transvaginal de ovocitos.[8] La aspiración sin lavado folicular proporciona buena cantidad de ovocitos; además, si se prescinde del lavado, se reduce la agresión traumática de la cápsula del ovario y la fina vascularización de la teca interna.[1] La recomendación es no hacer lavado folicular, lo que queda a consideración de cada centro de reproducción. La tasa de captura folicular en folículos mayores de 16 mm deberá ser de 80% como mínimo.[8,9]

Los tubos de aspiración con líquido folicular se deben mantener a una temperatura de 37°C por medio del bloque térmico.[1]

Seguimiento postpunción

Una vez realizada la aspiración se mantiene a la paciente en observación por dos horas para controlar el dolor y vigilar complicaciones circulatorias. Al salir del hospital, la paciente debe recibir instrucciones precisas: posibles complicaciones (sangrado, trastornos circulatorios, infección) y medicación (analgésicos, antibióticos, hormonales de soporte).[2]

Situaciones que dificultan el procedimiento[1]

Endometriomas. Si se punciona inadvertidamente un endometrioma, hay que lavar la aguja y sistema, o cambiarla por una nueva.

Ovario retrouterino. Esta situación es relativamente frecuente; hay ocasiones en la que la simple maniobra de desplazarlo con el transductor es suficiente. Si ello no es posible, y el ovario queda fijo al intentar desplazarlo mediante tacto bimanual o movilización de la paciente, puede requerirse punción transuterina.

Ovario "móvil". También es frecuente, lo que dificulta su punción y aumenta el riesgo de hemorragia y de torsión. Se recomienda que el ayudante ejerza presión suave sobre la pared pélvica.

Ovarios poliquísticos. Es común que al estimular a una paciente con este padecimiento haya una respuesta excesiva al tratamiento; se aconseja puncionar y aspirar todos los folículos desarrollados en ambos ovarios. Puede haber mayor cantidad de ovocitos inmaduros; también se reduce la probabilidad de luteinización folicular.

Complicaciones de la punción

Hemorragia. Es la complicación más común (24%); el sangrado superior a 100 mL ocurre en 0.3 a 0.6%; un riesgo especial es la punción de vasos pélvicos y la formación de hematomas retroperitoneales.

Infección. Ocurre en 0.3 a 0.6%, por inoculación de microbiota vaginal arrastrada por la aguja, o por punción inadvertida del intestino; se recomienda el uso profiláctico de azitromicina o cefalotina.

Dolor. La sedación intravenosa sistémica o el uso de analgésicos disminuyen su incidencia.

Fallo en la captación de ovocitos. Es rara (0.9%) cuando hay buena respuesta folicular puede darse el síndrome de folículo vacío; puede ser consecuencia de omisión en la administración de gonadotropina.

Torsión ovárica. Es una complicación poco frecuente pero de consecuencias graves.

Aprendizaje

La mayoría de los médicos en adiestramiento requieren realizar 20 procedimientos para perfeccionar la técnica de la aspiración folicular.[9]

REFERENCIAS

1. Remohi J. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana, 3a ed. México: McGraw-Hill, 2008.
2. Feichtinger W. Current technology of oocyte retrieval. Curr Opin Obstet Gynecol 1992;4:697-701.
3. Trout SW, Vallerand AH, Kemmann E. Conscious sedation for *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1998;69:799-808.
4. Ben-Shlomo I, Moskovich R, Golan J, Eyali V, et al. The effect of propofol anaesthesia on oocyte fertilization and early embryo quality. Hum Reprod 2000;15:2197-2199.
5. Lim JH, Yang SH, Xu Y, Yoon SH, et al. Selection of patients for natural cycle *in vitro* fertilization combined with in vitro maturation of immature oocytes. Fertil Steril 2009;91:1050-1055.
6. Awonuga A, Waterstone J, Oyesanya O, Curson R, et al. A prospective randomized study comparing needles of different diameters for transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration. Fertil Steril 1996;65:109-113.
7. Miller KA, Elkind-Hirsch K, Benson M, Bergh P, et al. A new follicle aspiration needle set is equally effective and as well tolerated as the standard needle when used in a prospective randomized trial in a large *in vitro* fertilization program. Fertil Steril 2004;81:191-193.
8. Tan SL, Waterstone J, Wren M, Parsons J. A prospective randomized study comparing aspiration only with aspiration and flushing for transvaginal ultrasound-directed oocyte recovery. Fertil Steril 1992;58:356-360.
9. Goldman KN, Moon KS, Yauger BJ, Payson MD, et al. Proficiency in oocyte retrieval: how many procedures are necessary for training? Fertil Steril 2011;95:2279-2282.

TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

La transferencia embrionaria es decisiva para un ciclo de fertilización *in vitro*. Su objetivo es depositar sin traumatismo los embriones necesarios para lograr un embarazo único. El número de embriones depende de factores como: edad de la paciente, día de desarrollo y calidad morfológica de los embriones y el número de ciclos previos, entre otros. La conducta clínica debe individualizarse. Se recomienda una prueba de transferencia previa al ciclo de fertilización, bajo las mismas condiciones en las que se efectuará la final para identificar situaciones que puedan dificultar el procedimiento. La transferencia debiera realizarse guiada por ultrasonido abdominal y con la vejiga llena, para introducir el catéter minimizando el trauma. Se depositan los embriones a 15-20 mm del fondo uterino, manteniendo presión constante sobre el émbolo hasta que el catéter es retirado muy lentamente. Se recomienda completar la transferencia en menos de dos minutos. Los catéteres blandos con punta ecogénica facilitan el procedimiento. El reposo posterior a la transferencia no afecta los resultados del ciclo de fertilización. No hay evidencia que sustente el uso de antibióticos, corticoesteroides o ácido acetilsalicílico después de la transferencia, aunque éstos se usen de manera rutinaria.

El objetivo de la transferencia embrionaria es depositar, de manera atraumática, el número de embriones necesarios, resultantes de un ciclo de fertilización *in vitro*, a la cavidad uterina; se utiliza un catéter especialmente diseñado para este procedimiento con el objetivo de lograr la implantación de uno de ellos y obtener, finalmente, el nacimiento de un recién nacido sano. La transferencia embrionaria es el último paso, pero decisivo, para concluir con éxito un largo proceso de reproducción asistida. Se conocen factores determinantes que influyen en la implantación embrionaria, como receptividad uterina,

calidad del embrión y eficiencia en el procedimiento de transferencia. Una transferencia subóptima puede repercutir negativamente en los resultados de la fertilización *in vitro*. Se requieren varios pasos durante un ciclo de fertilización *in vitro* y, aproximadamente, 80% de los casos llegan a la transferencia embrionaria.[1] Existe abundante evidencia científica sobre la preparación y técnica de este procedimiento, y sobre los medicamentos y recomendaciones post-transferencia que pueden mejorar el pronóstico después de fertilización *in vitro*. Se revisarán los útlimos en este texto, dividido en tres etapas: pre-transferencia, transferencia y post-transferencia.

Pre-transferencia

Prueba de transferencia. Se debe realizar una prueba de transferencia en todos los casos de fertilización *in vitro*. Se deben registrar los resultados relacionados con el tipo de espejo vaginal requerido, el tipo de catéter, la longitud de la cavidad uterina y del canal cervical, además de su condición (por ejemplo, estenosis e irregularidades anatómicas y patológicas, dirección y curvatura del ángulo cervicouterino) y destacar algún dato relevante que podría dificultar la transferencia embrionaria. La prueba de transferencia se puede llevar a cabo con o sin guía ultrasonográfica, pero con las mismas condiciones que se tendrán durante la transferencia. El objetivo de la prueba de transferencia es identificar casos que pueden resultar difíciles de transferir y determinar qué factores pueden modificarse para facilitar la transferencia embrionaria. Se evita, así, cancelar la transferencia en fresco por dificultad y traumatizar el cuello uterino y el endometrio, lo que puede afectar la tasa de embarazo. Mansour y su grupo[2] estudiaron 355 pacientes en quienes se practicó o no la prueba de transferencia. Encontraron que las pacientes a quienes no se les practicó tuvieron problemas durante la transferencia hasta en 30% de los casos. La tasa de embarazo e implantación en mujeres en quienes no hubo problema durante la transferencia embrionaria fue de 22.8 y 7.2%, respectivamente, comparadas con una transferencia difícil, que fue de 13.1 y 4.4%, respectivamente.

La prueba de transferencia se puede llevar a cabo en tres momentos: *a)* antes de iniciar la estimulación ovárica, ya sea en ciclos previos o en el día dos del ciclo de estimulación; *b)* inmediatamente antes de la transferencia embrionaria bajo guía ultrasonográfica; sin embargo, la cánula deberá avanzar únicamente pasando el orificio cervical interno para no lesionar el endometrio; si se realiza en el momento de la transferencia se podrá remover el catéter interno, dejarse únicamente la camisa externa *in utero* e insertar el catéter con los embriones cargados a través de la misma; con esta técnica hay menor contaminación del catéter por moco;[3] y *c)* en el momento de la aspiración de óvulos ésta ofrece la ventaja de identificar cualquier cambio de la posición del útero, que podría modificarse luego de que los ovarios se hiperestimulen. Un estudio retrospectivo de 289 pacientes no demostró diferencia en la tasa de embarazo clínico en curso cuando la prueba de transferencia se realizó antes de la estimulación ovárica en comparación con el momento de la aspiración de óvulos (47.6 *vs* 48.4%).[4]

En caso de identificar estenosis cervical, se deberá realizar una dilatación cervical mecánica o colocar laminarias para facilitar el procedimiento de transferencia embrionaria. La dilatación deberá llevarse a cabo varias semanas antes de la transferencia. La dilatación efectuada cinco días antes de la transferencia afecta negativamente la tasa de embarazo,[5,6] mientras que si la dilatación se efectúa varias semanas antes de la transferencia, las tasas de embarazo no resultan afectadas.[7-9]

La recomendación del consenso es que la prueba de transferencia se realice únicamente antes del ciclo estimulado y bajo exactamente las mismas condiciones que se tendrán para la transferencia.

Transferencia

Día de transferencia. Con el desarrollo y validación clínica de los sistemas de cultivo embrionario, actualmente es posible el desarrollo del embrión en sus diferentes etapas hasta llegar a blastocisto. De acuerdo con el proceso reproductivo fisiológico, el momento ideal para que el embrión se encuentre en la cavidad uterina es durante la etapa de blastocisto. La transferencia en etapa de blastocisto ofrece diversas ventajas que incluyen: *1)* oportunidad de seleccionar, de una manera más certera, embriones viables a transferir; *2)* menor número de embriones a transferir; *3)* reducción de embarazos de alto orden fetal, y *4)* reducción de embriones a congelar, que representan un problema de almacenamiento para los laboratorios de reproducción asistida.

Los factores determinantes en la toma de decisión con respecto al día de la transferencia incluyen: *a)* edad de la paciente, *b)* número y calidad de embriones conforme

el desarrollo en los siguientes estadios embrionarios, *c)* calidad del laboratorio y su técnica de criopreservación y *d)* ciclos previos y su evolución. Recomendamos mantener los embriones en cultivo extendido si se cuenta con cinco o más embriones de buena calidad morfológica en día tres.

En la mayor parte de los centros en México predominan las transferencias en día tres (clivaje) y en algunos casos se realiza la transferencia embrionaria en etapa de blastocisto. Estos casos incluyen pacientes con gran cantidad de embriones de buena calidad morfológica en día tres, pacientes aptas para transferencia selectiva de un solo embrión o casos en los que se realiza diagnóstico genético preimplantatorio. Aunque en algunos centros la transferencia de blastocistos ha dado buenos resultados, esta técnica no debe utilizarse de manera rutinaria en todas las pacientes, especialmente en las de edad avanzada, baja reserva ovárica o con pocos embriones disponibles para transferir. El cultivo extendido a etapa de blastocisto está indicado cuando la selección de los embriones en etapa de clivaje a transferir resulta difícil por contar con una gran cantidad de embriones de buena calidad morfológica. Dar oportunidad de que continúen su desarrollo tiene el objetivo de disponer de más herramientas de selección para los biólogos.

Número de embriones a transferir. La conducta clínica debe ser individualizar cada caso y, con base en los factores mencionados (edad, calidad embrionaria, estadio del día de la transferencia, resultados de criopreservación), tomar la decisión acerca del número de embriones a transferir. Se deben incorporar a la toma de esta decisión los datos propios, la experiencia y tasas de implantación y éxito de cada centro.[10] Los programas deberán monitorear sus resultados continuamente y ajustar el número de embriones a transferir para minimizar resultados no deseables. El éxito de los tratamientos de fertilización *in vitro* es lograr el nacimiento de un recién nacido saludable, por lo que se deberá evitar el embarazo múltiple y, sobre todo, el de alto orden fetal (tres o más), ya que éste aumenta significativamente la morbilidad y mortalidad obstétrica y perinatal fetal.[11,12] Esta situación obliga a transferir el menor número de embriones posible sin afectar las tasas de embarazo.

Con el propósito de disminuir los embarazos múltiples durante un ciclo de fertilización *in vitro*, diferentes y prestigiadas instituciones, como la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (RED LARA), la Asociación Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y la Asociación de Tecnología Reproductiva Asistida (SART), han desarrollado guías para determinar el número de embriones a transferir. Estas asociaciones publicaron sus primeras recomendaciones en 1998, que coincidieron con reducción en la tasa de embarazos de alto orden fetal.[13,14] Las guías para transferencia embrionaria se revisaron en 2004, 2006, 2008 y 2009. Se ha propuesto que la única forma efectiva para evitar el embarazo múltiple en los ciclos de fertilización *in vitro* es mediante la transferencia de un solo embrión,[15] con la consiguiente disminución en la tasa de embarazo si se emplea de manera indiscriminada.[16,17]

Como se refleja en las guías publicadas por la ASRM,[11] la edad materna es un factor importante en los resultados del tratamiento; sin embargo, habrá que considerar también las siguientes características, que se han asociado con un pronóstico favorable: *1)* primer ciclo de fertilización *in vitro*, *2)* buena calidad embrionaria de acuerdo con criterios morfológicos, *3)* embriones supernumerarios de buena calidad morfológica para criopreservar y *4)* pacientes con antecedentes de un ciclo exitoso de fertilización *in vitro* o fertilidad previa.

Con la adecuada asesoría por parte del profesional médico, la decisión final del número de embriones a transferir deberá tomarse junto con la pareja. Las parejas deberán asesorarse con respecto a riesgos obstétricos, perinatales y neonatales de embarazos múltiples para facilitarles la toma de decisión acerca del número de embriones a transferir. En ausencia de información generada por el centro, recomendamos estos lineamientos: *a)* se recomienda no transferir más de dos embriones a pacientes menores de 35 años, ya sea en etapa de clivaje o blastocisto; en pacientes con buen pronóstico reproductivo se deberá considerar transferir sólo un embrion; *b)* a pacientes de 35 a 37 años de edad con buen pronóstico, transferir no más de dos embriones en etapa de clivaje o blastocisto; el resto de las pacientes de este grupo etario deberán recibir no más de tres embriones; *c)* a pacientes de 38 años de edad o más con buen pronóstico, transferir no más de tres embriones en etapa de clivaje o dos blastocistos; *d)* en los grupos citados, con pronóstico desfavorable, estas recomendaciones pueden modificarse según criterio médico e incrementar el número a un embrión adicional como máximo; *e)* en ciclos con donación de óvulos, la edad de la donante deberá considerarse en la decisión del número de embriones

por transferir; *f)* en ciclos de embriones criopreservados, el número de embriones descongelados de buena calidad no deberá exceder el número recomendado de embriones en fresco en cada grupo de pacientes; *g)* en mujeres con contraindicaciones médicas u obstétricas para embarazos múltiples, deberán transferirse menos embriones que los recomendados, para minimizar el riesgo de embarazo gemelar; deberá considerase la transferencia electiva de embrión único; en tales casos, se deberá tener una consulta previa al tratamiento con un especialista en medicina materno fetal.[18]

Transferencia electiva de embrión único. En la transferencia electiva de embrión único, ya sea en la etapa de clivaje o blastocisto, éste se selecciona entre una gran cohorte de embriones de buena calidad, como lo estipula la SART. Numerosas publicaciones han estudiado la práctica de transferencia electiva de embrión único.[19-22] Algunos reportes han demostrado disminución en la tasa de nacidos vivos con la aplicación de transferencia electiva de embrión único en una población no seleccionada. La experiencia clínica de múltiples reportes ha confirmado que la transferencia electiva de embrión único reduce la tasa de embarazo múltiple y mantiene las tasas de embarazo y de nacidos vivos en un grupo selecto de pacientes.[23] Otros autores han demostrado que la tasa acumulada de embarazo clínico se mantiene estable en comparación con la transferencia doble de embriones. Esto requiere un programa de criopreservación eficiente para la subsecuente transferencia de embriones únicos, que ocasione que las tasas de embarazo acumuladas por captura oocitaria no se vean afectadas.[24,25] Estudios aleatorios que compararon la transferencia electiva de embrión único y la doble en etapa de blastocisto no encontraron diferencia estadística significativa en cuanto a las tasas de embarazo; sin embargo, la reducción de embarazos múltiples fue de 47 a 0%.

A escala mundial, la práctica de transferencia electiva de embrión único ha aumentado en los últimos años. Sin embargo, México ha quedado rezagado y la tasa de embarazo múltiple continúa siendo elevada en los tratamientos de fertilización *in vitro*. Esto puede deberse a múltiples factores, como el económico: a diferencia de países europeos y de Estados Unidos, en nuestro país los pacientes tienen que solventar económicamente los ciclos de fertilización *in vitro* en los que participan y buscan, por lo tanto, incrementar al máximo su posibilidad de lograr un embarazo declinando la transferencia electiva de embrión único. Existen estudios que han demostrado mayor tasa de implantación cuando se transfieren embriones en etapa de blastocisto,[26,27] por lo que, en caso de una transferencia electiva de embrión único, se deberá optar por cultivo extendido; ésta es una limitante para algunos programas de nuestro país.

Con base en lo anterior se puede concluir que: *a)* la aplicación indiscriminada de transferencia electiva de embrión único en pacientes con pronóstico menor al óptimo resultará en reducción significativa de la tasa de nacidos vivos en comparación con transferencia doble, *b)* en mujeres por arriba de 38 años, la transferencia electiva de embrión único puede resultar en reducción significativa en la tasa de nacidos vivos en comparación con transferencia doble, y *c)* la aplicación de transferencia electiva de embrión único en un grupo selecto de pacientes con buen pronóstico puede resultar efectiva en disminuir la tasa general de embarazo múltiple.

Recomendaciones para transferencia electiva de embrión único. a) Se deberá informar a las pacientes sobre la reducción, en la tasa de embarazo múltiple y en la de nacidos vivos, en comparación con transferencia doble en pacientes de buen pronóstico. *b)* Puesto que la tasa acumulada de nacidos vivos después de transferencia electiva de embrión único en fresco, seguido de la transferencia de un embrión único descongelado, es similar a la tasa de nacidos vivos después de transferencia doble de embriones en pacientes con buen pronóstico, se deberá emplear esta estrategia para evitar embarazos múltiples. *c)* Mujeres de 37 años o menos, en su primer o segundo ciclo de fertilización *in vitro* con por lo menos dos blastocistos de buena calidad disponibles para transferir, deberán considerarse de buen pronóstico. *d)* Para maximizar la tasa acumulada de nacidos vivos después de transferencia electiva de embrión único deberá existir un programa efectivo de criopreservación. *e)* La transferencia electiva de embrión único deberá efectuarse en mujeres con contraindicación médica u obstétrica para embarazo gemelar.

Preparación para la transferencia. *a)* La paciente deberá presentarse a la transferencia embrionaria con la vejiga semillena (por ejemplo, no vaciar la vejiga dos horas antes del procedimiento). Esto permitirá visualizar el útero ultrasonográficamente, ayudará a rectificar el ángulo cervicouterino y facilitará la inserción del catéter; *b)* no se requieren analgésicos o sedación en la mayor parte de los casos; *c)* se debe obtener información em-

briológica del laboratorio e informar a la paciente acerca de la evolución de cada uno de los embriones hasta el día de la transferencia y del destino final de cada embrión desarrollado (por transferir, congelables, en observación y no viables); *d)* corroborar la identidad de la paciente antes de la transferencia y cuando esté preparada para la transferencia en quirófano; *e)* colocar en posición de litotomía dorsal con ligera posición de Trendelenburg[28] y colocar un espejo vaginal previamente lubricado con medio de cultivo; *f)* identificar el cuello uterino y limpiar, suavemente, el exceso de secreciones vaginales con un hisopo o gasa húmeda con solución salina o medio de cultivo; aspirar el exceso de moco cervical con una jeringa de insulina o con un catéter de lavado. El moco cervical puede interferir con la transferencia, por la posibilidad de retener a los embriones si obstruye la punta del catéter, y alterar el contacto que debe tenerse con la superficie endometrial; el moco en la punta del catéter se relaciona con retención de embriones dentro del mismo y quizás aumente el riesgo de contaminar la cavidad endometrial;[29] *g)* evitar el uso de pinzas para ejercer tracción sobre el cuello uterino que puedan ocasionar liberación de oxitocina y prostaglandinas e incremento de la contractilidad uterina, con la consecuente disminución de la tasa de éxito;[30] *h)* cargar los embriones en el catéter con aproximadamente 20 µL de medio de cultivo, entre dos pequeñas columnas de aire, lo que incrementará las posibilidades de expulsión del embrión hacia la cavidad; volúmenes de transferencia mayores a 60 µL pueden resultar en expulsión de embriones a la vagina,[31] mientras que volúmenes menores a 10 µL pueden afectar las tasas de implantación negativamente.[32]

Guía ultrasonográfica. Se recomienda efectuar la transferencia guiada por ultrasonografía. La visualización ultrasonográfica permite la transferencia atraumática porque hace posible evaluar el canal cervical y observar el catéter durante la inserción. Además, se evita tocar el fondo uterino y se asegura la colocación de embriones en un lugar adecuado de la cavidad uterina. Los sitios donde se coloca el catéter al momento de depositar los embriones conducen a diferentes tasas de embarazo y embarazos ectópicos. Un metanálisis reciente demostró que la transferencia embrionaria guiada por ultrasonido es significativamente más efectiva que la sensación clínica.[33] Una revisión que incluyó 17 estudios aleatorios controlados encontró que la guía ultrasonográfica aumentó la tasa de embarazo comparada con la realización de la técnica clínica de tocar el fondo uterino.[34]

Técnica para liberación de embriones. *a)* En caso de utilizar un catéter con camisa externa, éste se inserta en el orificio cervical procurando mantener la punta del catéter por dentro de la camisa para evitar que sea contaminada por las secreciones del cuello, ya que el moco cervical puede obstruir el catéter e impedir el depósito de embriones en el útero; *b)* avanzar el catéter hacia el fondo uterino vigilando que la punta del catéter se encuentre a no menos de 15 a 20 mm;[35] evitar el fondo uterino durante la transferencia de embriones no sólo mejora las tasas de embarazo, también parece disminuir la frecuencia de embarazos ectópicos; las transferencias realizadas a menos de 5 mm del fondo uterino se asocian con aumento de embarazos ectópicos.[36] *c)* Luego de la inyección de embriones, deberá mantenerse presión constante sobre el émbolo hasta que el catéter se remueva completamente del útero. La camisa externa deberá retirarse por completo, simultáneamente con el catéter interno. El retiro del catéter debe ser muy lento para minimizar la presión negativa. Se recomienda esperar algunos segundos (5 a 30) antes de remover el catéter para estabilizar el útero;[37] *d)* el intervalo transcurrido entre la carga de embriones en el catéter y su liberación dentro del útero debe minimizarse, ya que los embriones son vulnerables a la temperatura ambiental, la luz y otros agentes dentro del catéter; un intervalo >120 segundos se ha asociado con menor tasa de embarazos; *e)* luego de la liberación de embriones, entregar el catéter al biólogo para que se lave, se inspeccione y se descarte la posibilidad de embriones retenidos; en caso de retención de embriones, deberán recargarse para su transferencia; cuando los embriones retenidos se retransfieren, las tasas de embarazo no se ven afectadas.[38,39]

No es necesario mantener reposo en cama por más de 20 minutos. El Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) del Reino Unido hizo, en 2004, la siguiente recomendación: deberá informarse a las mujeres que el reposo en cama mayor a 20 minutos postransferencia de embriones no mejora los resultados de las tasas de embarazo.[40] Múltiples estudios han demostrado que el reposo prolongado no mejora las tasas de embarazo.[41-47] Recientemente se demostró que la deambulación inmediata posterior a la transferencia embrionaria no tiene efectos adversos cuando se compara con pacientes que permanecieron entre una y dos horas en reposo.[48] Hay además nueva evidencia

del beneficio de realizar ejercicio moderado en pacientes tratadas con fertilización *in vitro* y se reportan mayores tasas de implantación y nacidos vivos en ellas que en las mujeres que estuvieron en reposo relativo en casa.[49]

Existen otro tipo de transferencias que, aunque han caído en desuso, vale la pena mencionar. Estas variantes incluyen el GIFT (transferencia intratubaria de gametos), ZIFT (transferencia intratubaria de cigotos), PROST (transferencia intratubaria de estadio pronuclear) y TET (transferencia intratubaria de embriones). Este tipo de transferencias requiere laparoscopia para depositar gametos, cigotos o embriones en el tercio distal de las trompas. Se reservan para casos en los que la transferencia intrauterina se complica debido a un canal cervical extremadamente difícil de acceder. Estas técnicas requieren trompas de Falopio perfectamente sanas.

Catéteres para transferencia de embriones. Los catéteres de transferencia embrionaria son dispositivos estériles utilizados para la introducción de embriones a la cavidad uterina durante un ciclo de fertilización *in vitro*. Los catéteres disponibles para uso clínico se fabrican con materiales no tóxicos para el embrión. El diseño de los diferentes catéteres de transferencia embrionaria varía en longitud, rigidez, estilete interno, y refringencia ecogénica, entre otras características. De acuerdo con la experiencia de cada grupo y las características de cada paciente, se pueden utilizar diferentes tipos de catéteres de transferencia. Estudios recientes han demostrado que el catéter utilizado para la transferencia de embriones es un factor importante en el éxito de un programa de fertilización *in vitro*.

El tipo ideal de catéter de transferencia es lo suficientemente blando para evitar un traumatismo al endocérvix o endometrio, pero lo suficientemente maleable para dirigirse hacia la cavidad uterina siguiendo su contorno natural. Éstos incluyen los catéteres blandos de Cook (Cook Ob/Gyn, Bloomington, IN) y de Wallace (Marlow Technologies, Willoughby, OH). Los catéteres firmes pueden facilitar la transferencia en casos difíciles, pero pueden asociarse con mayor sangrado, traumatismo y estimulación de contracciones uterinas. Éstos incluyen el TDT (obturador metálico; Laboratoire CCD, París), Frydman (Laboratoire CCD, París), los *Tomcat* y *Tefcat* (Kendell Health Care, Hampshire, MA), y los *Rocket ET cathethers* (Rocket Medical, Tyne and Wear, UK). Una revisión demostró que los catéteres blandos tenían mejores resultados que los rígidos; se evaluaron las tasas de implantación, embarazo clínico y recién nacido en casa.[50] Los catéteres internos blandos dentro de una camisa externa ligeramente rígida permitieron no utilizar catéteres rígidos para transferencias embrionarias difíciles. Además, la camisa externa estabiliza el catéter interno blando que lleva los embriones y entra directamente en la cavidad endometrial. La camisa externa sólo deberá pasar lo mínimo el nivel del orificio cervical interno. Cuando se realizó la comparación de catéteres de doble lumen con los firmes de lumen único, se encontró que los primeros lograban tasas de embarazo hasta 50% mayores. Otros factores que pudieran contribuir para los mejores resultados de los catéteres con doble lumen es la protección de la punta del catéter interno, que evitan el contacto y posible contaminación de los embriones por la microbiota cervical. Se ha demostrado que la contaminación bacteriana de los catéteres disminuye las tasas de embarazo; además, la camisa externa puede proteger los embriones del contacto físico durante el paso por el canal endocervical.

Recientemente se ha propuesto que los nuevos catéteres ecodensos facilitan la visualización ultrasonográfica y pueden contribuir a mejorar la técnica de la transferencia embrionaria, lo que se refleja en mejores tasas de embarazo al causar menos daño y permitir la colocación precisa de los embriones dentro de la cavidad uterina. Algunos de estos catéteres en el mercado son: el Cook *Echo-tip* y el Wallace *Sure View*.

Post-transferencia

Medicación post-transferencia. Desde que se comenzaron a utilizar los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en los ciclos de estimulación ovárica para fertilización *in vitro*, se vio la necesidad de indicar medicamentos que produjeran una adecuada transformación endometrial secretora para favorecer la implantación embrionaria. La supresión ovárica exagerada y la aspiración folicular condicionan alteraciones en la fase lútea que determinan la secreción anómala de progesterona con menores tasa de implantación. Las estimulaciones ováricas resultan en niveles suprafisiológicos de esteroides séricos que, asociados con una disminución importante en las concentraciones de hormona luteinizante durante la fase lútea, pueden afectar negativamente las tasas de implantación.[51] Los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina producen menor supresión sostenida de la hipófisis que los agonistas, lo que sugiere

que el soporte de fase lútea en ciclos con antagonistas pudiera afectarse menos que en los ciclos con agonistas. Sin embargo, Beckers y sus colaboradores[52] demostraron que la fase lútea era deficiente en pacientes que recibieron antagonistas durante la estimulación ovárica. En la actualidad, el refuerzo de fase lútea se realiza prácticamente en todas las pacientes que se tratan con fertilización *in vitro*, sin importar los medicamentos utilizados para la estimulación folicular.

Progesterona. Se puede iniciar el mismo día o al día siguiente de la aspiración de óvulos. Se puede administrar en forma: *a)* intramuscular, en dosis de 50 mg diarios; su absorción es rápida y su depuración lenta cuando se administra en vehículo de aceite de cacahuate o aceite de oliva; la progesterona IM se asocia con algunos efectos secundarios: reacción alérgica, abscesos, equimosis y dolor en el sitio de aplicación. Se tienen algunos reportes de casos de neumonía eosinofílica aguda posterior a la aplicación de progesterona intramuscular; *b)* vaginal, en cápsulas o gel, en dosis de 400-800 mg diarios; la vía vaginal ha ganado amplia aplicación principalmente por su comodidad y efectividad; la vía vaginal resulta en mayor viabilidad, debido a su efecto local y cercanía del útero. Los niveles encontrados en el endometrio son mayores a pesar de sus bajos niveles séricos. El uso de progesterona vaginal muestra cambios histológicos endometriales similares a los encontrados con progesterona IM; o *c)* oral, no se recomienda por la baja biodisponibilidad; a pesar de que la hormona alcanza niveles séricos adecuados, su concentración no es muy alta en el endometrio;[53] la progesterona oral se considera menos efectiva que la IM o vaginal. Los efectos secundarios del metabolismo oral de la progesterona incluyen: vértigo, molestias gástricas y somnolencia. Se disminuye la dosis de manera paulatina hasta llegar a las nueve o diez semanas de gestación, cuando se suspende. En los casos de ovodonación, la suplementación se prolonga hasta la semana 12.

Gonadotropina coriónica humana y estrógenos. Otro de los medicamentos utilizados es la gonadotropina coriónica humana (hCG), vía intramuscular, en dosis de 5,000-10,000 UI semanales, o la recombinante vía SC, en dosis de entre 250 y 500 UI semanales. Con este medicamento se logran tasas de embarazo semejantes a las obtenidas con progesterona, pero tiene el inconveniente de aumentar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, por lo que no debe utilizarse en pacientes que se sospeche que puedan desarrollarlo. También se utilizan estrógenos, además de la progesterona; sin embargo, no dan mayores ventajas que cuando no se utilizan. El estrógeno utilizado con mayor frecuencia es el valeranato de estradiol, vía oral, en dosis de 4 a 6 mg diarios.[54,55]

Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (como soporte de fase lútea en ciclos estimulados con antagonista). Las evidencias disponibles sugieren que agregar agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina como soporte de fase lútea mejora los resultados de los tratamientos de fertilización *in vitro*[56,57] y disminuye el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica.[58] El mecanismo exacto de acción no es claro; se ha especulado que los agonistas soportan la función del cuerpo lúteo e inducen la secreción de hormona luteinizante por la hipófisis o estimulan los receptores de hormona liberadora de gonadotropina en el endometrio.[59] Tesarik y col.[57] propusieron un efecto directo de los agonistas en el embrión, evidenciado por aumento de la secreción de la subunidad β de la gonadotropina. Un estudio reportó un significativamente mayor número de embarazos, implantación y nacidos vivos cuando se agregó 0.1 mg de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina a los 400 mg de progesterona y a 4 mg de estradiol comparado con el grupo que sólo utilizó progesterona y estrógenos.[60] Un metaanálisis de Kyrou y su grupo[61] encontraron que las evidencias sugieren que los análogos agregados al soporte de fase lútea aumentan significativamente el porcentaje de nacidos vivos. Estos resultados contrastan con un estudio anterior de Babayof y su grupo[62] donde un grupo de pacientes con alto riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica fue tratado con soporte de fase lútea similar, con decepcionante tasa de embarazo de 6%, y pérdida de 80%. Papanikolaou y sus coautores[63] utilizaron hasta 300 UI de hormona luteinizante recombinante en días alternos, además de la progesterona, y lograron resultados satisfactorios de embarazo sin que ninguna paciente padeciera síndrome de hiperestimulación ovárica.

Corticoesteroides. Entre la extensa bibliografía acerca del uso de corticoesteroides como co-tratamiento durante los ciclos de fertilización *in vitro*, se carece de adecuados diseños estadísticos y, por lo tanto, no pueden extraerse conclusiones de sus posibles beneficios farmacológicos. Se especula que la inmunosupresión lograda con corticoides reduce la cantidad de linfocitos a nivel uterino, de células inmunológicas periféricas y asesinas naturales que pudie-

sen infiltrarse y dañar el embrión. Datos recientes no han demostrado que agregar rutinariamente corticoides durante la fase lútea en ciclos de fertilización *in vitro* mejore las tasas de embarazo.[64,65] La dosis comunmente empleada de metilprednisolona es de 5 a 15 µg durante 7 a 14 días y se inicia el día de la aspiración de óvulos.

Heparina y ácido acetilsalicílico. La idea de mejorar la implantación con dosis bajas de ácido acetilsalicílico parece práctica, pero las evidencias sugieren que agregarla podría beneficiar mínimamente como terapia coadyuvante durante un ciclo de fertilización *in vitro*. Los mecanismos de la influencia de la heparina sobre los anticuerpos antifosfolípidos y la implantación embrionaria no se entienden bien. Estudios aleatorios controlados no apoyan el uso de heparina y ácido acetilsalicílico en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos con fallas repetidas de implantación de embriones,[66] por lo que no se recomienda su uso en forma sistemática en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y fallas repetidas de implantación, al menos que tengan otros factores de riesgo para trombosis.

Antibióticos. A pesar de que no hay evidencia científica que sustente el uso de antibióticos, algunos centros utilizan doxiciclina, azitromicina o ciprofloxacina, durante 3 a 7 días, iniciando el día del disparo de gonadotropina, el día de la aspiración o el día de la transferencia.

Resumen y conclusiones

1. Se recomienda la prueba de transferencia en todos los casos de fertilización *in vitro* antes de la estimulación, tratando de imitar las condiciones en que se realizará la transferencia.
2. Llevar a cultivo extendido los casos en los que existan cinco o más embriones de buena calidad morfológica en día tres, si el laboratorio cuenta con las condiciones para realizarlo.
3. Las pacientes se catalogarán como de buen pronóstico si están cursando el primer ciclo de fertilización *in vitro*, si cuentan con buena calidad embrionaria de acuerdo con criterios morfológicos, si existen embriones supernumerarios de buena calidad morfológica para criopreservar y si cuentan con antecedentes de un ciclo exitoso de FIV o fertilidad previa.
4. En lo que respecta al número de embriones por transferir, la conducta clínica se deberá individualizar en cada caso y la decisión final se tomará en conjunto con la pareja:
   a) En pacientes menores de 35 años se recomienda no transferir más de dos embriones, ya sea en etapa de clivaje o blastocisto. En pacientes con buen pronóstico reproductivo se deberá considerar transferir sólo un embrión.
   b) En pacientes de 35 a 37 años con buen pronóstico se recomienda transferir no más de dos embriones en etapa de clivaje o blastocisto. El resto de pacientes de este grupo etario deberán recibir no más de tres embriones.
   c) En pacientes de 38 años o más, transferir no más de tres embriones en etapa de clivaje o dos blastocistos.
   d) En los grupos citados, en caso de pronóstico desfavorable, estas recomendaciones pueden modificarse según criterio médico y se puede incrementar el número de embriones adicionales a uno como máximo.
   e) En ciclos con donación de óvulos, la edad de la donante deberá considerarse en la decisión del número de embriones por transferir.
   f) En ciclos de embriones criopreservados, el número de embriones descongelados de buena calidad no deberá exceder el número recomendado de embriones en fresco en cada grupo de pacientes.
   g) En mujeres con contraindicaciones médicas u obstétricas para embarazos múltiples, deberán transferirse menos embriones que los recomendados para minimizar el riesgo de embarazo gemelar. Deberá considerase la transferencia selectiva de embrión único. En tales casos, se deberá tener una consulta previa al tratamiento con un especialista en Medicina Materno Fetal.
5. La transferencia electiva de embrión único deberá considerarse en pacientes con las siguientes características:
   a) Edad menor de 37 años.
   b) Contar con más de un embrión de buena calidad para transferencia en blastocisto.
   c) Primer o segundo ciclo de tratamiento.

d) Ciclo previo con éxito de fertilización *in vitro*.

e) Receptoras de embriones en programas de donación de óvulos.

6) La tasa acumulada de nacido vivo después de transferencia electiva de embrión único en fresco, seguido de la transferencia de un embrión único descongelado, es similar a la tasa después de una transferencia doble.

7) Se recomienda llevar a cabo la transferencia guiada por ultrasonido abdominal y con vejiga llena, y realizar limpieza del cérvix removiendo el moco cervical en preparación para la transferencia.

8) Se insertará el catéter de la manera menos traumática posible, depositando los embriones a una distancia de 15 a 20 mm del fondo uterino.

9) Deberá mantenerse presión constante sobre el émbolo hasta que el catéter sea retirado muy lentamente de manera simultánea con la camisa externa. Se recomienda esperar 5 a 30 segundos antes de remover el catéter.

10) Se recomienda completar la transferencia en un intervalo menor a dos minutos (desde cargar los embriones al catéter hasta su liberación).

11) Se recomienda el uso de catéteres blandos con doble lumen (camisa externa) y ecogénicos.

12) Luego de la transferencia, no es necesario el reposo mayor a 20 minutos.

13) Se recomienda iniciar con progesterona el mismo día o al día siguiente de la aspiración de óvulos, ya sea 50 mg de progesterona IM o vaginal de 400 a 800 mg diarios. Se continúa en caso de embarazo hasta la semana 9 o 10 de gestación.

La prescripción de antibióticos, corticoides y aspirina ha sido controvertida y, aunque no hay evidencia que sustente su uso, se ha convertido en rutinaria.

REFERENCIAS

1. HFEA. Fifth Annual Report. London: Human Fertilization and Embryology Authority, 1996.
2. Mansour R, Aboulghar M, Serour G. Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human *in vitro* fertilization. Fertil Steril 1990;54:678-681.
3. Neithardt AB, Segars JH, Hennessy S, James AN, et al. Embryo afterloading: a refinement in embryo transfer technique that may increase clinical pregnancy. Fertil Steril 2005;83:710-714.
4. Katariya KO, Bates GW, Robinson RD, Arthur NJ, et al. Does the timing of mock embryo transfer affect *in vitro* fertilization implantation and pregnancy rates? Fertil Steril 2007;88:1462-1464.
5. Groutz A, Lessing JB, Wolf Y, Yovel I, et al. Cervical dilatation during ovum pick-up in patients with cervical stenosis: effect on pregnancy outcome in an *in vitro* fertilization-embryo transfer program. Fertil Steril 1997;67:909-911.
6. Visser DS, Fourie FL, Kruger HF. Multiple attempts at embryo transfer: effect on pregnancy outcome in an *in vitro* fertilization and embryo transfer program. J Assist Reprod Genet 1993;10:37-43.
7. Glatstein IZ, Pang SC, McShane PM. Successful pregnancies with the use of laminaria tents before embryo transfer for refractory cervical stenosis. Fertil Steril 1997;67:1172-1174.
8. Prapas N, Prapas Y, Panagiotidis Y, Prapa S, et al. Cervical dilatation has a positive impact on the outcome of IVF in randomly assigned cases having two previous difficult embryo transfers. Hum Reprod 2004;19:1791-1795.
9. Serhal P, Ranieri DM, Khadum I, Wakim RA. Cervical dilatation with hygroscopic rods prior to ovarian stimulation facilitates embryo transfer. Hum Reprod 2003;18:2618-2620.
10. Mortimer D. Quality and quality management. In: Mortimer D, Mortimer ST, editors. Quality and risk management in the IVF laboratory. Cambridge: Cambrigde University Press, 2005;24-44.
11. SART, ASRM. Assisted reproductive technology in the United States. American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry, 2009.
12. Schieve LA, Peterson HB, Meikle SF, Jeng G, et al. Live-birth rates and multiple-birth risk using *in vitro* fertilization. JAMA 1999;282:1832-1838.
13. ASRM Practice Committee. Guidelines on number of ebryos transferred: ASRM Practice Committee Report. Birmingham: American Society for Reproductive Medicine, 1998.
14. Jain T, Missmer SA, Hornstein MD. Trends in embryo-transfer practice and in outcomes of the use of assisted reproductive technology in the United States. N Engl J Med 2004;350:1639-1645.
15. Coetsier T, Dhont M. Avoiding multiple pregnancies in *in-vitro* fertilization: who's afraid of single embryo transfer? Hum Reprod 1998;13:2663-2664.
16. Davis OK. Elective single-embryo transfer-has its time arrived? N Engl J Med 2004;351:2440-2442.
17. van Montfoort AP, Fiddelers AA, Janssen JM, Derhaag JG, et al. In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2006;21:338-343.
18. SOGC, CFAS. Guidelines for the number of embryos to transfer following *in vitro* fertilization No. 182, September 2006. Int J Gynaecol Obstet 2008;102:203-216.
19. De Sutter P, Van der Elst J, Coetsier T, Dhont M. Single embryo transfer and multiple pregnancy rate reduction in IVF/ICSI: a 5-year appraisal. Reprod Biomed Online 2003;6:464-469.

20. Gardner DK, Surrey E, Minjarez D, Leitz A, et al. Single blastocyst transfer: a prospective randomized trial. Fertil Steril 2004;81:551-555.
21. Koryntová D, Moosová M, Rezábek K, Pavelková I, et al. [Single embryo transfer does not compromise the pregnancy rate in patients with good IVF/ICSI prognosis]. Ceska Gynekol 2005;70:435-439.
22. Söderström-Anttila V, Vilska S. Five years of single embryo transfer with anonymous and non-anonymous oocyte donation. Reprod Biomed Online 2007;15:428-433.
23. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, et al. Elective single day 3 embryo transfer halves the twinning rate without decrease in the ongoing pregnancy rate of an IVF/ICSI programme. Hum Reprod 2002;17:2626-2631.
24. Gerris JM. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. Hum Reprod Update 2005;11:105-121.
25. Thurin A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in *in vitro* fertilization. N Engl J Med 2004;351:2392-2402.
26. Gardner DK, Lane M, Schoolcraft WB. Culture and transfer of viable blastocysts: a feasible proposition for human IVF. Hum Reprod 2000;15(suppl.6):9-23.
27. Rehman KS, Bukulmez O, Langley M, Carr BR, et al. Late stages of embryo progression are a much better predictor of clinical pregnancy than early cleavage in intracytoplasmic sperm injection and *in vitro* fertilization cycles with blastocyst-stage transfer. Fertil Steril 2007;87:1041-1052.
28. Diedrich K, van der Ven H, al-Hasani S, Krebs D. Establishment of pregnancy related to embryo transfer techniques after *in-vitro* fertilization. Hum Reprod 1989;4(suppl.8):111-114.
29. Awonuga A, Nabi A, Govindbhai J, Birch H, et al. Contamination of embryo transfer catheter and treatment outcome in *in vitro* fertilization. J Assist Reprod Genet 1998;15:198-201.
30. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. Hum Reprod 2002;17:1149-1153.
31. Poindexter ANr, Thompson DJ, Gibbons WE, Findley WE, et al. Residual embryos in failed embryo transfer. Fertil Steril 1986;46:262-267.
32. Ebner T, Yaman C, Moser M, Sommergruber M, et al. The ineffective loading process of the embryo transfer catheter alters implantation and pregnancy rates. Fertil Steril 2001;76:630-632.
33. Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MM, et al. Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone? A systemic review and meta-analysis of prospective randomized trials. Fertil Steril 2007;88:333-341.
34. Brown JA, Buckingham K, Abou-Setta A, Buckett W. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD006107.
35. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Martínez F, et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. Hum Reprod 2002;17:341-346.
36. Gergely R. 3D/4D ultrasound-guided embryo transfer targeting maximal implantation potential (MIP) point increases pregnancy rate and reduces ectopic pregnancies. Hum Reprod 2010;25(suppl.1):i87.
37. Mains L, Van Voorhis BJ. Optimizing the technique of embryo transfer. Fertil Steril 2010;94:785-790.
38. Goudas VT, Hammitt DG, Damario MA, Session DR, et al. Blood on the embryo transfer catheter is associated with decreased rates of embryo implantation and clinical pregnancy with the use of in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 1998;70:878-882.
39. Nabi A, Awonuga A, Birch H, Barlow S, et al. Multiple attempts at embryo transfer: does this affect *in-vitro* fertilization treatment outcome? Hum Reprod 1997;12:1188-1190.
40. NICE. NICE Clinical Guidelines 011 for Fertility. UK National Institute of Clinical Excellence, 2004.
41. Abou-Setta AM, D'Angelo A, Sallam HN, Hart RJ, et al. Post-embryo transfer interventions for *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients. Cochrane Database Syst Rev 2009;CD006567.
42. al-Shawaf T, Dave R, Harper J, Linehan D, et al. Transfer of embryos into the uterus: how much do technical factors affect pregnancy rates? J Assist Reprod Genet 1993;10:31-36.
43. Amarin ZO, Obeidat BR. Bed rest versus free mobilisation following embryo transfer: a prospective randomised study. BJOG 2004;111:1273-1276.
44. Botta G, Grudzinskas G. Is a prolonged bed rest following embryo transfer useful? Hum Reprod 1997;12:2489-2492.
45. Lambers MJ, Lambalk CB, Schats R, Hompes PG. Ultrasonographic evidence that bedrest after embryo transfer is useless. Gynecol Obstet Invest 2009;68:122-126.
46. Sharif K, Afnan M, Lashen H, Elgendy M, et al. Is bed rest following embryo transfer necessary? Fertil Steril 1998;69:478-481.
47. Woolcott R, Stranger J. Ultrasound tracking of the movement of embryo-associated air bubbles on standing after transfer. Hum Reprod 1998;13:2107-2109.
48. Bar-Hava I, Kernel R, Yoeli R, Ashkenazi J, et al. Immediate ambulation after embryo transfer: a prospective study. Fertil Steril 2005;83:594-597.
49. Kucuk M, Doymaz F, Urman B. Effect of energy expenditure and physical activity on the outcomes of assisted reproduction treatment. Reprod Biomed Online 2010;20:274-279.
50. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI, et al. Soft versus firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2005;20:3114-3121.
51. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Comparison of LH concentrations in the early and mid-luteal phase in IVF cycles after treatment with HMG alone or in association with the GnRH antagonist Cetrorelix. Hum Reprod 2001;16:663-667.
52. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in *in vitro* fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4186-4192.
53. McAuley JW, Kroboth FJ, Kroboth PD. Oral administration of micronized progesterone: a review and more experience. Pharmacotherapy 1996;16:453-457.

54. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2008;90:2116-2125.
55. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. Hum Reprod 2002;17:2287-2299.
56. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C. 1,500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. Fertil Steril 2010;93:847-854.
57. Tesarik J, Hazout A, Mendoza C. Enhancement of embryo developmental potential by a single administration of GnRH agonist at the time of implantation. Hum Reprod 2004;19:1176-1180.
58. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, et al. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing *in vitro* fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. Fertil Steril 2008;89:84-91.
59. Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as luteal phase support in assisted reproduction technique cycles: results of a pilot study. Hum Reprod 2006;21:1894-1900.
60. Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N, et al. Beneficial effect of luteal-phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist- and antagonist-treated ovarian stimulation cycles. Hum Reprod 2006;21:2572-2579.
61. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Tarlatzi TB, et al. Increased live birth rates with GnRH agonist addition for luteal support in ICSI/IVF cycles: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2011;17:734-740.
62. Babayof R, Margalioth EJ, Huleihel M, Amash A, et al. Serum inhibin A, VEGF and TNFalpha levels after triggering oocyte maturation with GnRH agonist compared with HCG in women with polycystic ovaries undergoing IVF treatment: a prospective randomized trial. Hum Reprod 2006;21:1260-1265.
63. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, et al. A novel method of luteal supplementation with recombinant luteinizing hormone when a gonadotropin-releasing hormone agonist is used instead of human chorionic gonadotropin for ovulation triggering: a randomized prospective proof of concept study. Fertil Steril 2011;95:1174-1177.
64. Boomsma CM, Keay SD, Macklon NS. Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD005996.
65. Boomsma CM, Macklon NS. Does glucocorticoid therapy in the peri-implantation period have an impact on IVF outcomes? Curr Opin Obstet Gynecol 2008;20:249-256.
66. Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. Fertil Steril 2003;80:376-383.

COMPLEMENTACIÓN DE LA FASE LÚTEA

Los efectos de la progesterona en la estructura y función del endometrio son fundamentales para el éxito de la reproducción humana. El desarrollo embrionario inicial depende de la decidualización endometrial, provocada por la progesterona que produce el cuerpo lúteo. La suplementación exógena de progesterona se usa en tratamientos de infertilidad, en especial en las técnicas de reproducción asistida. El empleo de los análogos de hormona liberadora de gonadotropina en técnicas de reproducción asistida de alta complejidad provoca la desensibilización pituitaria y la secreción de gonadotropinas hasta por dos o tres semanas después de terminado el tratamiento. Ya que la función del cuerpo lúteo depende de la secreción pulsátil de hormona luteinizante, se hace necesaria alguna forma de complementación de progesterona para evitar, así, los riesgos de la implantación y el desarrollo embrionario inicial. La biodisponibilidad y los efectos colaterales de la progesterona exógena varían dependiendo de la ruta de administración. Diferentes revisiones sistematizadas apoyan el inicio de la complementación con progesterona en cualquier momento entre la captura ovular y la transferencia embrionaria y la suspensión de la misma entre la semana 8 y 12 del embarazo. Aquí se revisarán las razones para la complementación de progesterona al utilizar diferentes esquemas de estimulación ovárica controlada, las rutas y dosis empleadas, así como los beneficios y riesgos de su utilización durante las fases iniciales del embarazo.

El éxito de la reproducción humana se basa en gran medida en los efectos moduladores de la progesterona sobre la estructura y función del endometrio. La progesterona que produce el cuerpo lúteo induce cambios endometriales en un proceso de maduración que al final hacen al endometrio receptivo a la implantación embrionaria. Al final de este proceso, el estímulo continuo de la gonadotropina coriónica humana (hCG) sobre la producción de progesterona del cuerpo lúteo provoca la decidualización del estroma endometrial, que es fundamental para el desarrollo embrionario inicial. Considerando este papel fundamental de la progesterona en la reproducción, no sorprende que su suplementación exógena sea un elemento importante en los tratamientos de infertilidad, en particular en las técnicas de reproducción humana médicamente asistidas.

Las progestinas son compuestos esteroideos con acciones parecidas a la progesterona que incluyen la progesterona natural y varias progestinas sintéticas derivadas de la progesterona (con 21 carbonos, o C-21), de la testosterona (C-19) o de la aldosterona (C-18). La necesidad absoluta de producción de progesterona por el cuerpo lúteo para el éxito del embarazo inicial se demostró hace más de cuatro décadas, en estudios clásicos donde, al realizar lutectomía antes de la semana siete de la gestación, se precipitaba en forma abrupta y uniforme la disminución en la concentración sérica de progesterona, lo que llevaba al aborto.[1] Al realizar la resección después de la semana ocho de gestación, los niveles de progesterona disminuían sólo en forma discreta y el embarazo podía continuar. Finalmente, la complementación con progesterona exógena antes de realizar la resección del cuerpo lúteo en la semana siete del embarazo evitaba el aborto.[2]

No existen métodos confiables para el diagnóstico de deficiencia de progesterona durante la fase lútea o el embarazo temprano. Las concentraciones séricas tienen grandes variaciones durante la mitad y el final de la fase lútea debido a la pulsatilidad con la que el cuerpo lúteo produce la progesterona; se pueden encontrar niveles tan bajos como 2.3 ng/mL y tan altos como 40 ng/mL en el intervalo de un solo pulso secretor (60-90 minutos).[3] Así, la medición simple o seriada de las concentraciones de progesterona tiene una limitada utilidad clínica en la determinación de la calidad de la fase lútea o en el embarazo temprano, donde los niveles son particularmente cambiantes, en especial cuando el embarazo se ha logrado después de tratamientos para estimulación ovárica.

Indicaciones

La complementación con progesterona es empírica y se ha aplicado en forma liberal, en circunstancias clínicas en que se duda sobre la cantidad y duración de su producción. El uso de los análogos de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), agonistas o antagonistas, es muy común en los ciclos de fertilización *in vitro* para sincronizar el desarrollo folicular temprano y evitar la luteinización prematura durante los ciclos de hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas exógenas. Sin embargo, su mecanismo de acción afecta la calidad de la fase lútea después de la captura ovular.

Los agonistas de hormona liberadora de gonadotropina provocan la desensibilización pituitaria y la secreción de gonadotropinas hasta por dos o tres semanas después de finalizado el tratamiento[4] y, ya que la función del cuerpo lúteo depende de la secreción pulsátil de hormona luteinizante, se hace necesaria alguna forma de complementación lútea con progesterona para evitar, así, los riesgos potenciales de la implantación y desarrollo embrionario inicial.[5] Los antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina bloquean directamente los receptores hipofisiarios y el inicio de su efecto es más rápido que con los agonistas. Aun cuando la supresión que provocan es por menor tiempo que con los agonistas, el tratamiento con antagonistas predispone a una pobre función lútea sin importar que para provocar la ovulación se utilice gonadotropina coriónica, hormona luteinizante o agonistas de hormona liberadora de gonadotropina.[6]

Existe suficiente evidencia de que con el uso de soporte lúteo cuando el tratamiento incluye análogos de hormona liberadora de gonadotropina las tasas de embarazo son significativamente mejores. En 2002, en un metanálisis que incluyó estudios controlados aleatorizados de fertilización *in vitro* usando agonistas o antagonistas, la complementación lútea con progesterona oral, vaginal, intramuscular, o gonadotropina coriónica humana, mostró mejores tasas de embarazo al compararse con placebo o con grupos sin tratamiento.[7] En una revisión sistematizada en 2004, se concluyó que en los ciclos de fertilización *in vitro* que incluían agonistas de hormona liberadora de gonadotropina en protocolo largo, la suplementación con progesterona vaginal o intramuscular logró mejores tasas de embarazo por transferencia al compararse con placebo o con grupos sin tratamiento.[8]

Vía de administración

Se describen tres vías de administración de la progesterona: oral, vaginal e intramuscular. En la vía oral, la biodisponibilidad disminuye porque el paso hepático implica el retorno a valores basales a las seis horas de su administración. Casi siempre es bien aceptada, aunque pueden presentarse efectos colaterales que en algunas pacientes llegan a ser muy molestos, como somnolencia, fatiga, cefalea y aumento de la frecuencia urinaria.[9] En Europa y Estados Unidos se utiliza más la vía vaginal o la intramuscular.

La administración vaginal es la que más se utiliza; existen diferentes presentaciones. La biodisponibilidad es prolongada y se mantienen niveles elevados hasta más

de 48 horas.[9] Tiene un efecto local uterino, donde se lleva el primer paso y se logran niveles elevados, aunque las mediciones séricas son bajas.[10] Además, no existe dolor al aplicarla y su absorción es rápida. Los efectos adversos encontrados son bajos; algunas pacientes pueden cursar con irritación vaginal, leucorrea, dispareunia, mareos y somnolencia.[9,10] Existen diferentes productos en el mercado; la presentación puede ser de 100, 200 o 400 mg; se recomiendan en total 400 a 600 mg diarios en ciclos de reproducción asistida de alta complejidad. Existe, además, la presentación en gel, con la que se recomienda una dosis de 90 mg diarios. En general, la vía vaginal es la más conveniente.[11]

La vía intramuscular tiene la ventaja de que se administra una vez al día en dosis de 50 mg. Sus niveles en plasma son altos y se mantienen por periodos prolongados. Los efectos colaterales más comunes son: dolor e inflamación en el sitio de aplicación; y otros, aunque raros, incluyen: reacciones alérgicas, síndrome de *distress* respiratorio del adulto y neumonitis eosinofílica.[12,13]

Un estudio prospectivo aleatorizado que comparó progesterona en gel, 90 mg diarios, *vs* micronizada oral, 300 mg diarios, concluyó que no existe diferencia significativa en índice de embarazo, nacidos vivos y aborto.[14] Otro estudio comparó 600 mg diarios de progesterona micronizada vaginal *vs* didrogesterona oral, 20 mg diarios, y tampoco se encontraron diferencias significativas en índice de embarazo.[15] Otro más comparó 600 mg de progesterona micronizada *vs* intramuscular, 50 mg diarios y encontró mayor índice de implantación en las pacientes con administración intramuscular, aunque el índice de embarazo clínico fue similar entre ambos grupos.[16] Actualmente, la administración oral está prácticamente en desuso.

La mayor parte de los estudios comparan la vía intramuscular con la vaginal y, aunque algunos parecen favorecer a la progesterona intramuscular por mejores índices de embarazo y recién nacidos vivos, tienen deficiencias metodológicas, en especial por la heterogeneidad de las poblaciones comparadas.[17] El estudio clásico de Pritts y colaboradores. concluyó que la vía intramuscular tenía mejores resultados en índice de embarazo y nacidos vivos.[7] Pero existen otros donde no se encontraron diferencias significativas; por ejemplo, un estudio prospectivo publicado en 1992 reporta mejores resultados en índice de embarazo cuando se aplicaron 600 mg diarios vía vaginal que cuando la aplicación fue de 50 mg intramusculares, pero sin alcanzar significación estadística.[18] En conclusión, los resultados de la administración intramuscular parecen ser similares a los de la vaginal.

Dosis

Existen pocos estudios con los que se pueda apoyar una dosis óptima de progesterona. Una comparación de la vía vaginal con administración de 400 o 600 mg de progesterona micronizada no encontró diferencias estadísticamente significativas en embarazo clínico.[19] En la vía intramuscular se valoraron dosis de 25 a 100 mg sin encontrar diferencias significativas en embarazo clínico y aborto.[20] El metanálisis de Polyzos[21] provee evidencia de que no existen diferencias significativas en embarazos clínicos al comparar la presentación en gel vaginal contra otros tipos de progesterona vaginal. Un estudio más reciente que compara las tasas de embarazo en pacientes que recibieron gel vaginal en dosis de 90 mg al día contra progesterona intramuscular (25 a 50 mg) no encontró diferencias significativas.[22] En conclusión, las dosis factibles son 400 a 600 mg de progesterona vaginal, 90 a 180 mg diarios en gel vaginal y 25 a 100 mg diarios en forma intramuscular.

Duración

Otra de las controversias existentes alrededor de la complementación de fase lútea con progesterona es: cuándo se debe iniciar y terminar. Actualmente existen pocos estudios aleatorizados en el tema. Generalmente, se ha utilizado a partir del día de la captura y hasta la semana 8 a 12. En un estudio en el que se comparó iniciar un día antes de la captura *vs* el día de la captura, hubo menor índice de embarazo clínico cuando se inició antes de la captura.[23] Otro estudio obtuvo significativamente menor índice de embarazo clínico en pacientes que iniciaron la suplementación en el día seis de la fase lútea *vs* los que iniciaron el día tres.[24] Uno más no encontró diferencias significativas si se iniciaba la complementación el día de la captura *vs* el día de la transferencia.[25] La complementación de fase lútea puede iniciar en cualquier momento entre la captura ovular y la transferencia embrionaria.

Son pocos los estudios que han analizado cuándo debe descontinuarse la complementación. Hay tres estudios donde se demuestra que no existe diferencia significativa entre descontinuar la progesterona en cuanto se tiene la prueba positiva de embarazo o hasta la semana siete.[26-28]

Complementación con progesterona y estradiol

La implantación, para ser exitosa, requiere que varios factores se conjuguen; especialmente la calidad del endometrio, que se encuentra regida por la progesterona y el estradiol. Existe controversia en relación con agregar estradiol al tratamiento con progesterona. Estudios como el de Farhi[29] compararon dos grupos en el que uno se complementó con 4 mg diarios de estradiol, además de la dosis habitual de 50 mg de progesterona intramuscular, y el otro sólo recibió la dosis diaria de progesterona; hubo mejores índices de embarazo en las pacientes del grupo con estradiol. En 2005, Lukaszuk[30] comparó tres grupos: uno complementado con 2 mg de estradiol, otro con 6 mg (en ambos aunado a progesterona vaginal 600 mg diarios) y un tercer grupo que sólo recibió progesterona. Encontró diferencia significativa en las tasas de embarazo a favor de los grupos estradiol e índices similares de abortos espontáneos y embarazo ectópico. Otro estudio publicado recientemente evaluó los efectos de tres diferentes esquemas de complementación de fase lútea: progesterona sola, asociada con 4 mg diarios de estradiol, o 1500 IU of gonadotropina coriónica humana adicional. En el grupo complementado con 4 mg de estradiol, se incrementaron los índices de embarazo y de implantación y disminuyó la tasa de aborto en comparación con el grupo de solo progesterona.[31] Otros grupos no encuentran diferencias significativas en los resultados cuando se agrega estradiol al tratamiento convencional con progesterona.[5,32,33]

En dos estudios prospectivos aleatorizados, uno donde se compara progesterona intramuscular sola *vs* progesterona más estradiol por vía vaginal[34] y otro donde se compara progesterona vaginal *vs* progesterona más parches de estradiol,[35] no se encontraron diferencias significativas en relación con embarazo clínico y nacidos vivos. Dos metanálisis de estudios que comparan la complementación lútea de progesterona sola *vs* progesterona y estrógenos no encontraron diferencias significativas en los resultados de ambos.[36,37] La evidencia parece contradictoria, pero los estudios son limitados y heterogéneos; sin embargo, nada indica que haya diferencia entre estos esquemas.

Complementación con gonadotropina coriónica humana y progesterona

Otra opción de complementación de la fase lútea es la utilización de gonadotropina coriónica humana, que puede administrarse sola o acompañada de progesterona. Su utilización permite el incremento de producción de estradiol y progesterona del cuerpo lúteo. Al comparar la complementación de fase lútea con gonadotropina *vs* progesterona, es importante mencionar dos metanálisis. El primero no encontró diferencias significativas en tasas de embarazo.[7] El segundo concluyó que la gonadotropina, comparada con progesterona, lograba mejores tasas de embarazo clínico.[38] Otros estudios, como el de Fujimoto, que compara progesterona en combinación con gonadotropina, reporta tasas de embarazo significativamente mejores.[39] Sin embargo, otros estudios reportan un índice de embarazo similar en ambos grupos.[8,37] Un estudio reciente compara estrógeno y progesterona *vs* gonadotropina y progesterona y *vs* progesterona sola. La conclusión de dicho estudio es que no existe diferencia significativa en los índices de embarazo en los grupos en los que la gonadotropina se comparó contra el estradiol o la progesterona sola.[31]

Se debe tomar en cuenta que la gonadotropina coriónica predispone a síndrome de hiperestimulación ovárica; algunos estudios estiman que el riesgo durante la complementación es dos veces mayor que en la paciente complementada sólo con progesterona.[8]

Riesgos

No existe evidencia directa que indique que la complementación con progesterona durante las primeras semanas de embarazo cause algún riesgo para la madre o el feto. En un estudio retrospectivo se reportó mayor frecuencia de hipospadias en hijos de madres que recibieron tratamiento con progestágenos. Sin embargo, en 30 de los 42 casos descritos en el reporte no se especificó el tipo de progestina utilizado ni la duración del tratamiento. Debido a que ciertas progestinas poseen propiedades androgénicas y antiandrogénicas, es posible que las alteraciones observadas guarden relación con las progestinas que se unen a receptores de andrógenos.[40] En 1999, la FDA realizó una revisión de los datos científicos publicados y concluyó tres puntos: *a)* los estudios controlados no muestran incremento en anomalías congénitas, incluidas anomalías genitales, que resulten de exposición materna de progesterona o 17-alfa-hidroxiprogesterona; *b)* el análisis de la bibliografía indica que altas dosis de progestinas derivadas de andrógenos (etisterona y noretindrona) están involucradas en la virilización de genitales en infantes femeninos, y *c)* otros casos reportados de masculinización de infantes femeninos se asocian con exposición materna

a metiltestosterona, metandriol y danazol. La prescripción de progesterona natural en gel, vía oral o intramuscular, está aprobada en pacientes en tratamiento con técnicas de reproducción asistida.[41]

Conclusiones

1. La complementación de la fase lútea mejora las tasas de embarazo en tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad.
2. Las vías de administración asociadas con mejores resultados en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad son la vaginal y la intramuscular.
3. La dosis recomendada para la administración vaginal de cápsulas de progesterona es 400 a 800 mg al día.
4. La dosis recomendada para la administración intramuscular de progesterona en pacientes bajo tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad es 50 mg al día.
5. La dosis recomendada de progesterona en gel vaginal en pacientes bajo tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad es 90 a 180 mg al día.
6. No existe evidencia que apoye el beneficio del estradiol durante la fase lútea de ciclos de tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad.
7. La complementación de fase lútea con gonadotropina coriónica humana incrementa el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica severo, por lo que su uso rutinario no se recomienda.
8. Se recomienda la complementación de la fase lútea desde el día de la captura ovular o la transferencia embrionaria y, en caso de embarazo, hasta la semana 8 a 12.
9. La progesterona en la fase lútea de ciclos de tratamiento de reproducción asistida de alta complejidad no representa riesgos para la madre o los productos de la concepción.

REFERENCIAS

1. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, Sauvage JP, et al. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. Am J Obstet Gynecol 1972;112:1061-1067.
2. Csapo AI, Pulkkinen MO, Wiest WG. Effects of luteectomy and progesterone replacement therapy in early pregnant patients. Am J Obstet Gynecol 1973;115:759-765.
3. Filicori M, Butler JP, Crowley WFJ. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion. J Clin Invest 1984;73:1638-1647.
4. Smitz J, Erard P, Camus M, Devroey P, et al. Pituitary gonadotrophin secretory capacity during the luteal phase in superovulation using GnRH-agonists and HMG in a desensitization or flare-up protocol. Hum Reprod 1992;7:1225-1229.
5. Smitz J, Bourgain C, Van Waesberghe L, Camus M, et al. A prospective randomized study on oestradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in buserelin and HMG induced superovulation. Hum Reprod 1993;8:40-45.
6. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, et al. Nonsupplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation in *in vitro* fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4186-4192.
7. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. Hum Reprod 2002;17:2287-2299.
8. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2004;CD004830.
9. Posaci C, Smitz J, Camus M, Osmanagaoglu K, et al. Progesterone for the luteal support of assisted reproductive technologies: clinical options. Hum Reprod 2000;15(suppl. 1):129-148.
10. Bulletti C, de Ziegler D, Flamigni C, Giacomucci E, et al. Targeted drug delivery in gynaecology: the first uterine pass effect. Hum Reprod 1997;12:1073-1079.
11. Penzias AS, Alper MM. Luteal support with vaginal micronized progesterone gel in assisted reproduction. Reprod Biomed Online 2003;6:287-295.
12. Bouckaert Y, Robert F, Englert Y, De Backer D, et al. Acute eosinophilic pneumonia associated with intramuscular administration of progesterone as luteal phase support after IVF: case report. Hum Reprod 2004;19:1806-1810.
13. Veysman B, Vlahos I, Oshva L. Pneumonitis and eosinophilia after *in vitro* fertilization treatment. Ann Emerg Med 2006;47:472-475.
14. Pouly JL, Bassil S, Frydman R, Hedon B, et al. Luteal support after *in-vitro* fertilization: Crinone 8%, a sustained release vaginal progesterone gel, versus Utrogestan, an oral micronized progesterone. Hum Reprod 1996;11:2085-2089.
15. Chakravarty BN, Shirazee HH, Dam P, Goswami SK, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronised progesterone as luteal phase support in assisted reproductive technology (ART) cycles: results of a randomised study. J. Steroid Biochem. Mol Biol 2005;97:416-420.
16. Licciardi FL, Kwiatkowski A, Noyes NL, Berkeley AS, et al. Oral versus intramuscular progesterone for *in vitro* fertilization: a prospective randomized study. Fertil Steril 1999;71:614-618.

17. Propst AM, Hill JA, Ginsburg ES, Hurwitz S, et al. A randomized study comparing Crinone 8% and intramuscular progesterone supplementation in *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles. Fertil Steril 2001;76:1144-1149.
18. Smitz J, Devroey P, Faguer B, Bourgain C, et al. [A randomized prospective study comparing supplementation of the luteal phase and early pregnancy by natural progesterone administered by intramuscular or vaginal route]. Rev Fr Gynecol Obstet 1992;87:507-516.
19. Chanson A, Germond M, Lagnaux Y, Singh L, et al. Comparison of two progesterone dose regimens for luteal phase support after embryo transfer: a prospective randomized study. Human Reprod 1996;11(suppl. 1):170.
20. Check JH, Nowroozi K, Chase J, Nazari A, et al. Comparison of luteal-phase support with high- and low-dose progesterone therapy on pregnancy rates in an *in vitro* fertilization program. J In Vitro Fert Embryo Transf 1991;8:173-175.
21. Polyzos NP, Messini CI, Papanikolaou EG, Mauri D, et al. Vaginal progesterone gel for luteal phase support in IVF/ICSI cycles: a meta-analysis. Fertil Steril 2010;94:2083-2087.
22. Silverberg KM, Vaughn TC, Hansard LJ, Burger NZ, et al. Vaginal (Crinone 8%) gel vs. intramuscular progesterone in oil for luteal phase support in *in vitro* fertilization: a large prospective trial. Fertil Steril 2012;97:344-348.
23. Sohn SH, Penzias AS, Emmi AM, Dubey AK, et al. Administration of progesterone before oocyte retrieval negatively affects the implantation rate. Fertil Steril 1999;71:11-14.
24. Williams SC, Oehninger S, Gibbons WE, Van Cleave WC, et al. Delaying the initiation of progesterone supplementation results in decreased pregnancy rates after *in vitro* fertilization: a randomized, prospective study. Fertil Steril 2001;76:1140-1143.
25. Baruffi R, Mauri AL, Petersen CG, Felipe V, et al. Effects of vaginal progesterone administration starting on the day of oocyte retrieval on pregnancy rates. J Assist Reprod Genet 2003;20:517-520.
26. Nyobe Andersen A, Popovic-Todorovic B, Schmidt KT, Loft A, et al. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. Hum Reprod 2002;17:357-361.
27. Schmidt KL, Ziebe S, Popovic B, Lindhard A, et al. Progesterone supplementation during early gestation after *in vitro* fertilization has no effect on the delivery rate. Fertil Steril 2001;75:337-341.
28. Stovall DW, Van Voorhis BJ, Sparks AE, Adams LM, et al. Selective early elimination of luteal support in assisted reproduction cycles using a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation. Fertil Steril 1998;70:1056-1062.
29. Farhi J, Weissman A, Steinfeld Z, Shorer M, et al. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles. Fertil Steril 2000;73:761-766.
30. Lukaszuk K, Liss J, Lukaszuk M, Maj B. Optimization of estradiol supplementation during the luteal phase improves the pregnancy rate in women undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer cycles. Fertil Steril 2005;83:1372-1376.
31. Var T, Tonguc EA, Doğanay M, Gulerman C, et al. A comparison of the effects of three different luteal phase support protocols on *in vitro* fertilization outcomes: a randomized clinical trial. Fertil Steril 2011;95:985-989.
32. Lewin A, Benshushan A, Mezker E, Yanai N, et al. The role of estrogen support during the luteal phase of *in vitro* fertilization-embryo transplant cycles: a comparative study between progesterone alone and estrogen and progesterone support. Fertil Steril 1994;62:121-125.
33. Tay PY, Lenton EA. Inhibition of progesterone secretion by oestradiol administered in the luteal phase of assisted conception cycles. Med J Malaysia 2003;58:187-195.
34. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Benadiva C, et al. The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of *in vitro* fertilization treatment: a prospective randomized study. Fertil Steril 2008;89:554-561.
35. Serna J, Cholquevilque JL, Cela V, Martínez-Salazar J, et al. Estradiol supplementation during the luteal phase of IVF-ICSI patients: a randomized, controlled trial. Fertil Steril 2008;90:2190-2195.
36. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support in *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2008;90:2116-2125.
37. Jee BC, Suh CS, Kim SH, Kim YB, et al. Effects of estradiol supplementation during the luteal phase of *in vitro* fertilization cycles: a meta-analysis. Fertil Steril 2010;93:428-436.
38. Nosarka S, Kruger T, Siebert I, Grové D. Luteal phase support in *in vitro* fertilization: meta-analysis of randomized trials. Gynecol Obstet Invest 2005;60:67-74.
39. Fujimoto A, Osuga Y, Fujiwara T, Yano T, et al. Human chorionic gonadotropin combined with progesterone for luteal support improves pregnancy rate in patients with low late-midluteal estradiol levels in IVF cycles. J Assist Reprod Genet 2002;19:550-554.
40. Carmichael SL, Shaw GM, Laurent C, Croughan MS, et al. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:957-962.
41. DHHS. Progestational drug products for human use; requirements for labeling directed to the patient. Federal Register 1999;64:17985-17988.

INDICACIONES Y TÉCNICAS DE CRIOPRESERVACIÓN

Por causas médicas, oncológicas, o para posponer un embarazo, más personas desean preservar su fertilidad. Los avances en reproducción asistida, criobiología y, en especial, vitrificación, logran excelentes resultados en preservación de espermatozoides, óvulos (fecundados o no) y tejido gonadal. Existen indicaciones, contraindicaciones, posibilidades, limitaciones y consideraciones éticas, médicas y legales de cada una de las técnicas que se revisan aquí. Estas recomendaciones siguen los lineamientos generales de organizaciones internacionales que se han pronunciado al respecto, pero toman en cuenta las características propias de nuestro medio.

Los avances en criobiología y en técnicas de reproducción asistida han mejorado el pronóstico de parejas infértiles que las requieren para lograr uno o más recién nacidos o desean preservar la fertilidad. Las distintas técnicas de criopreservación de tejido gonadal, espermatozoides y óvulos, fecundados o no, tienen indicaciones, ventajas y desventajas que deben considerarse en cada caso y presentarse a la pareja para consentimiento informado que le permita tomar decisiones inteligentes. Al respecto se han pronunciado asociaciones internacionales, que han publicado lineamientos y guías sobre estas técnicas.[1-3] Aquí se presenta el consenso de un grupo de expertos que ha revisado la evidencia en la bibliografía sobre estos procedimientos y, además, ha aportado su experiencia.

Criopreservación de espermatozoides

Es una técnica muy exitosa, sencilla y barata. Existe amplia experiencia con ella desde la aparición de bancos de semen de donadores. Aun con muestras de semen normal, alrededor de la tercera parte de los espermatozoides no toleran el proceso de congelación-descongelación, por lo que en casos seleccionados deben realizarse pruebas de tolerancia al procedimiento. Las muestras de semen anormales son menos resistentes al proceso de criopreservación-descongelación. En condiciones normales para fertilización *in vitro* o inyección intracitoplásmica de esperma (ICSI), no hay diferencia en resultados con espermatozoides en fresco o criopreservados.[4] Los crioviales de semen no son a prueba de fugas o rotura y la posibilidad de pérdida de la muestra o contaminación cruzada siempre está presente. Además, existe el riesgo de falla en el mantenimiento de las condiciones adecuadas de almacenaje, que pueden ser completamente ajenas al centro de fertilidad. No deben congelarse muestras sin descartar infecciones ni conservar en un mismo tanque muestras de semen con infección y sin ella; deben separarse las de donadores de las de pacientes.

En reproducción asistida las principales indicaciones para criopreservar espermatozoides son: *a)* como medida de seguridad si se sospecha imposibilidad para obtener muestras en el momento preciso por viajes frecuentes, ocupaciones muy demandantes o estrés que interfiera en la eyaculación; *b)* en programas de donación de óvulos para facilitar la realización y el anonimato al evitar que el día de la captura ovular de la donadora acuda el esposo al centro de fertilidad a dejar su muestra; *c)* en pacientes con mayor posibilidad de que la calidad de la muestra no sea adecuada en el momento que se requiera; *d)* para donación de semen; permite almacenar muestras en cuarentena y aumentar la seguridad biológica; y *e)* en pacientes sujetos a biopsia testicular para búsqueda de espermatozoides. En preservación de fertilidad las principales indicaciones son: *a)* antes de cirugía, radiación o quimioterapia, que pudieran condicionar falla testicular posterior, y *b)* antes de una vasectomía, en casos especiales.

Los requisitos son: *a)* espermograma sin datos de infección o, en caso de ella, espermocultivo y antibioticoterapia específica previos; y *b)* exámenes negativos para HIV, hepatitis B y C; en ausencia de ellos y urgencia por inicio de tratamientos oncológicos, pueden congelarse muestras en un tanque aislado mientras se realizan los exámenes y mantener las muestras aisladas en caso de algún resultado positivo.

En la criopreservación, la congelación y descongelación lentas son el método más utilizado y con experiencia de muchos años; la vitrificación se ha empezado a utilizar con este fin con buenos resultados. Los bancos de semen generalmente utilizan el primer método. La muestra puede obtenerse por eyaculado, aspirado epididimario o biopsia testicular.

La técnica está bien establecida, es barata y está disponible en la mayor parte de los centros. Suele tener buenos resultados, en especial si se usan técnicas de reproducción asistida de mayor complejidad. Sin embargo, tiene algunas desventajas: *1)* no puede obtenerse de eyaculado en niños, aunque si en 66% de los púberes;[5] *2)* requiere una buena calidad espermática, lo que no siempre ocurre, por enfermedad o un tratamiento ya iniciado; *3)* aun con muestras de semen normales, en la tercera parte de los casos no se tolera bien el proceso de congelación-descongelación; *4)* los mejores resultados requieren técnicas de mayor complejidad; sin embargo, no garantizan fertilidad posterior; *5)* a pesar de todas sus ventajas, los pediatras, urólogos, oncólogos o médicos en general no suelen ofrecer el tratamiento de preservación de fertilidad, y *6)* con frecuencia es solicitada por familiares del afectado, una vez iniciado el tratamiento.

Criopreservación de óvulos

Con los avances logrados en vitrificación en los últimos años, la criopreservación de ovocitos maduros es una excelente alternativa ampliamente utilizada en la mayoría de los centros con indicaciones diversas. Aunque la ASRM y

el ACOG en sus más recientes lineamientos publicados[6] todavía clasifican la técnica como experimental, cada vez se instrumenta más en todo el mundo[2] por sus ventajas y seguridad. Aunque los protocolos de congelación lenta para ovocitos han mejorado enormemente,[7] la vitrificación y el empleo posterior del ICSI representan los avances más significativos. Algunos programas con donación de óvulos ya muestran resultados similares a los que se obtienen con ovocitos frescos.[8,9]

La vitrificación ovular ofrece menos problemas éticos, morales y religiosos que la criopreservación de óvulos fecundados, aunque ésta última no puede eliminarse sin reducir significativamente las tasas acumuladas de embarazo por ciclo y aumentar el número de ciclos en que no se dispone de embriones en fresco para transferir. La vitrificación de óvulos no fecundados es una técnica rápida, eficiente y económica, ya que no necesita congeladores automatizados. La mayor experiencia es con óvulos maduros. Los resultados del seguimiento a corto plazo de los recién nacidos post-vitrificación ovular e inyección intracitoplásmica de esperma, también son muy alentadores, ya que no se ha encontrado aumento de alteraciones congénitas.[10] Existe experiencia inicial con ovocitos inmaduros, ya sea vesícula germinal o metafase I, que pueden ser madurados *in vitro* y luego vitrificados[11] o pueden congelarse ovocitos inmaduros para su maduración después de desvitrificación.[12]

En reproducción asistida las principales indicaciones para criopreservar óvulos son: *a)* en pacientes que no acepten criopreservar óvulos fecundados, inseminando sólo un mínimo de óvulos que brinde una oportunidad razonable de embarazo, sin transferir un exceso de óvulos fecundados; *b)* en pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica que en su forma de consentimiento especifican que no desean congelar óvulos fecundados; *c)* en pacientes en que el número de óvulos obtenidos es excesivo y una inseminación o inyección intracitoplásmica de esperma a todos ellos conduciría al aumento del riesgo de abandono de óvulos fecundados; *d)* en pacientes que en el momento de la captura ovular no es posible obtener espermatozoides; *e)* en captura ovular de donadora en la que la receptora o su esposo no estén en condiciones de continuar con el procedimiento; *f)* en casos muy seleccionados de parejas que no acepten donación de óvulos e insistan en intentar con los propios a pesar de la baja respuesta; se pueden recolectar en varios intentos, con estimulación mínima o ciclo natural, uno o dos óvulos por ciclo y vitrificarlos para inyección intracitoplásmica de esperma posterior, con mejores posibilidades de éxito,[13] y *g)* en programas de donación de óvulos para crear un banco de óvulos, siempre y cuando se instrumenten medidas de seguridad y control de calidad similares a las de bancos de espermatozoides o de sangre y se mantenga el espíritu de donación y no comercialización, sin que esto implique eliminar los costos asociados para poder realizar la vitrificación de óvulos donados.

En preservación de fertilidad por razones médicas o sociales, las indicaciones más frecuentes son: *a)* pacientes que por cáncer u otros padecimientos requieren radiación y quimioterapia, y hay posibilidad de estimulación ovárica previa al tratamiento; en casos de neoplasias estrógeno-dependientes es factible la estimulación con antiestrógenos o la obtención de los óvulos en ciclo natural modificado o de mínima estimulación; *b)* pacientes que requieren cirugía radical, radiación o quimioterapia y en quienes no hay tiempo de estimular los ovarios; pueden aspirarse inmaduros para maduración *in vitro* posterior u obtenerse del tejido ovárico directamente; estos procedimientos tienen carácter experimental, como se verá más adelante; *c)* pacientes sin pareja que desean criopreservar sus óvulos anticipándose a los efectos deletéreos de la edad, y *d)* pacientes donde la posibilidad de falla ovárica es mayor o inminente; de preferencia deben obtenerse antes de que la edad sea avanzada para mejorar el pronóstico y disminuir el riesgo de alteraciones cromosómicas en los recién nacidos.

Las técnicas empleadas son: *a)* vitrificación; con las modificaciones introducidas por Kuwayama[14] y el empleo de inyección intracitoplásmica de esperma se han obtenido los mejores resultados; éstos son mejores con crioviales abiertos tipo *cryotop* o algunas otras variantes; con ellos, se ha señalado el posible riesgo de contaminación de muestras por el contacto directo con el nitrógeno líquido,[15] lo cual no ha sido reportado en vitrificación ovular en mujeres; como estrategia para evitar este improbable riesgo, es preferible esterilizar el nitrógeno líquido que utilizar crioviales cerrados, con los que se disminuyen las tasas de éxito, y *b)* congelación y descongelación lentas, con resultados inferiores a la vitrificación de óvulos; sin embargo, los centros deberán mantener los medios adecuados para descongelar, cuando las parejas lo soliciten, los gametos que se hayan preservado con congelación lenta.

La criopreservación de óvulos puede utilizarse en mujeres solteras y tiene ventajas en parejas que no desean congelar embriones; es una opción en casos en los que se ha recolectado un exceso de óvulos. La vitrificación es una técnica sencilla, económica y eficiente. Sin embargo, aunque los resultados de los recién nacidos son favorables, aún no hay seguimiento de los mismos a largo plazo; y aunque cada vez se utiliza y acepta más en todo el mundo, incluyendo México, la vitrificación aún es considerada experimental[16] por algunas organizaciones. Para vitrificar ovocitos maduros se requiere retrasar el tratamiento antineoplásico y estimular los ovarios con los concomitantes riesgos en pacientes con cáncer, en especial los estrógeno-dependientes. Finalmente, la captura de ovocitos inmaduros para su maduración *in vitro* implica menores tasas de éxito.

Criopreservación de óvulos fecundados

Es una técnica bien establecida y muy eficiente para aumentar las tasas acumulativas de embarazo por ciclo y también para preservar la fertilidad.[17] Los óvulos fecundados transferidos en diferentes etapas de desarrollo tienen más posibilidades de no implantarse que de hacerlo. En este último caso, al igual que en la fertilización natural, también existe la probabilidad de producir sacos gestacionales anembriónicos, o embriones con anomalías incompatibles con la vida, destinados al aborto. Menos frecuentes son molas, coriocarcinomas y embarazos ectópicos. Sin embargo, es alta la probabilidad de generar embriones normales destinados a obtener recién nacidos sin anomalías. Por ello, su empleo se recomienda en pacientes sin contraindicaciones para estimulación ovárica y tiempo para realizar ésta antes de efectuar otros tratamientos, lo que puede tomar tres a cinco semanas. No es una alternativa para mujeres sin pareja estable, salvo excepciones aprobadas por el comité de ética del centro y con los debidos consentimientos informados. Involucra aspectos médicos, éticos, legales, religiosos y hasta políticos. Las tasas de embarazo por transferencia, aunque no tan buenas como las de óvulos fecundados frescos, son muy aceptables y cada vez más reproducibles. Incluso, aunque la paciente pierda el útero por el tratamiento de cáncer genital, se han logrado nacimientos con óvulos fecundados criopreservados mediante la utilización de una madre subrogada,[18] siempre apegándose a las normas legales.

Anteriormente, la técnica más utilizada para criopreservar óvulos fecundados era la de congelación lenta con descongelamiento rápido; actualmente, se está utilizando cada vez más la vitrificación debido a sus excelentes resultados.[19] También se ha reportado que con la vitrificación se obtiene significativamente mayor formación de blastocistos y mejores tasas de embarazo e implantación.[20] La experiencia es mayor con congelación lenta y los óvulos fecundados de similar calidad toleran mejor la descongelación según su etapa de desarrollo: primero pronúcleos, luego blastómeros y, al final, blastocistos, aunque cada vez las diferencias son menores. En pacientes con cáncer, hay mayor riesgo de abandono de los óvulos fecundados por deterioro físico o muerte de la paciente.

Con congelación lenta no hay diferencias en desarrollo fetal, complicaciones perinatales, o tasas de anomalías congénitas en niños procedentes de óvulos fecundados en fresco o criopreservados, comparados con los espontáneos.[21,22] Falta seguimiento a largo plazo de los fetos concebidos post-vitrificación.

En esta técnica, el riesgo de abandono de óvulos fecundados debe prevenirse e instrumentarse medidas para evitarlo al máximo. Éstas incluyen consentimientos informados donde se establezcan las responsabilidades y el destino final de los óvulos congelados cuando sus padres no deseen o no puedan recibirlos. Otras medidas incluyen: transferencia en ciclos no estimulados, donación a parejas infértiles, entrega a familiares designados o cesión para investigación. Los esfuerzos deberán orientarse a minimizar la cantidad de óvulos fecundados criopreservados mediante la inseminación de un número mínimo de óvulos que permita tasas aceptables de embarazo, según la experiencia del centro. En casos de exceso de óvulos, se recomienda favorecer la criopreservación de óvulos no fecundados.

En reproducción asistida las principales indicaciones para criopreservación de óvulos fecundados son: *a)* aumentar las tasas de embarazo acumulado por ciclo, transfiriendo cada vez un número limitado que no incremente el riesgo de embarazos múltiples; se debe aclarar que las tasas de éxito dependerán de la calidad de los óvulos fecundados pre y post criopreservación; *b)* disponer de óvulos fecundados para obtener uno o más hijos, sin necesidad de una nueva estimulación ovárica, en las parejas que hayan logrado uno o más hijos con la transferencia de óvulos

fecundados en fresco; *c)* posponer una transferencia en casos de síndrome de hiperestimulación ovárica, donde hay alto riesgo de que la paciente empeore si queda embarazada; *d)* posponer una transferencia cuando, después de varios intentos, ésta se vuelve traumática y reduce las posibilidades de éxito; ello permite preparar mejor a la paciente, con dilatación cervical previa o corrección de alteraciones anatómicas mediante histeroscopia, y *e)* posponer una transferencia cuando el día de la transferencia el endometrio no sea adecuado o la paciente no acude al procedimiento.

En preservación de la fertilidad, la principal indicación para criopreservación de óvulos fecundados es para parejas en las que la mujer vaya a recibir un tratamiento antineoplásico, haya tiempo y no haya contraindicaciones para realizar el procedimiento; las sobrevivientes de cáncer se vuelven bajas respondedoras después de su terapia.[23] Se requiere retrasar el inicio del tratamiento del cáncer de 2 a 5 semanas; la exposición a altas dosis de estrógenos durante la estimulación ovárica con gonadotropinas es indeseable en tumores estrógeno-dependientes, como el mamario. Los inhibidores de la aromatasa son muy útiles para estimulación ovárica en estos casos, ya que la cantidad de estrógenos producidos es menor que con sólo gonadotropinas.[24]

Las técnicas disponibles son, por la velocidad de congelación-descongelación: congelación lenta y descongelación rápida y vitrificación; por estadío de desarrollo de los óvulos fecundados, pronúcleos, blastómeros y blastocistos (dos a cinco días post-inseminación).

Es una técnica bien establecida con resultados reproducibles que permite aumentar tasas acumulativas de embarazo por ciclo y obtener, de un mismo ciclo, más de un hijo en épocas diferentes. Su utilización evita el agravamiento de síndrome de hiperestimulación ovárica y permite la transferencia posterior en condiciones más fisiológicas, incluidos ciclos no estimulados. Sin embargo, requiere que la mujer se encuentre en edad reproductiva; igualmente, requiere tiempo para la estimulación ovárica y, en pacientes con neoplasias estrógeno-dependientes, la elevación de estrógenos concomitante es indeseable. Aún instrumentando la vitrificación, se requieren medios de cultivo para descongelar los óvulos fecundados preservados con congelación lenta. Finalmente, implica el riesgo de abandono de óvulos fecundados.

Criopreservación de tejido ovárico

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva categoriza la criopreservación de tejido ovárico con posterior trasplante como alternativa experimental para preservar la fertilidad en supervivientes de cáncer. A pesar de ello, esta modalidad se ha ofrecido en diversas partes del mundo por alrededor de dos décadas.[25] Tras el trasplante autólogo de tejido ovárico congelado-descongelado sólo se han logrado alrededor de 18 nacimientos hasta la fecha.[26-35] La tasa de éxito de la técnica es limitada por la isquemia causada por la lenta revascularización del injerto post-trasplante con una importante pérdida folicular. El pre-tratamiento con antioxidantes como la vitamina E, reduce la isquemia del injerto y mejora la supervivencia folicular.[36]

Las indicaciones son similares a las de la congelación de ovocitos en pacientes prepúberes con cáncer que van a recibir radioterapia o quimioterapia y no tienen oportunidad de una estimulación ovárica o captura ovular. También en quienes la insuficiencia ovárica posterior es inminente y no se pueda realizar estimulación ovárica. Finalmente, en los muy raros casos de gemelas monocigóticas, en los que una de ellas tenga insuficiencia ovárica y la otra no.[37]

El tejido ovárico se obtiene mediante biopsia u oofo-rectomía por laparoscopia o laparotomía. Éstas pueden realizarse durante el tratamiento quirúrgico de la neoplasia maligna para no retardar el tratamiento antineoplásico. Del mismo tejido, antes de criopreservarlos, se pueden aspirar con aguja delgada ovocitos inmaduros para su maduración *in vitro* y posterior vitrificación.[38] El método más exitoso hasta el momento es criopreservar tiras delgadas de corteza ovárica de alrededor de 1 mm o menos de espesor y 0.5 cm de ancho por 1.5 cm de largo, lo que permite una penetración adecuada de los agentes crioprotectores (dimetilsulfóxido, propanediol o etilenglicol). La vitrificación se utiliza cada vez más con este fin, con muy buenos resultados. Después de la descongelación del tejido ovárico pueden extraerse los folículos primordiales para su maduración *in vitro*, la cual es muy ineficiente en esta etapa y requiere cultivo de hasta meses de duración. Las técnicas y medios de cultivo que existen en la actualidad son inadecuados para soportar el largo periodo del desarrollo folicular. Los mejores resultados se consiguen con trasplantes autólogos (en la misma persona). Los trasplantes autólogos o autotrasplantes, a su vez, pueden ser ortotópicos (si se colocan en el mismo lugar de donde se extrajeron) o heterotópicos (en lugar diferente de aquél de

donde se extrajeron, como áreas subcutáneas del antebrazo, abdomen, espalda, etc.). El autotrasplante ortotópico puede restaurar la función endocrina y la gametogénesis en el ovario, e incluso permitir la concepción natural, mientras que el heterotópico requiere estimulación ovárica previa para realizar aspiración folicular y fertilización *in vitro* o inyección intracitoplásmica de esperma. La longevidad del injerto ovárico es desconocida y en algunos casos se requieren múltiples trasplantes, por lo que podría ser conveniente realizar trasplantes heterotópicos, como el tejido subcutáneo, para hacer el procedimiento menos invasivo y facilitar la obtención de ovocitos. Aunque esto puede parecer simple, en realidad la obtención de ovocitos sanos para fertilización *in vitro* después de trasplante heterotópico es un gran avance; aún se desconoce el sitio óptimo para el trasplante.

Otra estrategia propuesta es el trasplante de todo el ovario y su pedículo vascular; la experiencia en humanos es más limitada. Se trata de evitar al máximo la isquemia que ocurre entre la extirpación y la criopreservación con una técnica microquirúrgica para anastomosis vasculares satisfactorias, sin rechazo del órgano trasplantado ni disminución importante de la carga folicular. Es más difícil que el agente crioprotector se difunda adecuadamente en todo el ovario, pero ha empezado a dar resultados satisfactorios. Otra posibilidad es la combinación de técnicas como la congelación de óvulos y tejido ovárico, o inclusive dejar un ovario *in situ*, ya que existen casos de recuperación de función ovárica.

Esta técnica enfrenta pocos problemas éticos, ya que se utiliza en mujeres o niñas que van a perder su función ovárica. Se pueden almacenar gran cantidad de células germinales. Los ovocitos primordiales toleran mejor la criopreservación por su tamaño pequeño, baja tasa de metabolismo basal, ausencia de zona perlúcida, huso meiótico y gránulos corticales. La difusión del crioprotector en ovocitos pequeños es más uniforme y sucede antes que en ovocitos más grandes. Además, los primeros disponen de más tiempo durante su crecimiento para reparar el daño subletal a su estructura.[39] No se requiere estimulación ovárica, por lo que no se retarda el tratamiento antineoplásico y no se expone a la paciente a altas concentraciones de estrógenos. En trasplantes ortotópicos existe la posibilidad de concepción natural.

Sin embargo, se trata de una técnica experimental con escasos resultados a pesar de décadas de experiencia. Requiere maduración *in vitro* a partir de etapas primordiales o trasplantes de corteza ovárica u ovarios y tiene resultados muy inferiores a los obtenidos con vitrificación ovular. El tejido trasplantado tiene menor tiempo de supervivencia y, en casos de cáncer, en especial linfomieloproliferativos tipo leucemia y linfomas, hay riesgo de reactivación de la neoplasia, aunque se descarten con inmunohistoquímica células tumorales en el injerto. La criopreservación de folículos aislados para disminuir este riesgo está en etapa de investigación inicial.

Como aún no hay resultados consistentes respecto a tasas de éxito con criopreservación de tejido ovárico en humanos, las pacientes que soliciten esta alternativa deben recibir información precisa de la naturaleza experimental del procedimiento, sus posibilidades y limitaciones. Además, deben contar con la aprobación del comité de ética del centro de fertilidad.

Criopreservación de tejido testicular

Es una alternativa experimental para niños prepúberes con cáncer que requieren tratamiento inmediato y en quienes no se puede obtener una muestra seminal por eyaculación, o en casos donde no hay gametos haploides (espermatozoides y espermátides) en los testículos. Se realiza la criopreservación para un posterior trasplante de tejido testicular sin que hasta el momento haya evidencia de su utilidad clínica.

Antes de iniciar el tratamiento antineoplásico se extraen los fragmentos testiculares mediante biopsia, se dilaceran y, con centrifugación, se aíslan las células madre espermatogoniales, a las que se agrega un crioprotector y se almacenan en nitrógeno líquido donde pueden durar varios años. Una vez que el niño se cura de cáncer, sus células precursoras de espermatozoides congeladas pueden transplantarse dentro de sus propios testículos por medio del conducto deferente (autotrasplante) con la finalidad de recuperar la fertilidad; o bien, pueden madurarse *in vitro* o *in vivo* hasta que alcancen un estadio en el que sean competentes para una fertilización normal con la técnica de inyección intracitoplásmica. Actualmente esta técnica se encuentra en fases iniciales de investigación.[39-41]

Por este método se evita la pérdida de espermatogonias propias que, con los avances de la tecnología, podrían restaurar la fertilidad en un futuro. Sin embargo, es un procedimiento experimental sin resultados reproducibles en el momento actual. Además, existe cierto desprestigio,

pues se utilizó sin éxito en forma empírica con fines rejuvenecedores o restauradores de potencia sexual.

Elementos decisivos de un consentimiento informado en criopreservación

Hay que asegurar que todos los interesados en un proceso de criopreservación de espermatozoides, tejido gonadal y óvulos, fecundados o no, entiendan las implicaciones, riesgos, posibilidades, limitaciones y costos. Para ello se debe proporcionar, en forma oral y por escrito, la información pertinente para que, después de su análisis, puedan tomar una decisión informada y firmar el consentimiento correspondiente.[42] Existen situaciones especiales, como las de reproducción póstuma o de personas que se encuentran en coma irreversible, que involucran consideraciones éticas, médicas y legales que deben estar bien definidas en el manual de procedimientos del centro de fertilidad. Si el centro la practica, se deben establecer los requerimientos para evitar conflictos médico-legales y sobre todo considerar los derechos de la progenie.[43] Los elementos decisivos que debe incluir esta información son los siguientes:[44] *a)* la criopreservación de tejido gonadal, espermatozoides y óvulos fecundados o no, requiere, para su posterior uso, técnicas de reproducción asistida, en la mayor parte de los casos de alta complejidad; ello implica costos por cada intento, posibilidades de éxito o fracaso en cada caso particular y riesgos asociados con el procedimiento de la técnica; por ello, en pacientes sin indicaciones para reproducción asistida se debe insistir en las ventajas de no posponer e intentar el embarazo de manera más natural; la criopreservación no asegura la fertilidad futura; *b)* en cada caso, una técnica ofrece más ventajas que desventajas; esto debe ponderarse cuidadosamente para tomar la mejor decisión; la obtención de espermatozoides de eyaculado es muy sencilla, mientras que se requiere estimulación ovárica para óvulos maduros obtenidos por aspiración; la obtención de tejido gonadal implica cirugía, que puede ser sencilla en una biopsia testicular o más complicada en una biopsia ovárica; *c)* las decisiones respecto a tejido gonadal, espermatozoides y óvulos fecundados o no, deben considerar los aspectos legales respecto a la potestad de los mismos en caso de que no deseen utilizarse porque desde el inicio se obtenga un embarazo, éste sea múltiple o sobrevengan eventos imprevistos como divorcio, o muerte de uno o ambos cónyuges; *d)* procurar prevenir y disminuir al máximo el abandono de óvulos fecundados; *e)* los costos incluyen los de la técnica de reproducción asistida que se requiera, en su caso particular, para la obtención de gametos, tejido gonadal o óvulos fecundados, y los de la criopreservación y el almacenaje anual; *f)* informar las posibilidades de éxito con la técnica seleccionada, no alentar expectativas irreales ni desahuciar a casos con menores posibilidades que deseen intentarlo a pesar de su mal pronóstico; las posibilidades de éxito deben basarse en resultados obtenidos en su centro con casos similares y sólo en ausencia de ellos se utilizarán los de la bibliografía y se explicarán a la pareja, y *g)* decisiones tan importantes deben considerar que existe el riesgo potencial de daño al sistema de almacenaje por accidentes o eventos fuera del control del centro de fertilidad; igualmente, pueden romperse crioviales o no tolerar la descongelación el tejido o las células conservadas.

REFERENCIAS

1. ECASRM. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. Fertil Steril 2005;83:1622-1628.
2. ESHRE Task Force on Ethics and Law, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, et al. Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. Hum Reprod 2012;27:1231-1237.
3. PCASRM, PCSART. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. Fertil Steril 2008;90(suppl. 5):S241-S246.
4. Hourvitz A, Goldschlag DE, Davis OK, Gosden LV, et al. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) using cryopreserved sperm from men with malignant neoplasm yields high pregnancy rates. Fertil Steril 2008;90:557-563.
5. van Casteren NJ, Dohle GR, Romijn JC, de Muinck Keizer-Schrama SM, et al. Semen cryopreservation in pubertal boys before gonadotoxic treatment and the role of endocrinologic evaluation in predicting sperm yield. Fertil Steril 2008;90:1119-1125.
6. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril 2011;96:277-285.
7. PCASRM, PCSART. Ovarian tissue and oocyte cryopreservation. Fertil Steril 2006;86(suppl.):S142-S147.
8. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, et al. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. Fertil Steril 2008;89:1657-1664.
9. Cobo A, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. Hum Reprod 2010;25:2239-2246.
10. Chian RC, Huang JY, Tan SL, Lucena E, et al. Obstetric and perinatal outocme in 200 infants conceived from vitrified oocytes. Reprod Biomed Online 2008;16:608-610.

11. Chavez-Badiola A, Ruvalcaba Castellón LA, Chanona-Flores JC, García-Amador MI, et al. Live birth following in-vitro maturation of oocytes and vitrification. Further strategies in fertility preservation. Fertil Steril 2008;90(suppl.):S394-S395.
12. Tucker M, Morton P, Liebermann J. Human oocyte cryopreservation: a valid alternative to embryo cryopreservation? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;113(suppl. 1):S24-S27.
13. Racicot MH, Labarta E, Cobo A, Bosch E, et al. Minimal vs. conventional ovarian stimulation followed by oocyte accumulation and vitrification; a new approach for low responders before ICSI (Intracytoplasmic Sperm Injection). Fertil Steril 2011;96(suppl.):S261-S262.
14. Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo SP. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. Reprod Biomed Online 2005;11:300-308.
15. Bielanski A, Bergeron H, Lau PC, Devenish J. Microbial contamination of embryos and semen during long term banking in liquid nitrogen. Cryobiology 2003;46:146-152.
16. PCASRM. Definition of «experimental procedures». Fertil Steril 2009;92:1517.
17. Ku LT, Elster N, Nakajima ST. Frozen embryos: a life-saving option. Fertil Steril 2008;90:849.
18. Juretzka MM, O'Hanlan KA, Katz SL, El-Danasouri I, et al. Embryo cryopreservation after diagnosis of stage IIB endometrial cancer and subsequent pregnancy in a gestational carrier. Fertil Steril 2005;83:1041.
19. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2008;90:186-193.
20. Balaban B, Urman B, Ata B, Isiklar A, et al. A randomized controlled study of human Day 3 embryo cryopreservation by slow freezing or vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. Hum Reprod 2008;23:1976-1982.
21. Ménézo YJ, Chouteau J, Torelló J, Girard A, et al. Birth weight and sex ratio after transfer at blastocyst stage in humans. Fertil Steril 1999;72:221-224.
22. Wennerholm UB, Albertsson-Wikland K, Bergh C, Hamberger L, et al. Postnatal growth and health in children born after cryopreservation as embryos. Lancet 1998;351:1085-1090.
23. Barton SE, Missmer SA, Berry KF, Ginsburg ES. Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. Fertil Steril 2012;97:381-386.
24. Oktay K, Buyuk E, Akar M, Rosenwaks Z, et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. Fertil Steril 2004;82 (suppl. 2):S1.
25. Poirot CJ, Martelli H, Genestie C, Golmard JL, et al. Feasibility of ovarian tissue cryopreservation for prepubertal females with cancer. Pediatr Blood Cancer 2007;49:74-78.
26. Andersen CY, Rosendahl M, Byskov AG, Loft A, et al. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. Hum Reprod 2008;23:2266-2272.
27. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, et al. Fertility preservation: successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. Oncologist 2007;12:1437-1442.
28. Demeestere I, Simon P, Moffa F, Delbaere A, et al. Birth of a second healthy girl more than 3 years after cryopreserved ovarian graft. Hum Reprod 2010;25:1590-1591.
29. Dittrich R, Lotz L, Keck G, Hoffmann I, et al. Live birth after ovarian tissue autotransplantation following overnight transportation before cryopreservation. Fertil Steril 2012;97:387-390.
30. Donnez J, Dolmans MM, Demylle D, Jadoul P, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. Lancet 2004;364:1405-1410.
31. Ernst E, Bergholdt S, Jørgensen JS, Andersen CY. The first woman to give birth to two children following transplantation of frozen/thawed ovarian tissue. Hum Reprod 2010;25:1280-1281.
32. Meirow D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, et al. Pregnancy after transplantation of crypreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. N Engl J Med 2005;353:318-321.
33. Roux C, Amiot C, Agnani G, Aubard Y, et al. Live birth after ovarian tissue autograft in a patient with sickle cell disease treated by allogeneic bone marrow transplantation. Fertil Steril 2010;93:2413.
34. Sánchez-Serrano M, Crespo J, Mirabet V, Cobo AC, et al. Twins born after transplantation of ovarian cortical tissue and oocyte vitrification. Fertil Steril 2010;93:268.
35. Schmidt KT, Rosendahl M, Ernst E, Loft A, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in 12 women with chemotherapy-induced premature ovarian failure: the Danish experience. Fertil Steril 2011;95:695-701.
36. Nugent D, Newton H, Gallivan L, Gosden RG. Protective effect of vitamin E on ischaemia-reperfusion injury in ovarian grafts. J Reprod Fertil 1998;114:341-346.
37. Silber SJ, DeRosa M, Pineda J, Lenahan K, et al. A series of monozygotic twins discordant for ovarial failure: ovary transplantation (cortical versus microvascular) and cryopreservation. Hum Reprod 2008;23:1531-1537.
38. Huang JY, Tulandi T, Holzer H, Tan SL, et al. Combining ovarian tissue cryobanking with retrieval of immature oocytes followed by *in vitro* maturation and vitrification: an additional strategy of fertility preservation. Fertil Steril 2008;89:567-572.
39. Brinster RL, Nagano M. Spermatogonial stem cell transplantation, cryopreservation and culture. Semin Cell Dev Biol 1998;9:401-409.
40. Avarbock MR, Brinster CJ, Brinster RL. Reconstitution of spermatogenesis from frozen spermatogonial stem cells. Nat Med 1996;2:693-696.
41. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hergenrother SD, Schlatt S. Effect of cold storage and cryopreservation of immature non-human primate testicular tissue on spermatogonial stem cell potential in xenografts. Hum Reprod 2007;22:1060-1067.
42. Pérez-Peña E, Gutiérrez-Gutiérrez AM, Pascual-Rodríguez AV, González Ortega C. Preservación de la fertilidad. In: Barroso-Villa JG, editors. Biología de la reproducción en el siglo XXI. Clin Perinat y Reprod Hum 2009;III:121-142.
43. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Posthumous reproduction. Fertil Steril 2004;82(suppl. 1):S260-S262.
44. PCSART, PCASRM. Essential elements of informed consent for elective oocyte cryopreservation: a Practice Committee opinion. Fertil Steril 2007;88:1495-1496.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

La Ley General de Salud publicada en el *Diario Oficial de la Federación* en 1984 se refiere al consentimiento informado en los artículos 100 fracción IV, 324, y 327. El Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica publicado en 1984 señala los elementos que constituyen el consentimiento y la información en los artículos 29, 30, 76, 80-83, mientras que otras formas de consentimiento informado se encuentran en la fracción IV y V del artículo 16 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de la Disposición de Órganos, Tejidos y Cadáveres de Seres Humanos, publicado en 1985. Ya definido como consentimiento informado lo encontramos en la fracción V del artículo 14 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicado en 1987.[1]

A partir de 1999, con la publicación de la Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico (NOM-168-SSA 1-1998), se redefinen las formas de autorización y consentimiento señalando y agregando nuevos actos médicos, diciendo que los eventos mínimos que requieren carta de consentimiento informado son: *a)* ingreso hospitalario; *b)* procedimientos de cirugía mayor; *c)* procedimientos que requieren anestesia general; *d)* salpingoclasia y vasectomía; *e)* trasplantes; *f)* investigación clínica en seres humanos; *g)* necropsia hospitalaria; *h)* procedimientos diagnósticos y terapéuticos considerados de alto riesgo por el médico, *i)* cualquier procedimiento que entrañe mutilación.

Los elementos que debe contener el consentimiento informado por escrito según la NOM-168-SSA 1-1998 y la Ley 41/2002, de España, son:[1] *1)* nombre de la institución a la que pertenezca el establecimiento, en su caso; *2)* nombre, razón o denominación social del establecimiento; *3)* título del documento; *4)* lugar y fecha en que se emite; *5)* acto autorizado (naturaleza del acto, en qué consiste, qué se va a hacer y para qué se sugiere); *6)* señalamiento de los riesgos y beneficios esperados del acto médico autorizado, incluidos los derivados de no llevar a cabo la intervención o el tratamiento; *7)* alternativas posibles a lo propuesto; *8)* explicación de por qué se sugiere éste y no otro tratamiento; *9)* autorización al personal de salud para la atención de contingencias y urgencias derivadas del acto autorizado, en atención al principio de libertad prescriptiva; *10)* posibilidad de revocar el consentimiento antes de consumarse el acto médico; *11)* disponibilidad explícita a ampliar toda la información si se desea, y *12)* nombre completo y firma de los testigos.

Con respecto al punto 6, el facultativo proporcionará al paciente, antes de recabar su consentimiento escrito, la información básica siguiente: *a)* las consecuencias relevantes o de importancia que la intervención origina (posibles o seguras); *b)* los riesgos relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente; *c)* los riesgos probables en condiciones normales, conforme a la experiencia y al estado de la ciencia o directamente relacionados con el tipo de intervención, y *d)* las contraindicaciones.

El médico responsable deberá ponderar en cada caso que cuanto más dudoso sea el resultado de una intervención, más imperioso resulta el previo consentimiento por escrito del paciente. Podría ser necesario recabar el documento de instrucciones previas, tal y como lo establece la ley española,[2] cuando una persona mayor de edad, capaz y libre, manifiesta anticipadamente su voluntad con objeto de que ésta se cumpla en el momento en que no sea capaz de expresarla personalmente sobre los cuidados y el tratamiento de su salud o, una vez llegado el fallecimiento, sobre el destino de su cuerpo o de los órganos del mismo. El otorgante del documento puede designar, además, un representante para que, llegado el caso, sirva como interlocutor suyo con el médico o el equipo sanitario para procurar el cumplimiento de las instrucciones previas

Tratándose de procedimientos de reproducción asistida, son requisitos básicos del consentimiento informado que éste sea otorgado por persona mayor de dieciocho años con plena capacidad de ejercicio y que podrá beneficiarse de dichas técnicas, para ello otorgará su consentimiento informado mediante un contrato de prestación de servicios profesionales por escrito, previas información que se le proporcione y valoración médica, que deberá incluir la consejería, atención general y especializada y el acompañamiento psicológico. Las mujeres podrán ser usuarias o receptoras de estas técnicas con independencia de su estado civil y orientación sexual. Tratándose de parejas, se requerirá el consentimiento previo, libre, informado y por escrito de ambos.[3]

La historia clínica de la persona o de la pareja debe servir para conocer sus circunstancias particulares y su proyecto reproductivo, con el fin de que estos elementos se

consideren para determinar la intensidad de la estimulación ovárica, el número de ovocitos que se pretende fertilizar y el número de óvulos fertilizados preimplantatorios que se van a transferir.

El médico responsable deberá informarle a la o los pacientes el diagnóstico, pronóstico y posible tratamiento. De igual manera, deberá hacerles saber cuando se trate de una técnica en etapa experimental, de las posibilidades de éxito de la intervención y los posibles riesgos para su salud y la de su descendencia. Todos los datos relativos a la utilización de estas técnicas deberán recogerse en historias clínicas individuales, que deberán manejarse con las debidas garantías de confidencialidad respecto de la identidad de los donantes, de los datos y condiciones de los usuarios y de las circunstancias que concurran en el origen de los hijos así nacidos.

Los usuarios de estas técnicas podrán pedir que los procedimientos se suspendan en cualquier momento de su realización, otorgando el consentimiento por escrito para que, en su caso, los óvulos fertilizados preimplantatorios que no van a transferirse a la usuaria se donen con fines reproductivos, de investigación o se cese su conservación.

El consentimiento informado debe hacer mención de la posibilidad de realizar diagnóstico genético preimplantacional, que tendrá como propósito detectar y, en su caso, prevenir enfermedades genéticas o cromosómicas. En este caso, si fuera necesario realizar algún procedimiento terapéutico en óvulos fertilizados *in vitro*, éste deberá realizarse bajo los siguientes requisitos: *a)* que la pareja o, en su caso, la mujer, haya sido debidamente informada sobre los procedimientos, pruebas diagnósticas, posibilidades y riesgos de la terapia propuesta y las haya aceptado previamente; *b)* que se trate de enfermedades con un diagnóstico preciso, de mal pronóstico y que se ofrezcan posibilidades razonables de mejoría o curación; *c)* que no se modifiquen los caracteres hereditarios no patológicos ni se busque la selección de individuos o de raza; y *d)* que se realice en centros sanitarios autorizados y por equipos calificados y dotados de medios tecnológicos necesarios.

En lo que se refiere a la crioconservación, el consentimiento informado debe contemplar las siguientes reglas: *a)* el semen podrá crioconservarse en bancos autorizados cinco años o durante la vida del varón de quien procede, siempre y cuando él cubra el costo correspondiente a la crioconservación; tratándose de semen crioconservado de un donante, podrá conservarse durante dos años; *b)* los óvulos fertilizados no utilizados en la aplicación de alguna de las técnicas de fertilización *in vitro* y que no sean transferidos a la mujer en un ciclo reproductivo, podrán crioconservarse por cinco años en los bancos autorizados; la crioconservación de los ovocitos, del tejido ovárico y de los óvulos fertilizados no utilizados de manera excepcional, se podrá prolongar por el periodo considerado por los responsables médicos, con el dictamen de especialistas independientes y ajenos al centro correspondiente de que la receptora no reúne los requisitos clínicamente adecuados para la práctica de la técnica de reproducción asistida; *c)* los diferentes destinos posibles que podrán darse a los óvulos fertilizados crioconservados y, en los casos que proceda, al semen, ovocitos y tejido ovárico crioconservados, son: *1)* utilización por la mujer o por el varón solicitante; *2)* donación con fines reproductivos; *3)* donación con fines de investigación, o *4)* cese de su conservación sin otra utilización; en el caso de los óvulos fertilizados y los ovocitos crioconservados, esta última opción sólo será aplicable una vez finalizado el plazo máximo de conservación establecido en el consentimiento sin que se haya optado por alguno de los destinos mencionados; *d)* la utilización de óvulos fertilizados, semen, ovocitos o tejido ovárico crioconservados, para cualquiera de los fines citados, requerirá consentimiento informado correspondiente debidamente acreditado y por escrito; en el caso de óvulos fertilizados, el consentimiento deberá suscribirse por la mujer o, en el caso de que fuese casada, también por su cónyuge, con anterioridad a la generación de los óvulos fertilizados; *e)* el consentimiento para dar a los óvulos fertilizados o gametos crioconservados cualquiera de los destinos citados podrá modificarse o revocarse en cualquier momento anterior a su aplicación, por lo que se solicitará que, cada dos años como mínimo, se renueve o modifique el consentimiento firmado previamente; si durante dos renovaciones consecutivas fuera imposible obtener de la mujer o de la pareja progenitora la firma del consentimiento correspondiente, y se pudieran demostrar de manera fehaciente las actuaciones llevadas a cabo con el fin de obtener dicha renovación sin obtener la respuesta requerida, los óvulos fertilizados quedarán a disposición de los centros en los que se encuentren crioconservados, que podrán destinarlos, conforme a su

criterio, a cualquiera de los fines citados, manteniendo las exigencias de confidencialidad, anonimato, gratuidad y ausencia de ánimo de lucro, situación que deberá hacerse del conocimiento de la o los contratantes previo a la suscripción del consentimiento informado.

Para la donación de gametos y óvulos fertilizados para los fines que comprende el numeral 3 se hará a través de un contrato gratuito, formal y confidencial entre el donante o los donantes y el centro autorizado, previo consentimiento informado sobre los fines y consecuencias de dicho acto, mismo que podrá ser revocable cuando el donante requiera para sí los gametos donados, siempre que en la fecha de la revocación estén disponibles. A la revocación procederá el pago del donante de los gastos de todo tipo originados al centro receptor.[3]

REFERENCIAS

1. Dobler López IF. Aspectos legales y éticos del consentimiento informado en la atención médica en México. Rev Mex Patol Clin 2001;48:3-6.
2. Gobierno de España. Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado 2002;40126-40132 (BOE-A-2002-22188).
3. Aguirre Méndez JC, Arce Círigo R. Iniciativa con proyecto de decreto que reforma la Ley General de Salud. México. Senado de la República, LVI Legislatura, 2010.

Hace 57 años

El drama de las posiciones occípito-posteriores de vértice

*Por el Dr. Eduardo Urzaiz Rodriguez**

Un gran tocólogo norteamericano, el Dr. E. Reynolds, ha dicho que no hay variedad de trabajo obstétrico en que los malos resultados ocurran con mayor frecuencia que en las posiciones posteriores de vértice. Y hay que fijarse en que esos que él llama eufemísticamente malos resultados son susceptibles de convertirse en verdaderos dramas de terminación tan trágica como los de Shakespeare.

El hecho de nacer muerto el bebé esperado con tantas y tan risueñas ilusiones, es un mal menor si la madre no ha sufrido lesión permanente; porque "en el periodo sembrado, se siembra el año que viene". Pero si el angelito ha sido esperado durante un buen número de años y tiene probabilidades de ser primero y último; si aunque nazca vivo resulta luego idiota, inválido o epiléptico; si la madre muere también llenando de luto un hogar antes dichoso o tronchando un idilio todavía en flor; si queda condenada a arrastrar durante toda su vida la cadena de una fistula vesicovaginal, de un cistocele, de un periné desprovisto de sus elevadores y constructores, o de un esfínter sin control, no hay palabras suficientes para expresar la sotelería del cuadro ni tampoco para encarecer la necesidad de pugnar porque no se produzca.

Las terribles dificultades de un parto en posición occípito-posterior de vértice no se anuncian con el dramatismo impresionante de una placenta previa o de un ataque de eclampsia; surgen insidiosa e inesperadamente en el curso de un trabajo que se inició al parecer normal y con probabilidades de una terminación feliz.

Por eso son tan temibles y por eso eran mucho más frecuentes cuando las señoras daban a luz en sus propios domicilios; cuando todos los médicos eran además cirujanos y parteros, y cuando el especialista (relativo, pues también él hacia de todo) sólo era llamada después de que la ignorante o pretenciosa comadrona había agotado el repertorio de sus manipulaciones y diligencias.

Es cierto que todas las irregularidades y dificultades que presenta un parto en occípito-posterior de vértice, pueden ser corregidas y solucionadas por el arte; pero para ello se requiere que el que la atiende sea un verdadero especialista con un profundo conocimiento del mecanismo normal o anormal del trabajo, un clínico capaz de hacer con oportunidad un diagnóstico exacto del caso, y con una habilidad y una práctica especiales para seleccionar y llevar a cabo las maniobras indicadas según las diversas circunstancias. Habilidad y práctica que por desgracia en este ramo, no se pueden adquirir sobre un maniquí o sobre el cadáver. Es necesario además que la paciente sea atendida en un hospital o sanatorio bien equipado, y que el tocólogo haya abandonado los prejuicios conservadores y esté dispuesto a recurrir con tiempo a la moderna cirugía obstétrica.

¡Y todo porque la cabeza fetal tiene orientado el occipucio hacia el extremo posterior de un diámetro oblicuo de la pelvis, en vez de tenerlo dirigido hacia el anterior! Pero de este detalle al parecer insignificante, se origina que cada uno de los tiempos del mecanismo del parto sea especialmente difícil; parece que la naturaleza se ha complacido en amontonar las dificultades y que éstas se engranan de tal manera que cada una engendra la del tiempo siguiente.

* Reproducido de Revista yucateca de Obstetricia y Ginecología 1955;vol. IX(1).

www.nietoeditores.com.mx

El encajamiento de la cabeza fetal, que en la posición occípito-anterior es muy fácil, tan fácil que por lo general se verifica en las primíparas con anterioridad al inicio del trabajo, se hace difícil en la occípito-posterior por las condiciones mecánicas que resultan de la forma irregular, tanto de la cabeza fetal como del estrecho superior de la pelvis materna. Tracemos dos líneas paralelas cruzando el contorno de dicho estrecho una que llamaremos A del lado derecho del promontorio a la eminencia ileopectínea derecha, y la otra que llamaremos B, del centro de la escotadura sacro iliaca izquierda a la sínfisis del pubis. Fácil es demostrar gráficamente que cuando la cabeza atraviesa el estrecho en posición occípito-anterior, su diámetro biparietal, que es el más ancho, corresponde al gran espacio vacío marcado con la línea B. Además la flexión, tiempo complementario del encajamiento, se ha verificado ya con igual facilidad y tiende a conservarse porque la fuerza de la contracción uterina trasmitida a lo largo de la columna vertebral del niño actúa sobre el lado más corto de la palanca que representa el diámetro longitudinal de la cabeza; es decir, sobre el occipucio, y lo empuja hacia abajo.

Al contrario, en la occípito-posterior, el ancho diámetro triparietal de la cabeza tiene que pasar por la parte más angosta de la pelvis, la que hemos marcado con la línea A que algunos llaman diámetro lateral, mientras el corto diámetro bitemporal se encuentra libre en el amplio espacio vacío señalado por la línea B. Para que la parte más ancha de la cabeza franquee la más angosta de la pelvis se requiere que la desproporción entre los respectivos diámetros no sea mucha que las contracciones uterinas sean enérgicas y que la cabeza sea susceptible de disminuir su anchura por cabalgamiento de los parietales e insinuación del occipital debajo de ellos. Por otra parte, al encontrarse detenido el occipucio, el sincipucio libre tiende a descender produciendo en mayor o menor grado la deflexión o extensión de la cabeza. Como consecuencia de estas condiciones que retardan el encajamiento, la marcha del parto se caracteriza, en estos casos, por la irregularidad de los dolores y la lentitud de la dilatación del cuello uterino, lentitud que puede llegar a un verdadero estacionamiento. Este aspecto clínico del trabajo sirve hasta para sospechar la presentación occípito-posterior no diagnosticada antes.

La irregularidad de los dolores no ha sido explicada aún satisfactoriamente, pero se le considera un fenómeno reflejo o más bien un resultado del retardo de la dilatación. Hay aquí un circulo vicioso; el cuello no se dilata porque los dolores son irregulares, y éstos lo son porque el cuello no se dilata.

Ahora bien, la lentitud de la dilatación se debe sobre todo a que la cabeza mal encajada o no encajada, no tiene la excavación; el líquido amniótico fluye libremente, se forma una bolsa prominente y suele producirse la ruptura prematura de las membranas faltando la bolsa de las aguas y no aplicándose la cabeza sobre el orificio interno del cuello, su dilatación queda encomendada al solo juego de las fibras circulares y longitudinales del útero, y al fatigarse éstas por las contracciones ineficaces, se estaciona sobre todo en las primíparas. Por este cansancio del músculo uterino el estacionamiento de la dilatación puede ocurrir hasta con la bolsa íntegra.

Según sea la desproporción entre la anchura del occipucio y el diámetro lateral de la pelvis, la fuerza de las contracciones uterinas y la mayor o menor adaptabilidad de la cabeza, ocurrirán cuatro casos: La cabeza no logrará franquear el estrecho superior y quedará flotando sobre él. Detenido el occipucio la cabeza se extenderá hasta convertirse en presentación de frente y ocupando un diámetro oblicuo (por lo general el que llamamos primero) se encajará como tal. En las mismas condiciones el proceso de extensión de la cabeza continuará hasta convertirla en presentación de cara y se encajará originando una mento-anterior, lo que es una solución favorable. Por último, y éste es el caso que nos interesa en este trabajo, la cabeza logra franquear el estrecho superior, merced a un largo y doloroso trabajo sin perder la flexión: si la bolsa está ya rota se empezará a formar sobre el occipucio un enorme abultamiento serosanguíneo.

Una vez logrado el encajamiento, la cabeza ocupa uno de los diámetros oblicuos que, como ya dijimos, es por lo general el primero; viene entonces a quedar en posición occípito-derecha posterior, y aquí empieza la segunda tanda de dificultades, o sea el segundo acto del drama.

En la posición normal occípito-izquierda anterior, una vez encajada la cabeza, la rotación interna y el descenso se verifican con gran facilidad porque la distancia que el occipucio recorre en sentido horizontal para llegar a occípito-púbica, es tan sólo un octavo de círculo y es proporcional o equivalente a la que debe descender. Ambos tiempos son simultáneos o, mejor dicho, forman uno solo y en realidad el occipucio sigue una línea oblicua entre ambos puntos, y al terminar de girar, la cabeza se encuentra en

el estrecho inferior directamente bajo la sínfisis del pubis, bien flexionada y lista para desprenderse por extensión.

En el caso de la cabeza encajada en occípito-derecha posterior, esa simultaneidad y este sínetonismo desaparecen porque la distancia a recorrer en sentido horizontal para que el occipucio llegue a quedar bajo el pubis es tres veces mayor que la que media entre el estrecho superior y el inferior: la cabeza tendría que descender sin girar o girar sin descender. Lo primero es imposible, dada su forma oval y la distinta orientación del diámetro mayor aprovechable en cada uno de los tres estrechos de la pelvis.

Lo segundo sí puede verificarse mediante un mecanismo especial y una deformación característica que por decirlo así, divide la cabeza en dos partes capaces de girar en sentido inverso y no descender sino después de haber terminado la rotación. Si la cabeza en occípito-derecha posterior conserva suficiente grado de flexión, el occipucio pasa el estrecho superior y tiende a colocarse debajo del promontorio en el espacio bastante amplio que le ofrece la excavación entre el sacro y el isquíon derecho, rechazando los elásticos ligamentos sacrociáticos y mientras tanto el sincipucio queda retenido por encima del estrecho, apoyando la frente contra el borde de la rama horizontal del pubis. Las contracciones uterinas y la diferencia entre la fuerza que desarrollan y la presión externa, hacen que el occipucio se alargue y que sobre él se forme un voluminoso abultamiento serosanguíneo (verdadero caput sucedáneo) de forma hemisférica. Si el útero no está agotado y continúa ocluyéndose, esta media cabeza seguirá el surco pelviano posterior derecho y pasando por occípito-derecha transversa llegará a colocarse en occípito-derecha anterior, mientras el sincipucio con la frente bien deprimida girará en sentido contrario sobre el borde superior de la pelvis. El resto de la rotación puede ya ser simultáneo con el descenso total de la cabeza, y el desprendimiento podrá verificarse como en una occípito-derecha anterior primitiva.

En las multíparas con buenos dolores y suficiente valor y resistencia para sufrirlos, este mecanismo se verifica a veces hasta con relativa rapidez y hay autores que afirman que éste ocurre con tanta frecuencia, que muchos casos pasan inadvertidos, dando la impresión de que las presentaciones occípito-posteriores son casi exclusivas de las primíparas en quienes esta evolución es excepcional. Tengo para mí que eso pudo haber sido cierto cuando las mujeres cumplían resignadas la dura sentencia bíblica; no hoy que todas, primíparas y multíparas, rehuyen el dolor y piden la anestesia desde el inicio del trabajo.

Cuando la cabeza en occípito-posterior franquea el estrecho superior mal flexionada, y el sincipucio no es bien detenido por el borde del pubis, al ocupar el diámetro oblicuo de la excavación, queda en punto muerto sin poder girar hacia adelante ni descender, por las razones ya expuestas.

Para resolver en parte este conflicto, la naturaleza emplea a veces otro mecanismo, que consiste en la rotación del occipucio hacia atrás hasta que la cabeza queda directamente anteroposterior en occípito-sacra: la flexión, entonces, no sólo se restablece, sino que se exagera. Cuando la fuerza de las contracciones es excepcionalmente poderosa, la cabeza puede llegar a desprenderse por sí sola por extensión y boca arriba; pero lo más común es que tenga que ser extraída con el forceps, operación que en este caso es muy delicada y en alto grado peligrosa para la madre y para el niño.

Expuestos ya los problemas que la posición occípito-posterior plantea en cada uno de los tiempos del parto, veamos ahora cómo los resolvían los parteros antiguos, y cómo pueden ser resueltos hoy y cómo surgía en ellos la tragedia y puede aún surgir en ocasiones.

Antaño si una cabeza en occípito-posterior no lograba encajarse después de muchas horas de inútil sufrimiento para la paciente, cuando la comadrona confesaba su incompetencia o la familia se convencía de ella y de la ineficacia de rezos o imágenes milagrosas, se llamaba al médico. Si éste diagnosticaba con exactitud el caso y quería apegarse a las indicaciones de sus clásicos, completaba la dilatación del cuello por el método de Bonaire si era necesario, e intentaba la rotación manual de la cabeza con la esperanza de lograr su encajamiento en occípito-anterior y aplicar luego un forceps alto. Esta rotación manual, que explicada en los libros parece muy fácil, no lo es tanto en el terreno de la práctica y recuerda bastante el acto de torcerle el pescuezo a un pollo, por más que se recomienda que un ayudante empuje exteriormente el hombro para que el cuerpo gire también. Fracasada esta tentativa, no le quedaba al médico otro recurso que practicar una versión podálica, fuese la paciente primípara o multípara, y cualquiera que fuesen su estado y condiciones. Otros menos teorizantes y más prácticos se iban desde luego a la versión y obtenían sin duda mejores resultados. Pero siempre las probabilidades de vida para el niño eran muy

pocas, y para la madre dependían tanto de su resistencia orgánica como de la habilidad del operador. ¡La tragedia estaba siempre en potencia propincua!

Ante una cabeza en occípito-posterior no encajada, procedemos ahora de muy distinta manera, según que se trate de una primípara o de una multípara. En el primer caso, (y más si es primípara añosa) indicamos desde luego una cesárea, porque estamos convencidos de que con las técnicas modernas y el recurso de los antibióticos, es ésta la operación más segura para el niño, y menos traumatizante para la madre. Y no nos preocupa el futuro obstétrico de la paciente, porque si no hay estrechamiento pélvico, los partos subsecuentes pueden ser perfectamente normales.

Si se trata de una multípara con buenos antecedentes obstétricos y encontramos las condiciones óptimas para la versión (bolsa íntegra o recién rota, cuello dilatado o fácilmente dilatable) practicamos esta operación. Si no existen esas condiciones, esperamos un tiempo prudente y estimulamos las contracciones con algún ocitócico para ver si se obtiene el encajamiento; pero si esto no se logra o una vez logrado el trabajo no progresa, indicamos también la cesárea. Y esta será también nuestra primera indicación, si la paciente tiene una historia de partos distócicos anteriores.

Para los casos en que una cabeza encajada en occípito-posterior no giraba espontáneamente hacia adelante o sólo lo hacía hasta quedar estacionada en occípito-transversa, por pérdida de la flexión o cansancio del músculo uterino, los especialistas de antaño tenían un vasto repertorio de recursos y encontraban oportunidad para lucir su saber y su destreza, aunque los resultados dejaban mucho que desear. Empezaban por restablecer en caso necesario, la flexión, manualmente, con el vectis o palanca o con el forceps invertido: después realizaban o intentaban realizar la rotación de la cabeza, bien con la mano o bien con el forceps. Para esta operación, los antiguos maestros empleaban el largo de Levret o el de Pajot sin tractor y recomendaban que una vez aplicado el instrumento, la rotación se hiciese de manera que el pico de las cucharas describiera un círculo mínimo y que, actuando siempre como palanca de primer género, el círculo grande lo describiesen las puntas de los mangos. Para ayudar esta rotación se aplicaron más tarde los lazos al forceps de Pajot. Prudentemente aconsejaban los maestros que esta delicada y peligrosa operación no la intentase quien no tuviese gran práctica en ella. ¿Y dónde podríamos adquirirla?

A pesar de tales precauciones, con seguridad que no fueron muchos los niños que nacieron vivos ni las madres que salieron ilesas de este duro trance. Si la cruenta maniobra descrita no tenía éxito, el partero debía optar entre una embriotomía, con el niño seguramente muerto ya, y una versión a todo riesgo pues por decoro debía solucionar el caso de cualquier manera. De los resultados vale más no hablar; mejor tendamos sobre ellos un piadoso velo.

Con la idea de facilitar esta rotación con el forceps y disminuir sus peligros, varios parteros norteamericanos han inventado diversos modelos de forceps cuyo rasgo común consiste en la supresión de la curva pelviana, de manera que puedan ser girados simplemente sobre su eje como la llave en la cerradura; los más conocidos de este tipo son el de Kielland y el de Barton.

Estos forceps rectos se recomiendan sobre todo para practicar la famosa maniobra de Scanzoni, que esencialmente consiste en hacer una aplicación sobre la cabeza en occípito-posterior, lo más perpendicular que se pueda a su diámetro longitudinal y con el borde superior de las cucharas dirigido hacia la cara del niño; hacerla girar un octavo de círculo hasta llegarla a occípito-transversa, luego sacar las ramas y volverlas a colocar en posición correcta para hacer una nueva rotación que lleve el occipucio bajo el pubis y terminar extrayendo como de ordinario.

Los doctores King, Herring y Dyer modifican la maniobra de Scanzoni haciendo de una vez la rotación del occipucio hasta llevarlo bajo el pubis como quien le da cuerda a un reloj. El forceps queda invertido; entonces retiran sólo la rama que está en el lado derecho de la madre, y la otra la deslizan sobre la cara del niño hasta volverla al lugar que le corresponde. Reintroducen la otra en posición correcta, articulan y extraen.

El doctor Oscar H. Blomm, de Brooklin, ha inventado un nuevo forceps, que además de ser recto como los ya citados, tiene un mango montado sobre un soporte circular giratorio y una barra transversal que se aplica como una lengüeta para hacer la rotación.

Todo esto es muy ingenioso, parece muy sencillo así explicarlo, y no dudo que dé muy buenos resultados en las hábiles manos de sus inventores y propagandistas; pero desde luego, estos modelos no se han hecho populares ni esas complicadas maniobras están al alcance de los prácticos generales.

Cuando en el pasado reciente uno de éstos se encontraba con una cabeza bien impactada en occípito-posterior,

detenida profundamente en occípito-transversa o alojada hacia atrás bajo el sacro, era cuando el drama obstétrico alcanzaba las proporciones de la tragedia clásica. Engañado por el gran abultamiento serosanguíneo que le hacía creer que la cabeza estaba muy próxima, el médico aplicaba su forceps mediano, tamaño corriente. ¡Y ahí era el tirar y pujar y resbalar el instrumento una y cien veces, torturando en cada una el cráneo del niño!...Hasta que rendido, sudoroso y ensangrentado, el infeliz operador practicaba una versión *in artículo mortis* o declaraba su impotencia para que otro menos cansado viniese a practicarla y a compartir con él las hieles del fracaso. Sé de alguno que después de un trance de estos juró no volver a atender un parto en su vida.

Nuestra conducta actual es muy distinta y varía según los casos. Si en una multípara encontramos la cabeza encajada, amoldada y sólo detenida en su rotación por el cansancio del útero, intentamos reforzar las contracciones con algún ocitócico y en último caso, aplicamos nuestro forceps Tarnier, modelo americano de 16 pulgadas, con tractor de doble articulación; tirando suavemente de él sin intentar rotación alguna, ésta se produce por sí solo hacia adelante o hacia atrás. Para la extracción, hay que hacer una episiotomía doble y cuando la cabeza abombe el periné, se retira el tractor y se termina moviendo los mangos de arriba a abajo a paso de gusano. Pero si la paciente está agotada y la cabeza fetal alta y sin dar señales de girar con facilidad, indicaremos la cesárea, previa reanimación de la enferma, con plasma o transfusión.

Tratándose de una primípara, sólo en el caso de encontrar la cabeza profundamente encajada en posición occípito-sacra franca, nos arriesgaríamos a extraerla con el forceps en la forma ya expuesta. En cualquier otra etapa es que la encontramos detenida, nuestra indicación es la cesárea, porque siendo parcial el encajamiento de las occípito-posteriores, siempre es posible sacar la cabeza por arriba a cualquier altura que se encuentre.

Con esta conducta, las posibilidades del drama se hacen muy remotas.

En vez de las escenas truculentas de sangre y violencia, la aséptica altura del quirófano, los movimientos armónicos del cirujano y sus ayudantes, y por final glorioso, el clarinazo agudo del recién nacido pregonando el triunfo de la vida y la ciencia.

Ginecología y Obstetricia de México

Instrucciones para los autores

1. Los artículos deben enviarse, preferentemente, mediante correo electrónico o entregarse en las oficinas de la revista en original impreso y archivo electrónico en CD marcado con el título del trabajo. Anexar el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página *www.nietoeditores.com.mx* Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.

2. El manuscrito comprende:

2.1. Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro Titular o Emérito de tal cual institución, Academia o Sociedad), dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado y código postal), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.

2.2. Resumen. El resumen es la parte medular del artículo porque es la más leída, por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés.

2.3. Palabras clave, en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página *www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm*

2.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el **Objetivo** del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los **Resultados.**

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2, T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incomprensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

2.5. Figuras y cuadros. Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.

2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.

2.7. Pueden incluirse agradecimientos.

3. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.

4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).

Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".

5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.

6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.

7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.

8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe

registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas". Cuando en una referencia los autores sean más de **cinco** se consignarán los primeros cuatro y el último seguido de la palabra *y col*. o *et al* (si es en inglés).

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. Gastroenterology 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Volgestein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill, 2002;93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996 (consultado 2007 Feb 1). Disponible en http://www.folkmed.ucla.edu/.

Artículos de revistas en internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern 2006;145(1):62-69. Disponible en http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf

Información obtenida en un sitio de internet

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 (Actualizado 2006; consultado en 2007 Feb 23). Disponible en http://bama.ua.edu/-jhooper/

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- Título del artículo: _____
- Nombre completo del autor o autores: _____
- Los autores certifican que se trata de un trabajo original, que no ha sido previamente publicado ni enviado para su publicación a otra revista. Manifiestan que no existe conflicto de intereses con otras instancias.
- También aceptan que, en caso de ser aceptado para publicación en Ginecología y Obstetricia de México, los derechos de autor serán transferidos a la revista.
- Nombre y firma de todos los autores:

Nombre	Firma

- Visto bueno (nombre y firma) de autorización de la institución donde se realizó el trabajo:

Nombre	Firma

Lugar: _____ Fecha: _____

Afumix®

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada tableta contiene: Fluconazol 37.5 mg. Tinidazol 500 mg. Excipiente cbp 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Afumix** esta indicado en las infecciones vaginales mixtas causadas por Candida, Trichomonas vaginalis, Gardnerella vaginalis y bacterias anaerobias. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad conocida al medicamento u otros compuestos del grupo de los azoles. Pacientes con discrasias sanguíneas y trastornos neurológicos de tipo orgánico. **PRECAUCIONES GENERALES:** En aquellos pacientes en quienes se presentan un aumento significativo de las enzimas hepáticas, deberá valorarse el riesgo contra el beneficio de continuar el tratamiento con Fluconazol ya que en estudios histopatológicos se ha encontrado necrosis hepática sin que ésta sea atribuible al mismo, pues estos pacientes habían recibido otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos. Tinidazol se ha asociado a diversos trastornos neurológicos como mareo, vértigo, ataxia, neuropatía periférica y en raras ocasiones con convulsiones por lo que si se presenta signos de anormalidades neurológicas debe suspenderse el tratamiento. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:** Deberá evitarse el uso durante el embarazo y la lactancia. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Afumix** es bien tolerado; sin embargo puede presentarse náuseas, vómito, anorexia, dolor abdominal, diarrea, flatulencia y sabor metálico. También se ha reportado rash cutáneo, prurito urticaria y edema angioneurótico. Se debe discontinuar el tratamiento si se desarrollan lesiones bulosas o eritema multiforme. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:** Fluconazol aumenta el tiempo de protrombina después de la administración de warfarina en hombres sanos por lo que se recomienda vigilancia en pacientes que estén recibiendo anticoagulantes del tipo de la cumarina. Se ha demostrado que el uso de Fluconazol prolonga la vida media de las sulfonilureas por lo que se debe tener en mente que la coadministración puede ocasionar hipoglucemia. La coadministración con múltiples dosis de hidroclorotiazida incrementa las concentraciones plasmáticas de Fluconazol en un 40% sin que se requiera cambio en el esquema de dosificación de Fluconazol. La administración conjunta de Fluconazol y fenitoína puede aumentar los niveles de ésta última. La administración conjunta de Fluconazol y rifampicina redujo la vida media de Fluconazol. La coadministración conjunta de Fluconazol y teofilina afecta la depuración de ésta última. La administración conjunta de Fluconazol con terfenadina a dosis de 400 mg o más produce aumento de los niveles plasmáticos de terfenadina. El uso concomitante con cisaprida puede desencadenar alteraciones del ritmo cardiaco. Con rifabutin, tacrolimus y zidovudina se ha señalado también aumento de los niveles séricos de estás. Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas por la posibilidad de desarrollar reacción tipo disulfiram. **PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:** Hasta el momento no se han demostrado efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos ni sobre la fertilidad. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** La dosis recomendada es de 2 tabletas por vía oral cada 12 horas durante un día o 4 tabletas juntas dosis única. **SOBREDOSIFICACIÓN INGESTA ACCIDENTAL MANIFESTACIONES Y MANEJO (ANTÍDOTOS):** En caso de que exista se recomienda tratamiento sintomático con medidas de soporte y lavado gástrico. Si es necesario, una diuresis forzada aumentará la velocidad de eliminación. Una sesión de hemodiálisis con duración de 3 horas disminuye los niveles plasmáticos en aproximadamente el 50%. **PRESENTACIONES:** Caja con 4 tabletas. **RECOMENDACIONES PARA SU ALMACENAMIENTO:** Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN:** Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se administre durante el embarazo o la lactancia.

Hecho en México por: Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V.
Camino a San Luis Rey 221 Celaya, Gto. 38137
Reg. No. 489M2002 SSA IV. Autorización IPPR: JEAR 103761/R2002.
No. de entrada: 123300202C0076

ALTIA

Senosiain.

AFUM-01A-12

Radiance 20

Drospirenona / Etinilestradiol
3 mg / 20 mcg

Radiance

Drospirenona / Etinilestradiol
3 mg / 30 mcg

[CLAVE:] Efte puede ocasionar un monitoreo más frecuente del perfil colesterol/lipoproteínas y de la concentración plasmática de glucosa. Enfermedad de la vesícula biliar o antecedentes de esta enfermedad, especialmente asociada con desarrollo cálculos biliares. Los estrógenos pueden contribuir la compensación de la bilis y pueden provocar un aumento de la saturación de colesterol, lo cual puede acelerar moderadamente el desarrollo de cálculos de la vesícula durante los 2 primeros años de uso en individuos predispuestos. El riesgo total es bajo y su ligeza que su importancia clínica es mínima, sin embargo, se recomienda tener precaución al usar [AOs] en este tipo de pacientes. Disfunción hepática: El metabolismo de los estrógenos puede ser afectado, por lo tanto, los [AOs] deben ser discontinuados y dejar un método de anticoncepción no hormonal. La administración del [AO] puede ser normalizada después de que los tests de función hepática retornen a la normalidad. Hipertensión: Se ha reportado que los [AOs] incrementan el daño bajo elevan la presión arterial en algunas mujeres normotensivas considerando de alto riesgo y que ademas, elevan la presión arterial en mujeres hipertensas. El uso de anticonceptivos multifásicos a dosis bajas puede ser una elección apropiada para este tipo de pacientes. Hipotiroidismo o niveles plasmáticos elevados de gestrán: La drospirenona posee actividad antimineralocorticoidales, lo cual puede aumentar la probabilidad potencial de producir hiperkalemia en pacientes de alto riesgo. Cirugía mayor: Aunque es controversial, se ha sugerido que el uso concomitante de [AOs] aumenta el riesgo de tromboembolismo postoperatorio en mujeres predispuestas, especialmente para los fumadores de tabaco y para aquellas mujeres con antecedentes de tromboembolismo. Si es posible, se recomienda que los [AOs] sean discontinuados al menos 4 semanas antes y por 2 semanas después de un periodo de inmovilización prolongado o de una cirugía electiva mayor programada. Si no es posible, se debe considerar una terapia profiláctica de una dosis baja de heparina, en forma previa a la cirugía. Uterino obstructivo o antecedentes de uterino durante el embarazo: Los estrógenos pueden aumentar el riesgo de nasilino. Depresión mental, astino o antevedentes: La depresión mental puede agravarse, sin embargo, se considera que los anticonceptivos a dosis bajas tienen un efecto mínimo sobre la depresión mental. La terapia anticonceptiva debe ser discontinuada si ocurre una depresión significativa, especialmente en mujeres con antecedentes de depresión. Dolores de cabeza de tipo migrañoso: Debido a que los dolores de cabeza de tipo migrañoso han sido asociados con un aumento del riesgo de ataque o accidente cerebrovascular, la terapia debería ser discontinuada si los dolores de cabeza de tipo migrañoso son recurrentes, persistentes o más severos con el uso de [AOs], especialmente en aquellos individuos que presentan una predisposición para desarrollar una migraña. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: Embarazo: El uso de progestágenos solo contraindicado durante el embarazo, ya que este medicamento puede provocar daño en el feto en gestación. Los estrógenos conjugados están contraindicados durante el embarazo o durante el período remediato de postparto. Los estudios sugieren una asociación de los malformaciones congénitas con el uso de algunos estrógenos durante el embarazo. Lactancia: Los estrógenos y progestágenos se distribuyen en la leche materna. No se ha determinado el efecto que este puede ejercer sobre el lactante, por lo cual se debe considerar la interrupción de la lactancia o del fármaco, teniendo en cuenta la importancia de este medicamento para la madre. La administración de estrógenos a mujeres en período de lactancia puede provocar una disminución en la cantidad y calidad de la leche materna. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS Si se presentan las siguientes reacciones adversas, se debe solicitar atención médica inmediatamente: Incidencia rara: Hemorragia cerebral (Ruptura; pérdida de la conciencia repentina), enfermedad de la vesícula biliar, infarto al miocardio (dolor aplastante en el pecho; difficultad para respirar inexplicable), embolo pulmonar (prevalece), dolor quemante en la parte inferior del abdomen, dolor en el pecho, oculistrias; convulsiones; Inc; sensación de calor; sensación de ardor en los labios y lengua; dolor de cabeza; vertevismo; adormecimiento de los dedos de las manos; dolor en la parte inferior de la espalda; pelvis o estómago; hitirmo en los oídos); tromboembolismo o trombosis (dolor abdominal repentino, intenso o continuo; hemoptisis; dolor de cabeza intenso o repentino; pérdida repentina de la audivisión; dolor en el pecho, orina y pierna, especialmente en los pantorrillas; sensación de falta de aire repentina y sin razón aparente; difficultad para hablar repentino; cambios repentinos en la visión; debilidad, adormecimiento o dolor de los brazos o piernas, sin razón aparente), principalmente en mujeres que tiene predisposición a condiciones pre-existente, especialmente aquellas que tienen tobosis; no obstante, el evento puede ser ellegible; trombofilidad (color oscilado; cambios en el color de la piel: dolor; sensibilidad; hinchazón de los pie o pierna). Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes: Incidencia más frecuente: especialmente durante los primeros 3 meses de uso (o) [AO]: Cambios en el patrón de sangramiento menstrual o sangramiento intermenstrual, tales como amenorrea (ausencia de sangramiento menstrual por varios meses); sangramiento irregular (sangramiento vaginal entre periodos menstruales regulares); menstruación ausente (sangramiento menstrual muy leve); goteo (sangramiento vaginal leve entre periodos menstruales regulares). Incidencia menos frecuente: Dolor de cabeza o migraña (empeoramiento o aumento de la frecuencia); Hipertensión (empeoramiento o exacerbación); condiciones vaginal o vaginitis, especialmente o recurrente (secreción vaginal blanca y espesa, prurito vaginal u otra irritación). Incidencia rara: Síntomas de los mamas, principalmente en mujeres que tienen una predisposición a condiciones pre-existente; hiperplasia nodular focal hepática, hepatitis o carcinoma hepatocelular (dolor en el estómago, asimilo o abdomen; pigmentación amarilla de la piel y ojos) - especialmente en mujeres que tienen una predisposición a condiciones pre-existente, especialmente aquellas que tienen tobosis; abdomenes de los células hepáticas; benignas; hinchazón; dolor o sensibilidad al dolor por presión o contacto en el área abdominal superior; leve empeoramiento de la depresión mental - en condiciones pre-existente. También se pueden producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento: Incidencia más frecuente: Calambres abdominales o distensión; acné, generalmente menos frecuente después de los primeros 3 meses de uso; hinchazón, dolor y aumento de la sensibilidad al dolor por presión o contacto en los mamas; cambios en la emoción y tensión nerviosa); cambios en la curvatura de la córnea; intolerio sobrelentes; mareos; infertilidad después de la discontinuación; intolerancia a los lentes de contacto; retención de sodio y líquido (hinchazón de los tobillos y de los pie). Incidencia menos frecuente: Eczemas o pérdida de vello corporal o hirsutismo; cambios en la libido (aumento o disminución del deseo sexual); melasma (manchas nerviosas en la piel expuesta); gyneseo o pérdida de peso. Nota: Ocasionalmente el melasma se temporal, pero puede ser permanente. Las mujeres que tienen tez oscura, antecedentes de melasma durante el embarazo o una exposición prolongada a la luz solar son más susceptibles de desarrollar esta condición. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO Se ha descrito que pueden ocurrir las siguientes interacciones: Antagonistas de la aldosterona, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [ACE], antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antiinflamatorios no esteroideos [AINE]: durantes observadores de potasio o hiperpotasemia. El uso concurrente de estos medicamentos puede aumentar los niveles séricos de potasio durante el período de actividad antimineralocorticoidales de la drospirenona. Los mujeres que reciben un tratamiento diario a largo plazo con estos medicamentos deben chequear sus niveles séricos de potasio durante el primer ciclo de tratamiento. Paracetamol: Los [AOs] pueden inducir la conjugación del paracetamol, lo cual produce una disminución de las concentraciones plasmáticas de paracetamol. El uso concurrente de paracetamol con [AOs] puede llevar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos estrógenos sintéticos, posiblemente por inhibición de la conjugación. Ácido ascórbico: El uso simultáneo de ácido ascórbico con [AOs] puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos estrógenos sintéticos, posiblemente por inhibición de la conjugación. Alternativine: La administración con efedrinedrial produjo un aumento de un 28% del ASC de efedrinedrial. Ampicilina, griseofulvina e tetraciclina: Se han reportado ocasionales casos de disminución de la eficacia anticonceptiva oral en mujeres que tomaban ampicilina, griseofulvina o tetraciclina, lo que han resultado en un embarazo no planeado. Aunque la evidencia de interacciones es muy escasa, los pacientes, especialmente los usuarios de terapia a largo plazos de antibióticos, deben ser advertidos de esta información y se les debe dar la opción de usar un método de anticoncepción alternativo o adicional mientras tomen cualquiera de estos antibióticos. Cafeína: mezclas, ácido salicílico e tomoxicreno: El uso simultáneo de anticonceptivos orales puede producir un aumento del clearance de cafeínas; mezclas, ácido salicílico y tomoxicreno. Ciclosporina: prednisolona o tacrolimo: El uso concurrente de estos medicamentos con anticonceptivos orales combinados que contienen efedrinedrial puede inhibir el metabolismo de estos medicamentos, lo cual conduce a un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, prednisolona y tacrolimo. Carbamazepina, fenobarbitona, fenitoina, oltimpicina e rifampicina perforadora L. [nombre comunes: Hierba de San Juan o St. John's Wort]: El uso concurrente de estos medicamentos con anticonceptivos orales puede aumentar el metabolismo del efedrinedrial y de algunos progestágenos, lo cual puede conducir a una disminución de la confiabilidad del anticonceptivo y a un aumento de los irregularidades menstruales. Tabaco: No se recomienda el uso simultáneo de anticonceptivos orales y tabaco, ya que aumenta el riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataque; isquemias transitorias, trombofilidad y embolia pulmonar. El riesgo aumenta al aumentar el consumo de tabaco y también aumenta con la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD Se realizaron estudios de toxicidad animal para estimar el riesgo en humanos con ambos componentes del preparado, efedrinedrial y drospirenona, y en algunos casos con la combinación. No se observó ningún efecto que indicara un riesgo inesperado en humanos durante los estudios de tolerancia sistémica después de la administración repetida. Los estudios de toxicidad a largo plazo con dosis repetidas no revelaron un potencial tumorigénico. Sin embargo, hay que considerar que los estrógenos sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes. Los estudios de embriotoxicidad y teratogenicidad y la evaluación de los efectos de la combinación sobre la fertilidad de los animales preparativos, el desarrollo fetal, la lactancia y la función reproductiva de la descendencia no efectuaron ningún indicio de riesgo de efectos adversos en el ser humano después del uso recomendado del preparado. En especial, el efecto feminizante observado en fetos machos de ratas después del tratamiento de animales gestados durante la fase sensible de diferenciación sexual fetal no plantea ningún problema con respecto a la evaluación de la seguridad en el humano, ya que ejemplo esto después de exposiciones al fármaco significativamente mayores que aquellas observadas en usuarios. Aunque se encontraron interacciones entre los drospirenona y el ADN de células hepáticas que indican un potencial genotóxico en estudios in vitro o in vivo realizados en ratas, no se observó ningún hallazgo de este tipo en células hepáticas humanas in vitro. Además, los ensayos de mutagenicidad no aportan ningún indicio de un potencial mutagénico del compuesto. Por lo tanto, no puede deducirse ningún potencial mutagénico de esta información. DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Oral. RADIANCE® 20 Este medicamento se puede administrar con o sin los alimentos. Para disminuir la máxima eficacia anticonceptiva, se deben seguir exactamente las instrucciones de administración, tomando los comprimidos a intervalos que no excedan las 24 horas. Se debe administrar 1 comprimido al día, todos los días a la misma hora preferentemente después de la última comida o antes de acostarse, durante 28 días consecutivos y sin omitir ningún dosis. El ciclo de 28 días de este medicamento consiste en 24 comprimidos activos (progestágeno hormonal combinado monofásico) y 4 comprimidos sin hormonas o comprimidos placebo (inactivos o inertes). Los comprimidos activos e inactivos son de colores diferentes. Es muy importante respetar el orden, tomando siempre en primer lugar los comprimidos de color anaranjado (activos) y, una vez finalizados estos, los comprimidos de color blanco (inactivos). El esquema de administración es el siguiente: Se debe iniciar el tratamiento con 1 comprimido activo de color anaranjado el día durante los primeros 24 días consecutivos, consecutivo el primer día del período menstrual y luego, continuar con 1 comprimido inactivo de color blanco el día durante los últimos 4 días (días del ciclo menstrual 25 a 28), sin dejar intervalos entre ellos. Para continuar el tratamiento, se debe iniciar un nuevo envase con la administración del primer comprimido activo [naranja] el día siguiente de la administración del último comprimido inactivo [blanco]. Este medicamento no debe ser considerado eficaz como anticonceptivo hasta que hayan transcurrido los primeros 7 días consecutivos de la administración del producto. La posibilidad de ovulación y concepción previo al inicio de la administración del medicamento debe ser considerada. La paciente debe comenzar su siguiente y todos los ciclosucesivos de 28 días subsecuentes de este medicamento al mismo día de la semana que ella comenzó su primer régimen, siguiendo el mismo esquema de dosificación. Se debe comenzar a tomar los comprimidos activos [naranjas] el día siguiente después de la administración del último comprimido inactivo [blanco], independientemente si ha ocurrido o no un período menstrual o si este aún está en progreso. Cada vez que un período subsecuente sea comenzado tardíamente, en exact, posteriormente al día siguiente de administración del último comprimido inactivo [blanco], la paciente debe usar otro método de anticoncepción hasta que ella haya tomado un comprimido activo [naranjas] diario durante 7 días consecutivos. Si cualquier dosis olvidada [OD], la ovulación de drospirenona y efedrinedrial no debe asumirse y se tomar el mismo día que el nuevo envase del [AO] pronto debería haber sido iniciado. El sangramiento por deprivación usualmente ocurre dentro de los 3 días siguientes a la administración del último comprimido activo [naranjas]. Si ocurre un sangramiento sino entre períodos [spine] o un sangramiento irregular mientras se está usando este terapia, la paciente debe continuar tomando este anticonceptivo de acuerdo a las instrucciones. Se debe advertir a la paciente que este tipo de sangramiento es usualmente transitorio y sin importancia, sin embargo, si el sangramiento es persistente o prolongado, se debe consultar al médico. Aunque la ocurrencia de embarazo es poco probable si este anticonceptivo se toma de acuerdo a las instrucciones, si no se produce el sangramiento por deprivación, la posibilidad de embarazo debe ser considerada. Si la paciente no cumple el esquema de dosificación prescrito (o ha olvidado una o más comprimidos activos o si ha comenzado a tomar tales en un día posterior al indicado), la probabilidad de embarazo debe ser considerada antes la primera omisión del período menstrual. Adicionalmente tomar las medidas de diagnósticos apropiados antes de que el medicamento sea reanudado. Si la paciente ha cumplido el régimen prescrito y deja de experimentar dos períodos menstruales consecutivos, el embarazo debe ser descartado antes de continuar el régimen anticonceptivo. El riesgo de embarazo aumenta con cada comprimido activo [naranjas] olvidado. Si ocurre un sangramiento irregular después del olvido de los comprimidos, este usualmente será transitorio y sin consecuencias. Si la paciente olvida una o más comprimidos inactivos [blancos], ella aún estará protegida contra el embarazo, siempre y cuando comience a tomar otro vez los comprimidos activos [naranjas] durante el día apropiado. En medio que no exista anormalidad, se puede iniciar la administración de este anticonceptivo 4 semanas después del parto. Cuando los comprimidos son administrados en el período postparto, se debe considerar que puede existir un aumento del riesgo de enfermedades tromboembólicas asociadas con el período postparto. La eficacia anticonceptiva de Radiance® 20 puede reducirse si se produjeron olvidos en la toma de comprimidos. Si se olvidaron la toma de una o más comprimidos activos [naranjas] y la usuaria ha mantenido relaciones sexuales en la semana previa al olvido de la toma de los comprimidos, debe considerarse la posibilidad de un embarazo. Transcurridas menos de 12 horas del olvido: el comprimido debe ser tomado tan rápido como sea posible. Los comprimidos siguientes deberán ser tomados en el horario habitual. Transcurridas más de 12 horas del olvido: la protección anticonceptiva puede estar disminuida. El último comprimido olvidado debe ser tomado tan rápido como sea posible, aunque esto significa tomar dos comprimidos en el día. Los comprimidos subsiguientes deben ser tomados en los horarios habituales. Adicionalmente, deberá emplearse un método anticonceptivo mecánico (preservativo, diafragma, etc.) o espermicidas en los siguientes siete días. Si se olvidaron más de un comprimido: la protección anticonceptiva puede estar disminuida. El último comprimido olvidado debe ser tomado tan rápido como sea posible, aunque esto significa tomar dos comprimidos en el día. Los comprimidos subsiguientes deben ser tomados en los horarios habituales. Adicionalmente, deberá emplearse un método anticonceptivo mecánico (preservativo, diafragma, etc.) o espermicidas en los siguientes siete días. Si el lapso de siete días en los que se requiere el uso de un método anticonceptivo adicional, se extiende más allá del último comprimido activo [naranjas] del envase que se está utilizando, deben descartarse todos los comprimidos inactivos [blancos] de ese envase y comenzar con la toma de los comprimidos activos [naranjas] de un nuevo envase, el día siguiente de la toma del último comprimido activo [naranjas] del envase que se está finalizando. De este modo se evita una suspensión prolongada de la toma de comprimidos activos [naranjas], lo que puede incrementar el riesgo de ovulación. Es improbable que la usuaria presente sangrado entre de la finalización del segundo envase, pero puede experimentar goteo y pérdidas en los días en que está tomando los comprimidos activos [naranjas]. Si la usuaria no presentara sangrado al finalizar el segundo envase, deberá descartarse la posibilidad de un embarazo antes de comenzar con un nuevo envase. Los errores en la toma de los comprimidos inactivos [blancos] durante la cuarta semana, pueden ser ignorados, siempre que el primer comprimido activo [naranjas] del próximo envase sea comenzado en el día adecuado. RADIANCE® 30 Debe ingerirse diariamente un comprimido durante 28 días consecutivos. El día siguiente de la toma del último comprimido de un envase se comienza con la ingestión de los comprimidos del envase siguiente. Por lo general un sangrado similar al menstrual se produce luego de la toma del último comprimido de color amarilla. Comienza la ingestión de comprimidos. Se debe comenzar con la ingestión de los comprimidos el primer día del ciclo, es decir, el primer día del sangrado menstrual. Cambio desde otro anticonceptivo oral combinado: Comenzar el tratamiento con Radiance® el día siguiente de la toma del último comprimido de un envase anterior luego de la toma del último comprimido de placebo del envase anterior. Cambio de un preparado con gestágeno solo (microplásico inyectable, implante): En caso de estar tomando un anticonceptivo de gestágeno solo (microplásico) puede efectuarse el cambio en cualquier día; el cambio desde un implante se efectúa el día de retiro del mismo, y desde un preparado inyectable, el día que debiera aplicarse la siguiente inyección. Después de un aborto espontáneo en el primer trimestre: la ingestión puede comenzar inmediatamente, no siendo necesarios en este caso medidas anticonceptivas adicionales. Después de un alumbramiento o un aborto espontáneo en el segundo trimestre: Deberá indicarse a la paciente el aconsejo de la ingestión en los 21 a 28 días posteriores a un alumbramiento o un aborto espontáneo en el segundo trimestre. En caso de comenzar más tarde, la paciente debe emplear adicionalmente un método de barreras durante los primeros 14 días. Si ya se mantuvieron relaciones sexuales, debe evaluarse la posibilidad de un embarazo antes de comenzar la ingestión o esperar al primer sangrado menstrual. En caso de ocurrencia de la ingestión de los comprimidos anteriles (activos, con hormonas): La mujer debe tomar el comprimido en cuanto se da cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes a la hora habitual. Cuantos más comprimidos hayan olvidado y cuanto más cerca se encuentre del intervalo usual sin medicación, mayor es el riesgo de embarazo. Si la toma de un comprimido se retrasa más de 12 horas, la mujer debe tomar el mismo tan pronto como se acuerda, incluso si esto significara tomar dos comprimidos a la vez; posteriormente tomar los siguientes a la hora habitual) y debe utilizar un método anticonceptivo de barreras adicional durante los próximos 14 días de la toma. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL Generalmente, no ocurren efectos adversos graves con una sobredosis. Los efectos clínicos de la sobredosis pueden incluir: sangramiento irregular, nauseas y vómitos. Por otra parte, no se han informado efectos importantes después de la ingestión de grandes dosis de [AOs] por parte de niños pequeños. En caso de sobredosis, se recomiendan los siguientes medidas terapéuticas: Buscar asistencia médica inmediatamente. Aplicar medidas de apoyo y sintomáticas para aliviar los nauseas y vómitos. Realizar el monitoreo de los concentraciones séricas de potasio y sodio y la búsqueda de evidencia de acidosis metabólica. PRESENTACIONES RADIANCE® 20 Caja de cartón con 28 comprimidos: 21 comprimidos activos (color anaranjado) y 7 comprimidos placebo (color blanco). Caja de cartón con 56 comprimidos: 42 comprimidos activos (color anaranjado) y 14 comprimidos placebo (color blanco). RADIANCE® 30: Caja de cartón con 28 comprimidos: 24 comprimidos activos (color anaranjado) y 4 comprimidos placebo (color blanco) Caja de cartón con 56 comprimidos: 48 comprimidos activos (color anaranjado) y 8 comprimidos placebo (color blanco). LEYENDAS DE PROTECCIÓN Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deja al alcance de los niños. No se usa durante el embarazo ni en la lactancia. VENTAS EN ESPAÑA PYMP: Laboratorios Leon Farma S. A. C/ La Vallina s/n. Polig. Ind. Montalvo. 24008 Villaquilambre (León). España DISTRIBUIDO POR: Laboratorios Gynemed, S.A. de C.V. Adolfo López Mateos No. 69 Col. Contreras, C.P. 01000, Delog. Cuitlahuac de Morelos, D.F. México. ©Marca Registrada Reg. No. 544.M/2001 SSA IV No. Aviso: 133300202C3730

Referencias: 1. Laboratorios Gynemed. Radiance®. Información Para Prescribir amplia. Mexico 2007. 2. Huber J, Hoskert J.W, Mellon W, et al. Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing efedrinedrial and drospirenone. The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care 2000; 5:225-34. 3. Kuon SJ, Wagnild JJ. Efedrinedrial/drospirenone: a review of its use as an oral contraceptive. Treat Endocrinol. 2003;2(3):149-70. 4. Foidart JM, Wuttke W, Bouw GM, Gerlinger C, Rechbauer B. A comparative investigation of contraceptive reliability, cycle control and tolerance of two monophasic oral contraceptives containing either drospirenone or desogestrel. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2000 Jul; 5(2): 129-34. 5. Gaspard U, Schoen A, Endrikat J, et al. A randomized study over 13 cycles to assess the influence on oral contraceptive-containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on carbohydrate metabolism. Contraception 2003; 67:129-9. 6. Gaspard U, Endrikat J, Bancsiyr JP, Balea C, Gerlinger C, Rechbauer B. A randomized study on the influence on oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. Contraception 2004; 69: 371-4. 7. Benardo Domenico etal Treatment of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) with a novel formulation of drospirenone and ethinylestradiol. Therapeutics and clinical risk management 2007:3(4): 585-590.

No. de Ingreso: 133300202C3265

TardyFeron Fol

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA: I.DENOMINACIÓN DISTINTIVA: TARDYFERON FOL®. II.DENOMINACIÓN GENÉRICA: Sulfato Ferroso - Ácido Fólico. III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Grageas de Liberación Prolongada. Fórmula: Cada gragea de liberación prolongada contiene: Sulfato Ferroso 256.30mg equivalente a 80 mg de Hierro elemental. Acido Fólico 0.35 mg. Excipiente c.b.p. 1 gragea de liberación prolongada. IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Antianémico, Profilaxis y tratamiento de estados de deficiencia de Hierro y Ácido Fólico durante el embarazo, post-parto y lactancia, así como cuando el Hierro y al Ácido Fólico no están siendo tomados regularmente durante el embarazo. Prevención y tratamiento de anemias ferroprivas, inclusive con déficit de Ácido Fólico.(-Pérdidas menstruales, -Pacientes de edad avanzada, -Déficit nutritivo. -Ferropenia post-hemorrágica, -Diálisis crónica. I. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMÍA: La combinación de Sulfato Ferroso y mucoproteosa confiere a las sales de Hierro la propiedad de una liberación lenta de este elemento metálico, ofreciendo así una excelente tolerancia la cual no es usualmente encontrada cuando el elemento es administrado aisladamente. TARDYFERON FOL® libera gradualmente los iones de Hierro en el estómago, permitiendo una absorción adecuada que protege de irritaciones de la mucosa gástrica y evitan las manifestaciones clínicas de intolerancia por exceso de estos iones. La liberación paulatina de los iones de Hierro puede ser demostrada in vivo en humanos. Después de la administración oral de dos grageas de liberación prolongada de TARDYFERON FOL®, se observan valores elevados de Hierro después de siete o más horas de haberlo administrado en la mayoría de los casos. La formulación de TARDYFERON FOL® garantiza la liberación continua de pequeñas cantidades de Hierro, empezando en el estómago y terminando en las proximidades del yeyuno. El Ácido Fólico, el otro ingrediente activo de TARDYFERON FOL®, se encuentra en la cubierta de la gragea de liberación prolongada para su inmediata disponibilidad en el organismo. Los requerimientos de Hierro y Ácido Fólico incrementan durante el embarazo, post-parto y lactancia. TARDYFERON FOL® está indicado en estas situaciones de deficiencia. VI. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a las sustancias activas. Sobrecarga de Hierro, dificultades en la utilización de Hierro (anemia sideroblástica, talasanemia) y anemia megaloblástica con deficiencia de vitamina B12. Anemia hemolítica en la ausencia de deficiencia de Hierro comprobada debido al riesgo de hemocromatosis secundaria. VII. PRECAUCIONES GENERALES: El Hierro es tóxico en altas dosis. Este producto no debe ser administrado a niños menores de 10 años. Las anemias no atribuibles a la deficiencia de Hierro o Ácido Fólico no responden al tratamiento con TARDYFERON FOL®. Como cualquier otra terapia con Hierro, TARDYFERON FOL® provoca una coloración obscura en las heces, lo cual no es de importancia. VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA: De acuerdo con la indicación terapéutica, TARDYFERON FOL® esta indicado durante el embarazo y la lactancia. IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS: Como en cualquier otra terapia con Hierro, la coloración habitual de las heces puede variar hacia el color negro, lo que carece de significado. En casos esporádicos puede ocurrir constipación, diarrea, dolor epigástrico y nauseas. X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO: TARDYFERON FOL® no debe ser prescrito junto con tetraciclinas o sus derivados. Antiácidos, sales de magnesio y calcio, fosfatos, colestiramina, así como el té o el café pueden inhibir la reabsorción del Hierro. XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO: La variación de las heces hacia el color negro, puede alterar las pruebas de laboratorio. XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD: No se han reportado. XIII. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN: Vía de administración: Oral. Dosis: *Anemia por deficiencia leve o latente de Hierro: Tomar 1 gragea de liberación prolongada al día antes del desayuno. Anemia por deficiencia severa de Hierro, con menos de 8-9% de hemoglobina: Tomar 1 gragea de liberación prolongada por la mañana y 1 gragea de liberación prolongada por las tardes antes de la comida.* La duración de esta dosificación debe ser controlada por el médico. Reestablecimiento de reservas de Hierro: El tratamiento debe continuar con una gragea al día antes del desayuno por lo menos 1 a 3 meses después de que se normalice la concentración de hemoglobina. Recomendaciones en caso de embarazo: • TARDYFERON FOL® se puede tomar desde el inicio del embarazo. • Profilaxis: Se recomienda 1 gragea de liberación prolongada al día antes del desayuno. - Desde la 24ª semana de embarazo hasta el parto. - Para pacientes en riesgo (por ej: multiparidad): desde el principio del embarazo. - Mujeres lactando. • Tratamiento: 1 gragea de liberación prolongada antes del desayuno y 1 gragea de liberación prolongada antes de la comida, hasta el parto. Posteriormente, 1 gragea de liberación prolongada al día hasta la normalización de los parámetros hematológicos. XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL: En caso de sobredosis, los síntomas más frecuentemente reportados son nauseas y dolor epigástrico. Las dosis de 2 g a 10 g generalmente tienen efectos letales en niños. Los síntomas de intoxicación aparecen generalmente 30 minutos después de la ingestión de Sulfato Ferroso, aunque en ciertos casos, esto puede aparecer varias horas después de la ingesta y se caracteriza usualmente por dolor abdominal, diarrea o vómito. Los signos característicos son palidez o cianosis, debilidad, hiperventilación debida a la acidosis y colapso circulatorio. La presencia de Hierro en el tracto gastrointestinal superior debe ser tratado mediante irrigación de bicarbonato de sodio o solución de fosfato. Cuando el nivel plasmático de Hierro es superior a 500µL/dL, puede ser necesario administrar deferoxamina. XV. PRESENTACIONES: Caja con 20 ó 30 grageas de liberación prolongada. XVI. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO: Consérvese a temperatura ambiente a no más de 30°C y en lugar seco. XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN: Vía de administración: oral. Dosis: la que el médico señale. Literatura exclusiva para médicos. Su venta requiere receta médica. No se deje al alcance de los niños. No se administre a niños menores de 10 años. XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO: Hecho en Francia por: PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION, PROGIPHARM rue du Lycée, Zone Industrielle de Cuiry, 45500 Gien, Francia Para: PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, S.A. DE C.V. Km 4.2 Carretera a Pabellón de Hidalgo Col. Rincón de Romos C.P. 20420 Ags. Distribuido por: PIERRE FABRE FARMA DE MÉXICO, S.A. DE C.V. Parque Industrial Pabellón No. 110 Pabellón de Hidalgo C.P. 20420, Ags. XIX. NUMERO DE REGISTRO:Reg. No. 001M2006 SSA IV
CLAVE IPP-A: AEAR 05330060103478/R2006

Reg. No. 001M2006 SSA IV

OSSOPAN®

El **Único** Complejo **Oseínico** Mineral

Calcio, fósforo y oseína

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA: OSSOPAN®
2. DENOMINACIÓN GENERICA: Complejo Oseínico Mineral
3. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACION: Grageas y polvo

Grageas:
Fórmula:
Cada grageа contiene:

Complejo oseínico mineral	200 mg	Equivalente a:
		Calcio 42.8 mg
		Fósforo 19.8 mg
		Proteína 70.0 mg
Polvo:		
Fórmula:		Excipiente c.b.p. 1 grageа

Cada sobre contiene:

	POLVO 1 g	POLVO 2 g
Complejo oseínico mineral	0.6g	1.2g
Equivalente a:		
Calcio	128.4 mg	256.0 mg
Fósforo	59.4 mg	118.0 mg
Proteína	210.0 mg	420.0 mg
Excipiente c.b.p.	1 g	2g

4. INDICACIONES TERAPEUTICAS

GINECO-OBSTETRICIA: Suplementación profiláctica de la desmineralización debida a la demanda incrementada de calcio durante la gestación y la lactancia y que clínicamente se manifiesta por dorsalgias, caída de cabello, resequedad de la piel, enfermedades dentales y calambres. Profilaxis y coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

ORTOPEDIA: Coadyuvante en el proceso de consolidación de fracturas. Trastornos del metabolismo mineral y profilaxis y coadyuvante en el tratamiento de los procesos osteoporóticas seniles.

MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGIA: Complemento del tratamiento de la osteoporosis de cualquier tipo.

PEDIATRÍA: Suplemento de calcio y fósforo para satisfacer los requerimientos diarios establecidos en los lactantes, preescolares y escolares. Transtornos del metabolismo mineral. Retraso en el crecimiento y peso en los niños.

5. FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

OSSOPAN® está constituido por un complejo oseínico mineral de origen orgánico. La relación entre los compuestos minerales, particularmente de calcio y fósforo es fisiológica y asegura una mayor absorción intestinal, a diferencia de otros preparados sintéticos de calcio no orgánico que tienden a precipitarse y formar complejos insolubles eliminados en las heces.

Con OSSOPAN® la asociación de minerales en proporción fisiológica, incluyendo fijadores de calcio del hueso, como flúor y otros aminoácidos, permiten no solo incrementar la disponibilidad del calcio al organismo en situaciones de mayor demanda como el embarazo, la lactancia, el crecimiento, desnutrición, consolidación ósea en fracturas y osteoporosis, sino que logra un balance positivo de calcio a nivel óseo en enfermedades desmineralizantes.

OSSOPAN® estimula la osteogénesis, facilitando la formación y mineralización de la matriz ósea.

Con OSSOPAN® se satisface los requerimientos de calcio diarios establecidos por el Instituto Nacional de la Nutrición tanto en el embarazo, la lactancia y la edad pediátrica, así como el climaterio como profiláctico de la osteoporosis.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipercalcemia, hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, hipercalciuria, hiperparatiroidismo, insuficiencia renal, cálculos renales, tumores descalcificantes, (plasmocitomas), sarcoidosis, fibrilación ventricular, pacientes con alteraciones cardiacas y tratamiento con digitalicos.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Ninguna

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Por sus características farmacológicas, OSSOPAN® se presenta como un producto óptimo que incrementa la biodisponibilidad del calcio al organismo en situaciones de mayor demanda como el embarazo y la lactancia.

Usar cuidadosamente en pacientes con inmovilización severa, por ejemplo, paraplejia y en pacientes con historia de formación de cálculos por calcio.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Ocasionalmente estreñimiento.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO

Puede interferir en la absorción de tetraciclina, fluoruro, bloqueadores del calcio, fenitoina y etidronato. La absorción de calcio puede ser disminuida si se ingiere simultáneamente con los siguientes alimentos: salvado, ruibarbo, espinacas, leche y productos lácteos. En pacientes digitalizados altas dosis de calcio pueden aumentar el riesgo de arritmias cardiacas.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

En casos aislados, hipercalciuria y determinación de calcio sérico.

12. PRECAUCIONES Y RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

En múltiples estudios efectuados en animales de experimentación, por tiempo prolongado y a altas dosis, no se presentó ningún tipo de efecto teratogénico, mutagénico, carcinogénico ni sobre la fertilidad.

13. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Con OSSOPAN® se satisface los requerimientos de calcio diarios establecidos por el Instituto Nacional de la Nutrición tanto en el embarazo, la lactancia y la edad pediátrica, así como el climaterio como profiláctico de la osteoporosis.

OSSOPAN APORTE Y REQUERIMIENTOS DE CALCIO/DIA

	Embarazo	Lactancia	Pediatría	Osteoporosis Postmenopáusica
Ingesta calcio promedio día (mg)	700	700	450	700
Recomendaciones INN*/Día (mg)	1000	1000	600	1500
Déficit diario (mg)	300	300	150	800
Aporte Ca. Ossopan® (mg)	257	257/514	128	770
Posología OSSOPAN®	2 grageas 3 veces/día o 1 sobre 2g/día	1-2 sob 2 g/día	1 g x día	1 sob. 2 g 3 veces/día

* Instituto Nacional de la Nutrición.

Disuelva el contenido del sobre en un poco de agua, jugo o leche

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

Hasta el momento, no se han reportado ningún efecto por sobredosificación.

15. PRESENTACIONES

Caja con 36 grageas
Caja con 12 sobres de 1 g
Caja con 10 sobres de 2 g
Caja con 20 sobres de 2 g

16. RECOMENDACIONES PARA ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura no mayor de 30°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Dosis: La que el médico señale.
Vía de administración: Oral.
No se deje al alcance de los niños.
Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médicos
Cada grageа contiene 20.7 % de azúcar.
Cada sobre contiene 35% de azúcar.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en México por:
NYCOMED S.A. de C.V.
Av. Primero de Mayo No. 130
Industrial Atoto, Naucalpan de Juárez
Estado de México C.P. 53510
México

Distribuido por:
Pierre Fabre Farma de México S.A. de C.V.
Parque Industrial Pabellón No. 110
Col. Pabellón de Hidalgo
Rincón de Romos
C.P. 20420 Aguascalientes, Ags.

19. NUMERO DE REGISTRO ANTE LA SECRETARIA

Reg. No. 47900 SSA IV / 48051 SSA IV
® Marca Registrada

Referencias:

1. Ringe JD, Prevention of heparin-induced osteoporosis during pregnancy by oral treatment with Ossein-hydroxyapatite-compound. Geb Fra J 1992; 52: 426-429. **2. Ciria M,** et al. Ossein-hydroxyapatite versus calcium carbonate effects in bone metabolism in primary senile osteoporosis. (abstract). Bone 2005; 36:S402. **3. Annefeld M,** et al. The influence of ossein hydroxyapatite compound on the healing of a bone. Curr Med Res Opin 1986; 10, 4: 241-250. **4. Schmidt KH,** et al. Examination of new bone growth on aluminium oxide implant contact surfaces after oral administration of ossein-hydroxyapatite compound to rats. Curr Med Res Opin 1988; 11, 2: 07-115.
5. Castelo-Branco C, y cols J. Menopausia y osteoporosis: utilidad del complejo de oseína-hidroxiapatita. En: Pérez-López F. La salud de la mujer climatérica. Ginecología basada en la evidencia. Zaragoza: Instituto Ginecológico de Zaragoza, 2003; 425-436.
6. P. Rüegsegger, et al. Comparison of the treatment effects of ossein-hydroxyapatite compound and calcium carbonate in osteoporotic females. Osteoporosis Int. 1995; 5: 30-34. **7. Stěpán JJ;** Pospichal J, Presl J, Pacovsky V. Prospective trial of ossein-hydroxyapatite compound in surgically induced post menopausal women. Bone 1989, 10: 179-185. **8. C. Castelo-Branco** et al. Preventing postmenopausal bone loss with ossein-hydroxyapatite compounds, a result of two-years, prospective trial. The Journal of Reproductive Medicine, Vol 44 N°7, July 1999: 601-605. **9. Castelo-Branco C.** et al. Efficacy of ossein-hydroxyapatite complex compared with calcium carbonate to prevent bone loss: meta-analysis. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society Vol. 16, No. 5, pp 984-991, 2009. **10. Fernández-pareja A,** y cols. Four-year follow-up of a cohort of postmenopausal women treated with an ossein-hydroxyapatite compound. Clin Drug Invest 2007; 27(4):227-232.

N° de aviso: 103300203A2064

FEDERACIÓN MEXICANA DE COLEGIOS DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA, A.C.

Congresos 2013

Región I

64° Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia

WTC - Ciudad de México

27 al 31 de octubre de 2013

Región II

XXI Congreso Regional de Ginecología y Obstetricia

La Paz, B.C.S.

28 de febrero a 2 de marzo de 2013

Región III

XXI Congreso Regional de Ginecología y Obstetricia

Mazatlán, Sin.

2 a 4 de mayo de 2013

Región IV

XXII Congreso Regional de Ginecología y Obstetricia

Cd. Victoria, Tamps.

15 a 17 de marzo de 2013

Región V

XX Congreso Regional de Ginecología y Obstetricia

La Piedad, Mich.

11 a 13 de abril de 2013

Región VII

XX Congreso Regional de Ginecología y Obstetricia

Tlaxcala, Tlax.

30 de mayo a 1° de junio de 2013

Región VII

XXI Congreso Regional de Ginecología y Obstetricia

Oaxaca, Oax.

6 a 8 de junio de 2013

Acción en beneficio del ambiente

Estimado suscriptor:

Nieto Editores es una empresa socialmente responsable comprometida con el **cuidado del ambiente**. Por esto le invitamos a continuar recibiendo esta revista, pero en formato electrónico (PDF).*

Al formar parte de esta iniciativa usted no solamente contribuye a proteger el ambiente, sino que recibe otros importantes beneficios:

- **Recepción anticipada de su ejemplar**
- **Facilidad de almacenamiento**
- **Sin ningún costo extra**

Si usted desea cambiar su suscripción actual por la publicación en formato electrónico simplemente envíenos sus datos al correo electrónico en el que desea recibir la revista electrónica.

Solicite su cambio al correo electrónico:
pdf@nietoeditores.com.mx

Gracias por ayudarnos a servirle y a conservar nuestro ambiente.

* El programa que permite la lectura de revistas electrónicas en formato PDF, Acrobat Reader® (Adobe), puede descargarse de manera gratuita en: http://get.adobe.com/es/reader/

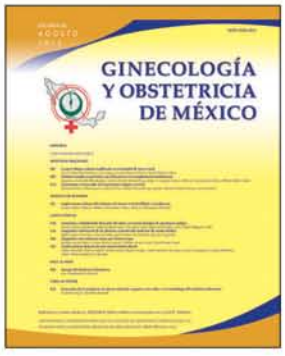
www.nietoeditores.com.mx www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Los artículos más

5

consultados

NIETO EDITORES



8. agosto, 2012

1. **Cesárea Misgav Ladach modificada en un hospital de tercer nivel**
   Martínez-Ceccopieri DA, Barrios-Prieto E, Martínez Ríos D.
   Ginecol Obste Mex 2012;80(8):501-508.

2. **Manejo del síndrome climatérico**
   Hernández-Gutiérrez L.
   Ginecol Obste Mex 2012;80(8):548-553.

3. **Implicaciones clínicas del síndrome de Turner en la fertilidad y el embarazo**
   López-Muñoz E, Hernández-Zarco A, Hernández-Peñafiel A.
   Ginecol Obstet Mex 2012;80(8):521-527.

4. **Tratamiento conservador de la gestación ectópica cervical**
   Bretón P, Garcés M, Orós D, González de Agüero R, Romero MA, Fabre E.
   Ginecol Obstet Mex 2012;80(8):521-527.

5. **Manejo del Síndrome Climatérico**
   Hernández-Gutiérrez L.
   Ginecol Obstet Mex 2012;80(8):548-553.

www.revistasmedicasmexicanas.com.mx www.nietoeditores.com.mx www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El **hierro** de mayor prescripción **en México**[1]

Gracias a que a diferencia de las sales ferrosas, **el complejo de hierro polimaltosado tiene mejor perfil de seguridad.**[2]

Posología[3,4]

Profilaxis: **1** gragea al día

Tratamiento: **2** grageas al día

- Administrarse diariamente **antes del embarazo** y durante el **primer trimestre de gestación.**[3]

Reg. Núm.: 170M90SSAIV

- Administrarse durante el **segundo y tercer trimestre** del embarazo y **lactancia.**[4]

Reg. Núm.: 016V2001SSA IV

*Cantidad recomendada por la OMS.[1,3]

No. de Aviso 1233 0020 2C 2037 SSA

Referencias: 1. IMS 2011. **2.** Madero D. Eficacia y seguridad del complejo hidróxido de hierro férrico (III) y polimaltosa (IPC) vs el hierro aminoquelado en el manejo de la anemia ferropénica en niños. Revista de la AWGLA. 2007. **3.** Información para prescribir el producto Ferranina Fol (IPP). **4.** Información Para Prescribir el producto Ferranina Complex (IPP).

Ferranina®

El **hierro** que hace falta

Takeda NYCOMED

Nycomed: a Takeda Company