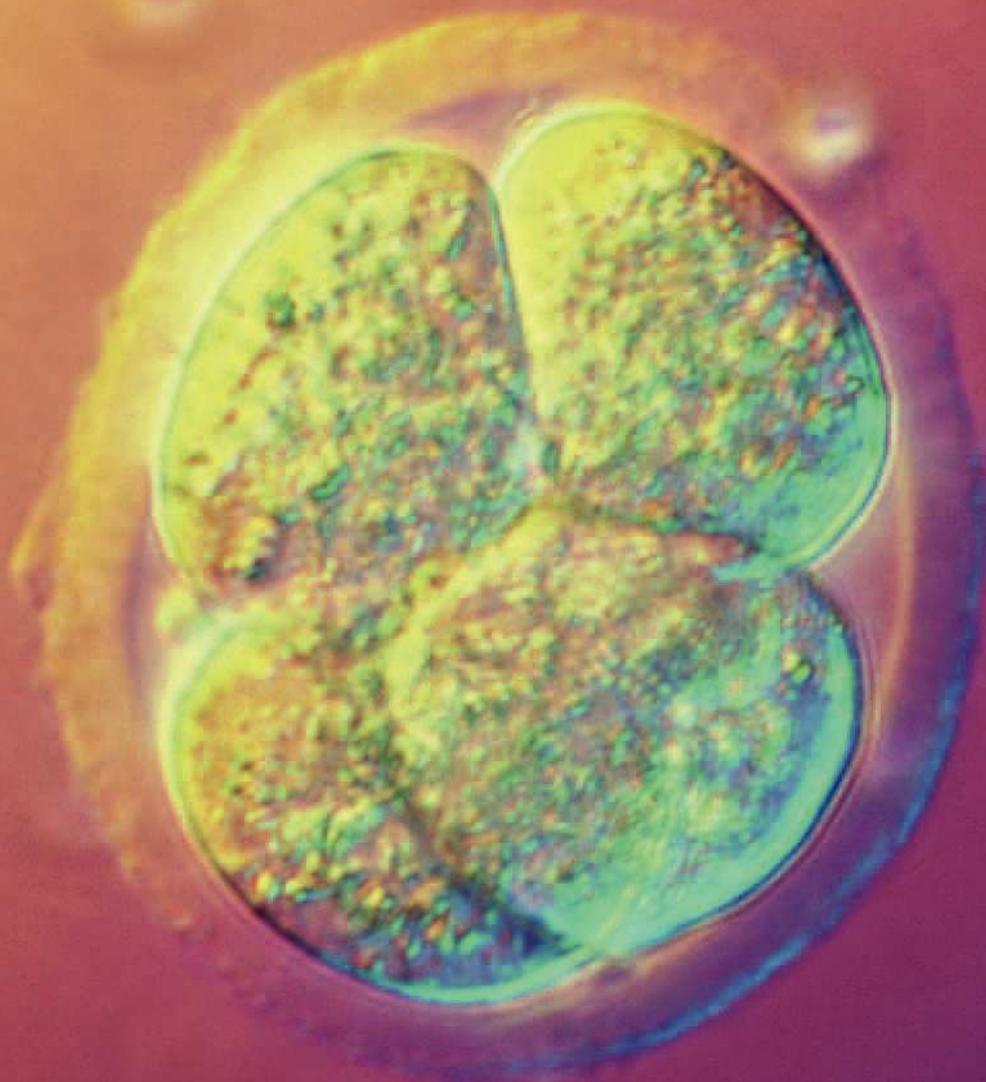


Infertilidad femenina

Un problema multifactorial



El aplazamiento voluntario del planteamiento reproductivo y la creciente aceptación social del problema de la esterilidad hace que éste sea un motivo de consulta médica cada vez con mayor frecuencia. En un 40% de los casos, se debe a alguna disfunción o trastorno en el cuerpo de la mujer. En este artículo se analiza su etiología y tratamiento.

MARÍA RAFAELA ROSAS

LICENCIADA EN FARMACIA Y CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS.



La eficacia reproductiva de la especie humana es baja, si tenemos en cuenta que la probabilidad máxima de embarazo en período fértil es del 30-35%. Se define la infertilidad como la incapacidad de una pareja para la concepción después de uno o dos años de relaciones sexuales regulares sin emplear métodos anticonceptivos. Se calcula que alrededor de un 15% de parejas se ven afectadas por este problema, que en un 40% de los casos tiene su origen en disfunciones femeninas.

Epidemiología y factores implicados

El papel de la mujer como responsable del éxito del proceso reproductivo depende de la liberación cíclica de sus óvulos (ovulación), la unión del espermatozoide con el óvulo (fecundación) y la existencia de un equilibrio en la madre que permita la evolución del embarazo hasta el desarrollo de un feto con capacidad de sobrevivir. Para un resultado positivo deben converger los factores masculinos inherentes al proceso (producción adecuada de semen).

Se ha evaluado la influencia del contexto socioeconómico, cultural y ambiental en la calidad de estos factores y se han obtenido conclusiones. La prevalencia de los casos de infertilidad se ha visto aumentada en los últimos años, afecta a una de cada 7 parejas. La edad de la mujer es un punto clave, ya que a medida que ésta aumenta, el porcentaje de infertilidad es cada vez mayor. Se ha constatado que el índice de fertilidad humana en la mujer es máximo alrededor de los 25 años y disminuye de forma brusca a los 35, considerándose que a los 40 años la tasa de esterilidad estaría entre el 65-70%.

El pronóstico del problema es tanto más negativo cuanto más largo sea el período infértil en la pareja. Así, se ha probado que parejas con un período de infertilidad inferior a tres años tienen más probabilidad de conseguir un embarazo que aquellas que registran un período infértil con una duración más larga. Asimismo, las parejas que han tenido un embarazo previo (infertilidad secundaria) tienen un porcentaje más alto de lograr tener descendencia.

Fisiología reproductora de la mujer

Las hormonas y el ciclo ovárico de la mujer determinan su fisiología reproductora.

Hormonas

El sistema reproductor femenino viene regulado por vía endocrina a través de la hipófisis, la tiroides, las glándulas adrenales y los ovarios. El hipotálamo, no

perteneciendo al sistema endocrino, realiza una función de control sobre él.

Las hormonas sexuales femeninas son los estrógenos (estradiol) y los gestágenos (progesterona).

Los ovarios son las glándulas sexuales femeninas que controlan el ciclo menstrual, contienen en su interior un gran número de folículos, cada uno de los cuales alberga un óvulo. Cada 28 días aproximadamente madura un folículo del ovario y libera un óvulo (se trata de la ovulación). Dicho folículo fabrica las hormonas estrógeno y progesterona y además prepara la mucosa uterina para la implantación del óvulo en caso de que sea fecundado. Si esto no ocurre, el óvulo y la mucosa son expulsados al exterior, produciendo la hemorragia conocida como menstruación.

A nivel hormonal, el hipotálamo envía una sustancia química (el LHRH) a la hipófisis, que transmite dos hormonas llamadas gonadotropinas (hormona foliculoestimulante o FSH y luteoestimulante o LH) a los ovarios, que a su vez producen las hormonas estrógeno y progesterona, que posibilitan la existencia de ciclos regulares, menstruaciones normales, ausencia de dolores, un adecuado moco ovulatorio y un buen desarrollo de las mucosas.

Ciclo ovárico

En el transcurso de la vida reproductiva activa de la mujer una parte mínima de la carga inicial de ovocitos (óvulos inmaduros) contenidos en los ovarios se irá liberando en forma de óvulos maduros. La maduración de los ovocitos se produce gracias a que la FSH desarrolla varios folículos (que los contienen), de los cuales sólo se seleccionará uno y el resto involucionarán.

La FSH y la LH estimulan la maduración de un solo folículo en uno de los ovarios y la secreción de estrógenos. El incremento del nivel de estrógeno en sangre produce la secreción de LH, que estimula la maduración del folículo y la ovulación (día 14, o mitad del ciclo). La LH estimula al folículo remanente a formar el cuerpo lúteo, que produce tanto estrógeno como progesterona.

En el transcurso de la vida reproductiva activa de la mujer una parte mínima de la carga inicial de ovocitos (óvulos inmaduros) contenidos en los ovarios se irá liberando en forma de óvulos maduros



El estrógeno y la progesterona estimulan el desarrollo del endometrio y la preparación del endometrio uterino para la implantación del cigoto. Si no hubo embarazo, la caída de los niveles de FSH y LH hace que se desintegre el cuerpo lúteo y causan la eliminación del endometrio necrotizado por una serie de contracciones musculares del útero (menstruación).

La producción de hormonas durante el ciclo sigue un patrón definido. Un desequilibrio en cualquier estado del ciclo puede originar infertilidad.

Diagnóstico de la infertilidad femenina

Se han contemplado multitud de pruebas diagnósticas encaminadas al cribaje de cada uno de los factores implicados en la reproducción. En el caso de la mujer se observan unas pruebas diagnósticas básicas:

Confirmación de existencia de ovulación

Un método fácil de comprobar que la mujer ovula consiste en verificar la existencia de la menstruación cada 28 ± 7 días y la existencia de temperaturas basales claramente bifásicas. En cuanto a los tests de confirmación más utilizados, el método de determinación de la progesterona plasmática entre 5 y 10 días antes de la menstruación nos certifica la ovulación con valores >10 ng/ml.

Evidencia de una reserva ovárica suficiente

Se determinan sistemáticamente de forma basal (entre los días 2 y 4 del ciclo menstrual) los valores de la FSH y el estradiol sérico. En general, valores >12 U/l son indicativos de baja reserva ovárica.

Evaluación del canal genital

Se realiza mediante una histerosalpingografía (HSG) y una ecografía transvaginal que explore bien los ovarios, para comprobar la posible existencia de quistes endometriósicos o endometriomas y miomas uterinos principalmente. La HSG es una prueba molesta que se aconseja tras evidenciar un espermiograma normal o suficiente.

Causas de la infertilidad femenina

La tabla 1 muestra una relación de las principales causas de infertilidad. Los porcentajes muestran que en un 35% de las parejas la etiología se asocia a trastornos espermáticos; un 20% a disfunción ovulatoria; un 30% a disfunción tubárica; un 5% a alteraciones del moco cervical y un 10% tiene factores etiológicos no identificados.

En este artículo nos centraremos en las principales causas de infertilidad femenina y en su tratamiento.

Trastornos de la ovulación

En general, las mujeres con menstruaciones cada 28 ± 7 días suelen ser ovulatorias. En el caso de ciclos irregulares o amenorreas se deberá hacer un estudio causal para comenzar el tratamiento adecuado. Las principales causas de disfunción ovulatoria son:

- **La enfermedad de ovario poliquístico (SOP) o anovulación crónica hiperandrogénica.** Se considera la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria y afecta al 5-10% de mujeres en edad fértil. La sintomatología incluye normalmente amenorrea o menstruaciones irregulares, ligera obesidad e hirsutismo. Se caracteriza por una acumulación de folículos no desarrollados en los ovarios que da lugar a quistes.

Se relaciona con una producción baja de FSH y una existencia de niveles de andrógenos más altos de lo normal en los ovarios. Existe evidencia clínica de que otro rasgo característico de este síndrome es la resistencia a la insulina, especialmente en mujeres

Tabla 1. Causas principales de infertilidad femenina

Alteraciones de la ovulación
• Amenorrea primaria o secundaria
• Hiperprolactinemia
• Ovario poliquístico
• Alteraciones en tiroides
• Fallo ovárico
Factores tubáricos o peritoneales
• Endometriosis
• Enfermedad inflamatoria pélvica
• Tumor
• Secuelas de enfermedades de transmisión sexual
• Defectos congénitos
Factores uterinos
• Fibroma uterino
• Infección
• Malformación congénita
Factores cervicales
• Moco cervical hostil
• Cervicitis crónica
• Anticuerpos espermáticos
• Secuelas quirúrgicas
Factores inmunológicos



obesas, que incita a la producción alta de andrógenos y el desarrollo folicular anormal.

- **Hiperprolactemia.** Se caracteriza por unos niveles más elevados de lo normal de prolactina. La consecuencia de este incremento son alteraciones en el ciclo menstrual, trastornos de la ovulación, infertilidad y galactorrea. La causa más corriente de este problema en la mujer es el adenoma hipofisario productor de prolactina (prolactinoma).

Se considera que los altos niveles de prolactina en sangre podrían originar anovulación por bloqueo de la LH y de los receptores de estrógenos. En los ovarios se produce una disminución de la afinidad de los receptores de LH que se relaciona con una bajada en la producción de progesterona imprescindible en la fase lútea.

Trastornos endocrinos

Suelen consistir en una fase lútea inadecuada. Esta fase se considera incorrecta cuando el cuerpo lúteo no secreta la suficiente progesterona para acondicionar el revestimiento endometrial del útero para la recepción y desarrollo del óvulo fecundado. Si el defecto se produce en dos ciclos consecutivos, se sospecha de factor de infertilidad significativo.

Disfunción tubárica

La enfermedad pélvica tubárica causada por infecciones de transmisión sexual como gonococo, clamidias u otros se considera la primera causa de infertilidad tubárica. Otras causas de disfunción tubárica las encontramos en la perforación apendicular, cirugía abdominal baja, embarazo ectópico o utilización de dispositivos intrauterinos (DIU).

Trastornos uterinos

Básicamente cabe hacer referencia a dos problemas:

- **Endometriosis.** Es el crecimiento anormal del tejido endometrial, que normalmente recubre el útero, en otras zonas del cuerpo como los ovarios, el recto, el intestino, la vejiga, etc. En el caso de endometriosis grave la fertilidad puede verse comprometida al producirse adhesiones pélvicas, distorsión de la anatomía y lesión tubárica u ovárica. Esta alteración se relaciona con sangrados irregulares y dolor de la zona.
- **Fibroma uterino.** Se trata de un tumor benigno constituido por tejido muscular liso que se adhiere a la pared del útero y en raras ocasiones a las trompas de falopio. Suelen ser asintomáticos, aunque pueden originar menorragia, presión intensa, molestias urinarias o intestinales.

Alteración del moco cervical

El moco cervical es el vehículo que utiliza el espermatozoide para llegar hasta el óvulo. Este medio, en el momento de la ovulación, debe ser claro y filante para facilitar el movimiento y la supervivencia de los espermatozoides. La baja producción de moco o la existencia en él de anticuerpos antiesperma pueden comprometer la fertilidad.

Factores psicológicos y profesionales

Se ha comprobado que en determinados casos de infertilidad inexplicada o por trastornos en la ovulación se registran problemas de estrés. Sin ir más lejos, la amenorrea hipotalámica puede ser inducida por períodos vivenciales estresantes.

En cuanto a los estudios sobre la relación entre actividad profesional e infertilidad, se ha demostrado que la exposición laboral a tintes textiles, plomo, mercurio o cadmio reduce la fertilidad.

Tratamiento

Independientemente de las opciones de tratamiento existentes, se ha establecido una serie de consejos básicos que deberían ser adoptados por las parejas que persiguen la concepción (tabla 2).

Fármacos

La terapia farmacológica contempla las siguientes opciones (tabla 3):

- **Citrato de clomifeno.** Es el fármaco de primera elección en la inducción a la ovulación. Se trata de un modulador de los receptores estrogénicos que actúa impidiendo la unión de los estrógenos a nivel hipofisario, lo que ocasiona un bloqueo de la retroali-

Tabla 2. Consejos para la pareja infértil

- Se recomienda mantener relaciones sexuales cada dos o tres días para optimizar la oportunidad de embarazo.
- No obsesionarse con mantener relaciones los días de ovulación porque puede causar estrés y disminuir la probabilidad de embarazo.
- Evitar o reducir el consumo de alcohol.
- El tabaco puede disminuir la fertilidad en mujeres y en el varón puede perjudicar la calidad del semen.
- Las mujeres con índice corporal superior a 29 suelen tardar más en quedarse embarazadas.
- Las mujeres con índice corporal inferior a 19 y con menstruaciones irregulares o con amenorrea tienen menos probabilidad de embarazo.
- El peso correcto de la mujer favorece la fertilidad.

mentación negativa del estradiol que se traduce en un incremento de la secreción de gonadotropinas por la hipófisis.

La dosis habitual es de 50 mg/día durante cinco días iniciando el tratamiento el día quinto del ciclo menstrual. Esta dosis se puede incrementar a un máximo de 150 mg/día en los siguientes ciclos. No se debe prolongar el tratamiento más de seis meses.

Es un fármaco que presenta pocos efectos secundarios: sofocos, náuseas, aumento de sensibilidad en las mamas o cefalea. Cabe decir, sin embargo, que su efecto antiestrogénico sobre el endometrio y el cuerpo lúteo puede ser la causa de las bajas tasas de implantación que permite obtener.

- **Metformina.** Se utiliza en el tratamiento de la anovulación por SOP. Se emplea en pacientes con menos de ocho menstruaciones anuales y en las que convergen uno o varios de estos factores: no hay respuesta al clomifeno, los valores de insulina son superiores a 10 mUI/ml, los andrógenos están elevados o se aprecian ovarios poliquísticos en ecografía transvaginal.

Se administra una dosis inicial de 500 mg/día para pasar a 500 mg/12 h después de la primera semana y llegar a una dosis de 850 mg/12 h.

- **Progesterona.** Se utiliza en los casos en los que se registran problemas de fase lútea inadecuada por baja producción de progesterona. La dosis habitual es de 200 mg/día vía vaginal y se puede llegar hasta 400 mg/día. Los efectos secundarios más habituales se dan sobre todo por vía oral y son de tipo intestinal o somnolencia.
- **Bromocriptina.** Está indicada cuando la anovulación se debe a hiperprolactinemia. Actúa inhibiendo la liberación de prolactina por inhibición de los receptores dopaminérgicos. Se establece una posología de 2,5 mg/12 h, hasta que se instauren los ciclos menstruales ovulatorios normales.

Los efectos adversos habituales son náuseas, vómitos, mareos y estreñimiento. La instauración progresiva de la dosis puede minimizar estos efectos.

- **Gonadotropinas.** Están indicadas en el caso de mujeres con anovulación que no han respondido al tratamiento con clomifeno y en la hiperestimulación ovárica controlada en los programas de reproducción asistida para inducir al desarrollo de folículos múltiples.

Tabla 3. Fármacos utilizados en infertilidad femenina

Citrato de clomifeno
Metformina
Progesterona
Bromocriptina
Gonadotropinas
• Coriogonadotropina alfa
• Folitropina alfa
• Folitropina beta
• Gonadotropina coriónica humana
• Lutropina alfa
Análogos de la GnHR
• Buserelina
• Triptorelina
• Leuprorelina
• Nafarelina
• Goserelina
Antagonistas de la GnHR
• Ganirelix
• Cetorelix

La gonadotropina menopáusica humana (HMG) es un extracto urinario de FSH y LH (relación 1:1) obtenido de mujeres menopáusicas. Existen diversas posibilidades comercializadas que plantean diferentes relaciones, incluyendo preparados de FSH casi pura. Desde 1998 existe la FSH recombinante obtenida por ingeniería genética.

La HMG se administra al inicio de la fase folicular con dosis de 75-150 UI/día por vía intramuscular. Una vez el folículo alcance un tamaño de 16 mm y la concentración de estrógeno sea la adecuada, se administrará HCG u hormona del embarazo farmacológica (extracto urinario de mujeres embarazadas), que induce la ovulación 37 horas después de su administración y se podrá practicar la inseminación natural u artificial.

El principal efecto secundario de las gonadotropinas es el síndrome de hiperestimulación ovárica, que se caracteriza por un gran incremento del tamaño de los ovarios, hipovolemia, hemoconcentración, aumento de peso, ascitis y acumulación de líquidos en la pleura.

- **Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).** Se utilizan para regular el ciclo antes de la estimulación ovárica. Se emplean combinados con las gonadotropinas administrándolos previamente para suprimir la actividad ovárica. El tratamiento de los distintos fármacos consigue una gran concordancia en la maduración de los folículos y el control de su luteinización prematura. Se administran por vía subcutánea o intranasal.
- **Antagonistas de la GnRH.** Bloquean los receptores de GnRH y suprimen la secreción de gonadotropinas por la hipófisis.

Técnicas de reproducción asistida

Las técnicas de reproducción asistida han supuesto una revolución en el abordaje de la infertilidad por enfermedad tubárica uterina, la infertilidad inexplicada y la infertilidad mantenida en parejas con anovulación previa. Se emplean, fundamentalmente, las siguientes:

- **Inseminación artificial (IA).** Se utiliza en los casos en que el aparato genital de la mujer sea normal, exista permeabilidad tubárica correcta y se obtenga tras capacitación espermática una concentración supe-



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. NeisVac-C, suspensión para inyección en jeringa precargada. Vacuna conjugada de polisacárido frente a meningococo del grupo C (adsorbida). **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Una dosis (0,5 ml) contiene: Polisacárido (de-O-acetilado) de *Neisseria meningitidis* grupo C (cepa 11) 10 microgramos. Conjugado con toxoide tetánico 10-20 microgramos. Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado 0,5 mg. Alérgenos de excipientes, en g.l. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Suspensión para inyección, en jeringa precargada. Suspensión blanca o blanquecina semiopaca. **4. DATOS CLÍNICOS.**

4.1. Indicaciones terapéuticas. Inmunización activa de niños desde los 2 meses de edad, adolescentes y adultos, para la prevención de enfermedades invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* de serogrupo C. El uso de NeisVac-C se determinará en función de las recomendaciones oficiales. **4.2. Posología y forma de administración.** Posología. No hay datos sobre la intercambiabilidad entre las diferentes vacunas conjugadas frente a meningococo del grupo C en la primovacunación o para los dosis de recuerdo. Siempre que sea posible se debe administrar la misma vacuna. Primovacunación: Niños desde los 2 hasta los 12 meses: Se deben administrar dos dosis de 0,5 ml cada una, con un intervalo de al menos dos meses entre ambas. (Ver secciones 4.5 y 5.1 sobre la administración concomitante de NeisVac-C con otras vacunas). Niños de un año o mayores, adolescentes y adultos: Una dosis de 0,5 ml. Dosis de recuerdo: Se debería administrar una dosis de recuerdo después de finalizar la primovacunación en el momento de administración de esta dosis se determinará siguiendo las recomendaciones oficiales. Se proporciona información sobre las respuestas a las dosis de recuerdo y sobre la administración concomitante con otras vacunas de la infancia en las secciones 4.1 y 4.5, respectivamente. No se ha establecido todavía la necesidad de dosis de recuerdo en sujetos primovacuados con la única dosis a los 12 meses o mayores. **Forma de administración.** NeisVac-C se administrará en inyección intramuscular, preferiblemente en la región anterolateral del muslo en niños menores de 12 meses, y en la región deltoidea en niños mayores, adolescentes y adultos. En niños de 12 a 24 meses de edad, la vacuna puede administrarse en el deltoides o en la región anterolateral del muslo. La vacuna no se debe administrar por vía subcutánea ni intravenosa (ver sección 4.4). NeisVac-C no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. Si se va a administrar más de una vacuna deben utilizarse jeringas o ampollas separadas (ver 4.5). **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, incluyendo el toxoide tetánico. Como con cualquier otra vacuna, debe posponerse la administración de NeisVac-C en sujetos que padezcan cualquier síndrome febril agudo. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Debe disponerse de los métodos adecuados para el tratamiento y supervisión en el caso poco probable de producirse una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna. Por esta razón la persona debe permanecer bajo supervisión durante un tiempo adecuado después de la vacunación. **NEISVAC-C NO DEBE ADMINISTRARSE POR VÍA INTRAVENOSA BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA.** La vacuna debe administrarse con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier alteración de la coagulación. No se dispone de datos sobre la administración subcutánea de NeisVac-C, por tanto se desconoce la posibilidad de toxicidad o eficacia reducida. Todavía no hay datos disponibles sobre la aplicación de la vacuna en el control de brotes. La valoración riesgo-beneficio de la vacunación con NeisVac-C depende de la incidencia de infección por *N. meningitidis* de serogrupo C en la población antes de la instauración de un programa de inmunización amplia. La utilización de esta vacuna en personas con producción deficiente de anticuerpos (o, debido a defectos genéticos o terapia inmunosupresora), puede no inducirles niveles protectores de anticuerpos. Por tanto, la vacunación puede no generar una respuesta de anticuerpos protectora adecuada en todos los individuos. Se debería asumir que los individuos asplénicos y aquellos con deficiencias del complemento pueden tener una respuesta inmune adecuada a las vacunas conjugadas de meningococo C; sin embargo, no se conoce el grado de protección producido. Aunque se han notificado síntomas de meningismo tales como dolor de cuello/rigidez o fotofobia, no existe evidencia de que las vacunas meningocócicas conjugadas del grupo C causen meningitis. La vacunación con NeisVac-C, por tanto, debe mantenerse la alerta clínica ante la posibilidad de meningitis coincidente. La inmunización con esta vacuna no sustituye a la inmunización rutinaria del tétanos. NeisVac-C sólo confiere protección frente a *Neisseria meningitidis* del grupo C y puede no prevenir completamente la enfermedad por meningococo del grupo C. No protege frente a otros grupos de *Neisseria meningitidis* u otros organismos que pueden causar meningitis o septicemia. En el caso de ptequeias y/o purpura tras la vacunación se debería investigar la etiología (ver sección 4.8). Se deberían considerar tanto la causa infecciosa como no infecciosa. No existían datos sobre la utilización de NeisVac-C en adultos de 65 años o mayores (ver sección 5.1). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** NeisVac-C no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. Si se ha de administrar más de una vacuna deben utilizarse zonas de inyección separadas. La administración de NeisVac-C al mismo tiempo (pero en diferentes zonas de inyección) con vacunas que contienen los siguientes antígenos, no tuvo un efecto potencial clínicamente significativo en la respuesta inmunológica a estos antígenos en ensayos clínicos: toxoides difterico y tetánico, vacuna de tos ferina de célula entera (Pe), vacuna de tos ferina acelular (Pa), vacuna conjugada de Haemophilus influenzae (Hi), vacuna de polio inactivada (VPI), vacuna de sarampión, rubéola y parotiditis (SRP). En ocasiones se observaron variaciones menores en los niveles de la media geométrica de anticuerpos entre la administración concomitante y por separado, pero no se ha establecido la relevancia clínica de estas observaciones. La administración concomitante de NeisVac-C (programa de 2 dosis en niños) e Infanrix hexa en una serie primaria de tres dosis en niños no mostró ninguna interferencia clínicamente relevante con respecto a las respuestas de cualquiera de los antígenos de la vacuna hexavalente (DTP acelular, vacuna de polio inactivada, vacuna conjugada de Haemophilus influenzae y vacunas de tos ferina). Datos de un año después de la finalización de la administración concomitante con Hexavac (DTPa+VPI+VHB-Hib) en una serie primaria de tres dosis en niños mostraron que las respuestas al componente de hepatitis B no fueron satisfactorias. Por tanto, no está recomendada la administración concomitante con Hexavac. De los resultados obtenidos en estudios con diferentes vacunas, donde se administra a la vez la vacuna conjugada frente a meningococo del grupo C con vacunas combinadas que contengan componentes de tos ferina acelular (con o sin virus inactivados de la polio, antígeno de superficie de hepatitis B o conjugados de Hib) se ha demostrado una reducción en la media geométrica de títulos (GMT) de la actividad bactericida sérica (SBA) comparada con la administración por separado o la co-administración con vacunas de tos ferina de célula entera. Las proporciones de sujetos que alcanzan títulos de SBA de al menos 1:8 o 1:128 no se ven afectadas. En el momento actual, se desconocen las posibles implicaciones de estas observaciones para la duración de la protección. La respuesta de anticuerpos conferida por NeisVac-C cuando se administra un mes después de vacunas que contienen toxoide tetánico fue del 95,7%, comparado con el 100% cuando las vacunas se administraban de manera concomitante. No existen datos sobre la utilización concomitante de NeisVac-C con vacunas conjugadas neumocócicas, sin embargo, su uso concomitante se debe considerar si fuera importante desde el punto de vista médico. **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen datos sobre la utilización de esta vacuna en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes para determinar los efectos sobre el embarazo y el desarrollo fetal/embrionario, el parto y el postparto. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No obstante, teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad producida por meningococo del grupo C, el embarazo no debería excluir la vacunación cuando el riesgo de exposición está claramente definido. La relación riesgo-beneficio también debe examinarse antes de tomar la decisión y utilizar máquinas. Es poco probable que la vacuna pueda alterar la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. **4.8. Reacciones adversas. Reacciones adversas en los ensayos clínicos.** En estudios clínicos controlados, NeisVac-C se administró frecuentemente al mismo tiempo que vacunas conteniendo toxoides difterico y tetánico (DT, Pe, Pa, Hib, virus de la polio oral (VPO), VPI o virus de la hepatitis B (VHB) en niños menores de un año, SRP en niños de un año, DT en niños entre 3,5-6 años, y toxoides difterico reducido y tetánico (Td) en jóvenes entre 13 y 17 años. NeisVac-C y las vacunas inyectables de uso concomitante se administraron en diferentes zonas de inyección separadas con un intervalo de 9 meses. No hubo en estos estudios clínicos, se encuentran en la siguiente tabla: Frecuencia de aparición de reacciones adversas: Muy frecuentes (>10%); Reacciones en la zona de inyección: (enrojecimiento, sensibilidad/dolor, hinchazón). Dolor en miembro en niños mayores. Cefalea. Llanto e irritabilidad en niños menores de dos años. Soporos/sueños/diarrea/inflamación en niños menores de dos años. Vómitos/sueños/diarrea en niños menores de un año. Pérdida de apetito en niños menores de un año. Frecuentes (>1:100 y <1:10); Fiebre. Pérdida de apetito en niños. Vómitos/sueños/diarrea en niños. Dolor muscular en niños mayores y adultos. Dolor en miembro. Reacciones adversas en niños. **Post-Comercialización (para todos los grupos de edad).** Estos datos se basan en los índices de notificación espontánea y se han calculado utilizando el número de

notificaciones y el número de dosis distribuidas. Trastornos del sistema inmunitario: Muy raros (<0,01%); Linfadenopatía, anafilaxia, reacciones de hipersensibilidad incluyendo broncospasmos, edema facial y angioedema. Trastornos del sistema nervioso: Muy raros (<0,01%); mareos, convulsiones incluyendo convulsiones febriles, desvanecimientos, hipotensión y paréresia, hipotonia en niños menores de un año. Raramente se ha notificado convulsiones tras la administración de la vacuna meningocócica conjugada del grupo C. Los individuos se recuperan rápidamente. Algunas convulsiones pueden haber sido desvanecimientos. El índice de notificación de convulsiones fue inferior al de los antecedentes de epilepsia en niños. En niños menores de doce meses las convulsiones generalmente estaban asociadas a fiebre y es probable que fueran convulsiones febriles. Trastornos gastrointestinales: Muy raros (<0,01%); vómitos y náuseas. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Muy raros (<0,01%); exantema, urticaria y prurito. Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo: Muy raros (<0,01%); artralgia. Trastornos renales y urinarios: Se ha notificado de una recada de síndrome nefrótico en asociación con las vacunas meningocócicas conjugadas del grupo C. Se ha notificado muy raramente de ptequeias y/o purpura incluyendo purpura trombocitopénica idiopática después de la inmunización (ver también sección 4.4.). Se ha notificado de la aparición del síndrome Stevens-Johnson y eritema multiforme en la vigilancia post-comercialización de las vacunas meningocócicas conjugadas del grupo C. **4.9. Sobredosis.** No hay experiencia de sobredosisificación con la vacuna NeisVac-C. La sobredosis con esta vacuna es altamente improbable, dado que se administra en una jeringa de dosis única y por profesionales sanitarios. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Vacunas meningocócicas. Código ATC: J07AH. No se han realizado estudios clínicos de eficacia. No se ha establecido definitivamente la correlación serológica de protección para las vacunas conjugadas meningocócicas C; esta bajo estudio. En el ensayo de anticuerpos bactericidas séricos (SBA) mencionado a continuación se utilizó suero de conejo como fuente de complemento y la cepa C11. En el estudio 99MQUJ (ver tabla a continuación), casi todos los niños recibieron una vacuna de difteria, tétanos y tos ferina de célula entera combinada con una vacuna conjugada de Hib al mismo tiempo que cada dosis de NeisVac-C (se administraron una, dos o tres dosis según el grupo farmacoterapéutico). Entre los niños que recibieron una dosis única de NeisVac-C a los 2 meses de edad (n=182), el 98,4% desarrolló un título de SBA de al menos 1:8 y el 95,9% tenía un título de al menos 1:32 un mes después de la vacunación. Entre los niños que recibieron dos dosis a la edad de 2 y 4 meses (n=188), el 100% de los niños tenía un título de anticuerpos de 1:8 y el 99,5% tenía un título de al menos 1:32 un mes después de la segunda dosis. En el segundo año de vida, una dosis de vacuna de polisacárido no conjugado frente a meningococo del grupo C (vacuna A+C administrada en una quinta parte de la dosis recomendada) incluyó un título de SBA de al menos 1:32 en el 98,5% de los niños que habían recibido un tratamiento. Entre los niños que recibieron una dosis única de NeisVac-C en la infancia. En un estudio clínico realizado en adultos de 18 a 64 años, se administró una dosis única de NeisVac-C a 73 adultos no vacunados previamente frente a la infección meningocócica del grupo C y a 40 adultos que habían recibido anteriormente la vacuna polisacárida no conjugada frente a meningococo del grupo C. Los resultados de título de SBA, determinados un mes después de la vacunación, fueron de al menos 1:8 en 65 de los 68 sujetos (95,6%) del grupo de no vacunados previamente y en 34 de los 35 sujetos (97,1%) del grupo con historia de vacunación mientras que 65 de los 68 y 33 de los 35 sujetos respectivamente, fueron de al menos 1:128. Sin embargo, las GMT de la SBA fueron de 1.758 y 662 respectivamente. Por tanto, las respuestas al polisacárido conjugado para NeisV ac-C fueron más altas en adultos que habían sido vacunados previamente con el polisacárido no conjugado aunque más del 90% logró un título de SBA de 1:128. En la tabla siguiente se resumen las respuestas de anticuerpos (título de SBA frente a la cepa C11) por grupos de edad:

Estudio	Número de voluntarios totales que alcanzan titulación / número total de voluntarios	
	titulación ≥1:8*	titulación ≥1:32**
Estudio en niños 99MQUJ		
Dosis a los 2 meses	179/182 (98,4%)	174/182 (95,6%)
2 dosis a los 2 y 4 meses	188/188 (100%)	187/188 (99,5%)
3 dosis a los 2, 3 y 4 meses	172/173 (99,4%)	170/172 (98,8%)
Estudio en niños 97C02		
Dosis de recuerdo con NeisVac-C (4° dosis)**		24/24 (100%)
Niños entre 12-18 meses		
3-6 años	72/72 (100%)	70/72 (97,2%)
7-11 años	72/73 (98,6%)	73/73 (98,6%)
13-17 años	28/28 (100%)	28/28 (100%)
Adultos		
Sim-vacuna Men C previa	65/68 (95,6%)	***
Prevía Men C no conjugada	34/35 (97,1%)	***

* La serología se realizó aproximadamente 4 semanas después de la vacunación. ** Los tres dosis en la infancia se administraron a los 2, 3 y 4 meses. *** El 95% de los niños de los sistemas renales de los estudios de SBA 1:128 o superior en niños menores de un año, todos los grupos de edad recibieron una dosis única de NeisVac-C.

Vigilancia post-comercialización de la campaña de inmunización en el Reino Unido. Las estimaciones realizadas sobre eficacia de la vacuna en el programa de inmunización de rutina del Reino Unido (utilizando varias cantidades de tres vacunas conjugadas frente a meningococo del grupo C desde su introducción a finales de 1999 hasta marzo de 2004, han demostrado la necesidad de una dosis de recuerdo después de finalizar la primovacunación (tres dosis administradas a los 2, 3 y 4 meses en el Reino Unido). Un año después de completar la primovacunación, la eficacia de la vacuna de esta cohorte de niños se estimó en el 93%, (IC 95% 67-99). Sin embargo, un año después de la finalización de la primovacunación, había una evidencia clara de pérdida de protección. Las estimaciones sobre eficacia de la vacuna realizadas hasta la fecha en un pequeño número de casos que habían recibido una sola dosis en primovacunación entre 12 y 18 meses de edad, indican que también puede haber una pérdida de protección. En todos los demás grupos de edad (hasta 18 años), que recibieron una única dosis, se mantiene una eficacia de al menos un 90%, durante más de un año después de la vacunación. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** No se requieren estudios farmacocinéticos para vacunas. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** No se dispone de otros datos preclínicos de relevancia para la vacunación con esta vacuna. **6. INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS. 6.1. Lista de excipientes.** Cloruro sódico y agua para preparatos inyectables. **6.2. Incompatibilidades.** NeisVac-C no debe mezclarse con otras vacunas en la misma jeringa. **6.3. Periodo de validez.** 42 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar entre 2-8°C (en nevera). No congelar. Dentro del periodo de validez indicado de 42 meses, el producto puede conservarse a temperatura ambiente (hasta +25°C) por un periodo único, no superior a 9 meses. Si se almacena a temperatura ambiente (hasta +25°C), debe anotarse la fecha de comienzo y la fecha de caducidad revisada de 9 meses en el embalaje del producto. La fecha de caducidad revisada de conservación a temperatura ambiente no debe sobrepasar la fecha de caducidad establecida en base al periodo de validez total de 42 meses. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente.** NeisVac-C se presenta como una suspensión de 0,5 ml en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con una capucha (goma de bromobutol) y tapón en el embolo (goma de bromobutol) en presentaciones de 1, 10 ó 20 jeringas. El envase de 1 jeringa puede incluir dos agujas de diferentes tamaños. Se recomienda el uso de la aguja más pequeña (0,50x16mm) para la inyección en niños y la aguja más grande (0,60x25mm) para la vacunación en adultos. Las dos agujas son estériles y para un solo uso. Este envase primario no contiene látex. Puede que no se comercialicen todos los tamaños. **6.6. Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.** Durante el almacenamiento puede observarse un depósito blanco y sobrenadante transparente. La vacuna debe agitarse bien antes de su administración para obtener una suspensión homogénea, y se debe inspeccionar visualmente ante la posibilidad de aparición de partículas extrañas y/o cualquier variación del aspecto físico. En el caso de que se observen, desechar la vacuna. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe ser eliminado siguiendo las normas locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Baxter Healthcare Limited, Garsington Road, Garsington Road, Oxford OX4 3SE, Reino Unido. **NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 64.096. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 17/07/2005. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 21/12/2006. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO.** NeisVac-C suspensión para inyección en jeringa precargada. 1 jeringa precargada de dosis única: PVL: 26,93 €; PVP: 40,42 €; PVP IVA: 47,04 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario.

*NeisVac-C es una marca registrada de Baxter International Inc. ECP: BS-VN-007 Ed. 02/08

rior a 3 millones de espermatozoides móviles con progresión. La fecundidad del ciclo es del 10-15% y alcanza el 65% acumulando cuatro ciclos.

Se procede tratando la fase folicular con hormona foliculoestimulante, se induce la ovulación con (HCG) y se administra progesterona para suplir la fase lútea. Tras la selección de espermatozoides móviles se depositan de forma intrauterina, eliminando así los posibles problemas derivados del transporte espermático.

El inconveniente de esta técnica es su asociación a una tasa alta de embarazos múltiples.

• **Fecundación in vitro (FIV).** Es un método que reproduce en el laboratorio el proceso de fecundación natural. Se trata de poner en contacto los ovocitos y los espermatozoides en un medio que reproduce el medio natural. Tras un ciclo de estimulación ovárica se obtienen un numero variable de ovocitos que serán inseminados por los espermatozoides previamente recuperados y tratados.

La FIV puede ser convencional —la que simplemente pone en contacto los ovocitos con la dilución de espermatozoides que se produzca la fecundación— o con microinyección espermática (ICSI), que consiste en introducir por inyección un solo espermatozoide en cada ovocito.

Una vez producida la fecundación, se transfieren los embriones tras dos o tres días de desarrollo.

Las tasas de gestación son del 50% con la transferencia de tres embriones. La acumulación de 4 ciclos da tasas del 85%. El problema de la técnica es la alta probabilidad de embarazo múltiple.

Las técnicas de reproducción asistida básicas utilizan estrategias y procesos complementarios que llevan a un mayor índice de fertilidad, dependiendo del problema existente: donación de ovocitos, cocultivo embrionario, diagnóstico preimplantatorio (DPI) y congelación embrionaria. ■

Bibliografía general

Anónimo. Infertilidad. Pharmaceutical letter. DICA.F. 2005;14:105-9.
 Balasch J. Diagnóstico de la esterilidad e infertilidad. Jano. 2004;1540:1.634-6.
 Guerra D. Cómo afrontar la infertilidad. Barcelona: Planeta; 1998.
 Lindsay D, Trounson AO, Andersen AN. Infertilidad femenina: causas y tratamiento. Lancet. 1994;5:302-8.
 Pérez E. Infertilidad, esterilidad y endocrinología de la reproducción. 2ª ed. México: Ciencia y cultura de Latinoamérica; 1995.
 Pérez MT. Causas endocrinas de infertilidad femenina. El farmacéutico. 1995; 154:42-4.
 Vidal C. Esterilidad e infertilidad humanas. Abordaje y tratamiento. Farmacia Profesional. 2001;9:96-100.

(1) Ficha Técnica de Menitorix. Reino Unido. (2) J. Dies-Domingo y col. Inmunogenicidad de la dosis de refuerzo de vacuna conjugada de meningococo C a los 14-18 meses. Poster nº 88. 4º Congreso Nacional de la Asociación Española de Vacunología. Valencia. 2007. (3) Barrow et al. Immunogenicity of and Immunologic Memory in a Reduced Primary Schedule of Meningococcal C-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine in Infants in the United Kingdom. Infection and Immunity. Oct. 2003, Vol. 71, No. 10, pp. 5549-5555. (4) Southern et al. Immunogenicity of one, two or three doses of a Meningococcal C Conjugate Vaccine conjugated to tetanus toxoid, given as a three dose primary vaccination course in UK infants at 2, 3 and 4 months of age withacellular pertussis-containing DTPa vaccine. Vaccine. Jan 2006; 24(2): 207-219. (5) Richmond et al. Ability of 3 Different Meningococcal C Conjugate Vaccines to Induce Immunologic Memory after a Single Dose in UK Toddlers. The Journal of Infectious Diseases 2011;193:160-3.

Baxter, S.L.

Sede Social
 Polígono Industrial Sector 14
 C/ Fouet de Camillo, 2
 46394 Ribarroja del Turia (Valencia)
 Telf.: 900 122 887

Dirección Comercial y Marketing
 Parque Empresarial San Fernando
 C/ Pinar de Londres
 28830 Madrid
 Telf.: 916 789 300

Baxter
VACUNAS
 www.baxtervaccines.com

