

# PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

Vol. 38 • Núm. 3 • Septiembre-Diciembre 2024

www.perinatologia.mx • ISSN: 0187-5337

Indexada en / Indexed in: SciELO; REDALYC; LILACS; PERIODICA-UNAM, Artemisa en línea del CENIDS, DOAJ y Scopus

## Artículos originales

**Caracterización del tiempo de pinzamiento de cordón umbilical en dos unidades neonatales** 67

*Bladimir Marín-Montoya, Héctor A. Romero-Díaz, Yuly A. González-Peña y Ma. Fernanda Leal-Omaña*

**Neonatólogos jefes argentinos frente a las autopsias virtuales** 76

*Eduardo A. Duro*

## Artículos de revisión

**Diagnóstico y tratamiento de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico: consenso de expertos** 81

*Mónica Olavarría-Guadarrama, Patricia Aguayo-González, Víctor A. Batiza-Reséndiz, José L. Castro-López, Luis O. de la O-Pérez, José L. Elizarrarás-Cendejas, Claudia M. Flores-Robles, Imelda Hernández-Marín, Ma. Cristina Lanuza-López, Martha R. Luna-Rojas, Jorge Michel-Vergara, Jorge Rodríguez-Purata, Armando Roque-Sánchez, Carlos Salazar-López-Ortiz, Rubén Tlapanco-Vargas, Carlos L.T. Valdez-Zúñiga y Enrique Reyes-Muñoz*

**Findings in the use of the dual rapid test for detection of HIV and syphilis in pregnant women in Mexico** 92

*Emilia F. Herrera-Medina*

**Relación entre la vitamina D y la absorción de metales y metaloides en el embarazo** 101

*Angélica S. Jiménez-Osorio, Diego Estrada-Luna y Martha E. Rodríguez-Arellano*




**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL  
DE PERINATOLOGÍA  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

INPer  
Ética y Humanismo

## Caracterización del tiempo de pinzamiento de cordón umbilical en dos unidades neonatales

Bladimir Marín-Montoya\*, Héctor A. Romero-Díaz, Yuly A. González-Peña y Ma. Fernanda Leal-Omaña

Departamento de Pediatría, Servicio Neonatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Colombia, Hospital de San José de Bogotá, Bogotá, Colombia

### Resumen

**Antecedentes:** El tiempo en el pinzamiento del cordón umbilical ha sido objetivo de múltiples estudios, donde se han identificado ventajas en el pinzamiento tardío, como mejor hematocrito, mayores niveles de hierro y menor mortalidad hospitalaria. **Objetivo:** Caracterizar a los recién nacidos hospitalizados en dos unidades neonatales de la ciudad de Bogotá, según el tiempo de pinzamiento de cordón umbilical. **Método:** Estudio observacional descriptivo, de corte transversal, prospectivo. Se revisó la información consignada en las historias clínicas maternas y de los recién nacidos atendidos durante el segundo semestre del año 2021. **Resultados:** Se recolectaron 283 pacientes, con prevalencia de pinzamiento de cordón inmediato del 13.4%, temprano del 24.7%, habitual del 60.4% y tardío del 1.41%, y un porcentaje de adherencia a la norma del 70.3%. Se documentó mayor prevalencia de ventilación mecánica, displasia broncopulmonar, anemia, transfusión, hemorragia intraventricular y mortalidad en los pinzamientos más tempranos y una mayor prevalencia de policitemia en los pinzamientos tardíos. **Conclusión:** Se encontraron mayores beneficios con el pinzamiento de cordón mayor a 60 segundos de nacido.

**Palabras clave:** Cordón umbilical. Pinzamiento de cordón. Tiempo de pinzamiento de cordón. Pinzamiento temprano del cordón. Pinzamiento tardío del cordón. Recién nacido.

### Characterization of umbilical cord clamping time in two neonatal units

#### Abstract

**Background:** The timing of umbilical cord clamping has been the subject of multiple studies, where advantages of late clamping have been identified, such as better hematocrit, higher iron levels, and lower in-hospital mortality. **Objective:** To characterize newborns hospitalized in two neonatal units in the city of Bogotá according to the time of umbilical cord clamping. **Method:** Descriptive, cross-sectional, prospective, observational study. The information recorded in the maternal medical records and those of newborns treated during the second half of 2021 was reviewed. **Results:** A total of 283 patients were collected, with a prevalence of immediate cord clamping of 13.4%, early 24.7%, habitual 60.4%, and late 1.41%, and a percentage of adherence to the standard of 70.3%. A higher prevalence of mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia, anemia, transfusion, intraventricular hemorrhage, and mortality was documented in earlier clampings, and a higher prevalence of polycythemia in later clampings. **Conclusion:** Greater benefits were found with cord clamping greater than 60 seconds after birth.

**Keywords:** Umbilical cord. Cord clamping. Timing of cord clamping. Early cord clamping. Late cord clamping. Newborn.

#### \*Correspondencia:

Bladimir Marín-Montoya  
E-mail: [bladi2280@gmail.com](mailto:bladi2280@gmail.com)

Fecha de recepción: 12-01-2024  
Fecha de aceptación: 26-09-2024  
DOI: 10.24875/PER.24000001

Disponible en internet: 23-12-2024  
Perinatol Reprod Hum. 2024;38(3):67-75  
[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permaner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El tiempo de pinzamiento del cordón umbilical en la atención del recién nacido ha sido objetivo de múltiples estudios clínicos y revisiones sistemáticas<sup>1,2</sup>. Se ha determinado que un pinzamiento tardío, tanto en neonatos a término como en pretérmino vigorosos presenta mejores resultados de hematocrito, mayores reservas de hierro a los seis meses de vida y reducción de la mortalidad hospitalaria<sup>3,4</sup>, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a reducir la prevalencia de intubación para reanimación, ventilación mecánica, hemorragia intraventricular grave o enfermedad pulmonar crónica<sup>5</sup>.

En los recién nacidos pretérmino, demorar el pinzamiento del cordón proporciona mayor tiempo para la transición fisiológica de la vida intrauterina a la extrauterina, ya que permite el tiempo para la transfusión de la sangre de la placenta al recién nacido con un 30% de volumen de sangre adicional, protegiéndolo de la anemia sin aumentar el riesgo de complicaciones relacionadas con hiperviscosidad y policitemia<sup>6</sup>. A pesar de la evidencia de los beneficios clínicos del pinzamiento tardío, aún faltan estudios y no hay pruebas suficientes para demostrar cuál es la mejor duración de la demora en el pinzamiento del cordón y cada vez hay mayor aceptación por parte de los obstetras de realizarlo con un tiempo mínimo de 30 segundos<sup>7</sup>. Recientemente, el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) publicó una opinión del comité que apoyaba el pinzamiento tardío en bebés prematuros, en una revisión sistemática múltiple y metaanálisis donde se concluyó que dicho procedimiento mejoraba los resultados hemodinámicos y reducía la mortalidad hospitalaria<sup>8</sup>.

La recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye realizar un pinzamiento tardío del cordón por encima del primer minuto hasta los tres minutos<sup>9</sup>, a diferencia de la Academia Americana de Pediatría (AAP), que contempla al menos 30 a 60 segundos al igual que la ACOG (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos), NALS (Asociación Nacional de Profesionales de Apoyo Jurídico) y el Comité de Enlace Internacional sobre Reanimación (ILCOR)<sup>10,11</sup>.

En Latinoamérica se ha evaluado en distintas ocasiones la implementación de la recomendación vigente de pinzamiento tardío de cordón, con resultados diversos, variando desde 5 a 35 segundos en México<sup>12</sup> hasta un máximo de 8 minutos y 24 segundos en Uruguay<sup>13</sup>. En el contexto de la pandemia de COVID no existe un consenso claro, con estudios que recomiendan evitar

el pinzamiento tardío<sup>14-16</sup> y estudios que no encuentran diferencias significativas en el riesgo de contagio<sup>17-19</sup>. En Colombia, un estudio realizado en la ciudad de Manizales encontró que la prevalencia de pinzamiento habitual del cordón umbilical fue del 83.9% en recién nacidos a término<sup>20</sup>, sin modificación en casos de sospecha de infección por SARS-CoV-2, donde se establece que el pinzamiento de cordón debe mantenerse entre el minuto y los tres minutos<sup>21</sup>.

El objetivo del presente estudio fue caracterizar según el tiempo de pinzamiento de cordón umbilical a los recién nacidos hospitalizados en dos unidades neonatales correspondientes al Hospital de San José y Hospital Infantil Universitario de San José, en la ciudad de Bogotá, durante el segundo semestre del año 2021.

## Método

El presente es un estudio observacional descriptivo de corte transversal y tipo prospectivo. Se utilizó para la recolección de datos la información consignada en los registros de historias clínicas electrónicas maternas y de los recién nacidos atendidos durante el segundo semestre del año 2021. Se incluyeron los recién nacidos hospitalizados en las unidades de recién nacidos del Hospital de San José y el Hospital Infantil Universitario de San José de la ciudad de Bogotá. Se excluyeron aquellos recién nacidos con nacimiento extrahospitalario, reingresos, pacientes procedentes de alojamiento conjunto y aquellos con historias clínicas incompletas o con inconsistencias en su diligenciamiento. No se realizó un muestreo probabilístico debido a que se incluyó toda la población definida para el presente estudio. Se realizó un seguimiento quincenal de los pacientes incluidos en el estudio con el fin de evaluar el tiempo de duración de la hospitalización y la presencia de complicaciones a lo largo de esta. Finalmente, se elaboró una base de datos en Excel con cada una de las variables maternas y neonatales definidas por los investigadores y posteriormente se analizaron los datos con STATA v17. Para el análisis de las variables, el peso se expresó mediante promedio y desviación estándar, la edad gestacional y los días de hospitalización se expresaron con mediana y rango intercuartílico, y las variables de tipo cualitativo se expresaron con frecuencia absoluta y relativa. El tiempo de pinzamiento de cordón se agrupó en una variable categórica respetando los intervalos determinados en la norma técnica 0412 de 2000 y la resolución 3280 de 2018<sup>22</sup>, que contempla el Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia, definiendo como pinzamiento: a) inmediato el que se

produce entre el nacimiento y los 29 segundos posteriores al parto; b) temprano entre los segundos 30 y 59; c) habitual entre los segundos 60 y 89, y d) tardío para todo pinzamiento posterior a los 90 segundos desde el nacimiento<sup>23,24</sup>.

También se tuvo en cuenta la recomendación de la OMS, que incluye la definición de pinzamiento tardío del cordón cuando se realiza por encima del primer minuto hasta los tres minutos<sup>9</sup>, al igual que la recomendación dada por la AAP y la ACOG que contempla al menos 30 a 60 segundos<sup>10,11</sup>, con el fin de comparar pinzamiento temprano (menor a 60 segundos) vs. tardío (mayor o igual a 60 segundos) en relación con la edad gestacional, agrupándolos como prematuros menores de 35 semanas, prematuros de entre 35 y 36 semanas y recién nacidos de 37 semanas o más.

Para cada grupo se reportaron, junto con las variables de seguimiento, la frecuencia absoluta y relativa. El proyecto fue avalado por los comités de ética y de investigaciones de ambos hospitales.

## Resultados

Se recolectaron los datos de un total de 283 pacientes, 155 correspondientes a la Unidad de Cuidado Neonatal del Hospital de San José y 128 a la del Hospital Infantil Universitario de San José. Dentro de las características sociodemográficas se encontró que 137 pacientes (48.4%) fueron de sexo femenino y 146 (51.6%) de sexo masculino. El peso al nacer estuvo entre los 650 y 4,060 gramos, con una media de 2,213 gramos y una desviación estándar de 706,15 gramos. La edad gestacional calculada por Ballard al nacimiento osciló entre 26 y 40 semanas, con una mediana de edad gestacional de 35 semanas y un rango intercuartílico de 33 a 37 semanas. En cuanto al tipo de parto, el 76% correspondió a cesárea con indicaciones varias, mientras que el 24% fue producto de parto vaginal. La adaptación neonatal de los pacientes fue espontánea en el 63.3% de los casos, con un 33.9% que requirió de adaptación conducida y un 2.8% que requirió de adaptación inducida. De todos los pacientes, solo el 25.1% correspondió a recién nacidos no vigorosos (Tabla 1).

Una vez revisadas las características de los recién nacidos al momento del nacimiento, se corroboró el tiempo de pinzamiento de cordón umbilical para cada paciente, encontrándose una prevalencia de pinzamiento inmediato, precoz, habitual y tardío del 13.4, 24.5, 60.4 y 1.4%, respectivamente, con un porcentaje de cumplimiento de las indicaciones para cada tipo de pinzamiento del 70.3% (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características perinatales de los recién nacidos

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Femenino	137	48.4%
Masculino	146	51.6%
Tipo de parto		
Cesárea	215	76%
Vaginal	68	24%
Tipo de adaptación		
Conducida	96	33.9%
Espontánea	179	63.3%
Inducida	8	2.8%
Recién nacido no vigoroso		
No	212	74.9%
Sí	71	25.1%
Tiempo de pinzamiento de cordón		
Inmediato	38	13.4%
Temprano	70	24.7%
Habitual	171	60.4%
Tardío	4	1.41%
Cumplimiento de guía de práctica clínica		
Sí	199	70.3%
No	84	29.7%

Posterior al nacimiento, se realizó el seguimiento de la hospitalización y posibles complicaciones asociadas en cada paciente, encontrándose una prevalencia de dificultad respiratoria del 88%, con requerimiento de ventilación mecánica en hasta un 52.7% de los casos, con cumplimiento de criterios para displasia broncopulmonar en un 19.4%. Se presentó una prevalencia de anemia del 14.8%, con un 11.6% que requirió de soporte transfusional en al menos una ocasión. En cuanto a la presencia de hemorragia intraventricular se determinó que el 7.8% de los pacientes presentó algún grado de hemorragia. Entre otras condiciones que se reportaron, se encontró una prevalencia de ictericia del 27.9%, sepsis neonatal temprana o tardía del 26.5%, policitemia del 4.6% e hipoglucemia del 4.9% (Tablas 2 y 3). El tiempo de hospitalización de los pacientes osciló entre 1 y 210 días, con una mediana de hospitalización de 8 días y un rango intercuartílico de 5-19 días, y la mortalidad durante la hospitalización fue del 3.2%.

## Discusión

Dentro de la información recolectada encontramos prevalencias de pinzamiento inmediato, precoz y habitual del 13.4, 24.5 y 60.4%, teniendo en cuenta la

**Tabla 2.** Prevalencia de complicaciones para cada tipo de pinzamiento de cordón umbilical según recomendaciones implementadas por el Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia

Tipo de pinzamiento	Inmediato		Precoz		Habitual		Tardío		Total n (%)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Dificultad respiratoria	34	89.5	62	88.6	150	87.7	3	75	249 (87.9)
Requerimiento de ventilación mecánica	29	76.3	45	64.3	73	42.7	2	50	149 (52.6)
Displasia broncopulmonar	10	26.3	16	22.9	28	16.4	1	25	55 (19.4)
Ictericia	8	21.1	22	31.4	47	27.5	2	50	79 (27.9)
Sepsis neonatal temprana o tardía	15	39.5	21	30.0	39	22.8	0	0	75 (26.5)
Anemia	11	28.9	12	17.1	18	10.5	1	25	42 (14.8)
Requerimiento de transfusión	10	26.3	13	18.5	10	5.8	0	0	33 (11.6)
Policitemia	1	2.6	3	4.3	9	5.3	0	0	13 (4.59)
Hipoglucemia	3	7.9	4	5.7	7	4.1	0	0	14 (4.94)
Hemorragia intraventricular	6	15.8	11	15.7	5	2.9	0	0	22 (7.77)
Mortalidad	3	7.9	5	7.1	1	0.6	0	0	9 (3.18)
Ninguna de las anteriores	3	7.9	2	2.9	14	8.2	0	0	19 (6.71)

**Tabla 3.** Prevalencia de complicaciones para cada tipo de pinzamiento de cordón umbilical temprano vs. tardío según guías internacionales (AAP, NALS, ACOG, ILCOR, OMS)

Tipo de pinzamiento	Temprano		Tardío		Total n (%)
	n	%	n	%	
Dificultad respiratoria	96	38.5	153	61.4	249 (87.9)
Requerimiento de ventilación mecánica	74	49.6	75	50.3	149 (52.6)
Displasia broncopulmonar	26	47.2	29	52.7	55 (19.4)
Ictericia	30	37.9	49	62	79 (27.9)
Sepsis neonatal temprana o tardía	36	48	39	52	75 (26.5)
Anemia	23	54.7	19	45.2	42 (14.8)
Requerimiento de transfusión	23	69.6	10	30.3	33 (11.6)
Policitemia	4	30.7	9	69.2	13 (4.59)
Hipoglucemia	7	50	7	50	14 (4.94)
Hemorragia intraventricular	17	77.2	5	22.7	22 (7.77)
Mortalidad	8	88.8	1	11.1	9 (3.18)
Ninguna de las anteriores	5	26.3	14	73.6	19 (6.71)

AAP: Academia Americana de Pediatría; ACOG: Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos; ILCOR: Comité de Enlace Internacional sobre Reanimación; NALS: Asociación Nacional de Profesionales de Apoyo Jurídico; OMS: Organización Mundial de la Salud.

norma técnica 0412 de 2000 y la resolución 3280 de 2018<sup>22</sup>, que contempla el Ministerio de Salud y Protección Social en Colombia, lo cual es discordante con

las cifras reportadas por Campo et al. en Manizales<sup>20</sup>, quienes reportaron una prevalencia de pinzamiento de cordón inmediato, temprano y habitual del 14.6, 1.5 y

83.9%, respectivamente. Cuando tomamos como consideración la definición de pinzamiento del cordón de acuerdo con los consensos internacionales<sup>9-11</sup>, nuestra prevalencia de pinzamiento temprano fue del 38.1%, mientras que la del tardío fue del 61.8%; sin embargo, y teniendo en cuenta las condiciones perinatales de nuestras maternas, tales como preeclampsia, *abruptio* de placenta o recién nacido no vigoroso, que indican un pinzamiento más temprano, se encontró un porcentaje de adherencia a la normativa vigente aproximado del 70.3%. Al realizar la revisión de los casos de forma individual durante la recolección de los datos se encontró que las discordancias en cuanto a lo indicado por las guías de práctica clínica y lo consignado en la historia clínica del paciente se debía en su mayor parte a problemas para determinar el tiempo exacto transcurrido entre el nacimiento y el momento de realizar el pinzamiento, lo cual es consistente con lo reportado por Blouin et al.<sup>25</sup>, quienes encontraron que esta era una de las causas más frecuentes para llevar a cabo pinzamiento subóptimo, entre las que incluían además el desconocimiento por parte del personal de salud de los protocolos establecidos, y la percepción de la necesidad de atención neonatal inmediata. Para mejorar esto, sugerimos adoptar la estrategia descrita por Kluckow et al.<sup>6</sup>, donde el tiempo fisiológico para el pinzamiento de cordón se define como después de que la respiración espontánea se ha establecido, o después de que se ha logrado una adecuada insuflación pulmonar, en aquellos recién nacidos pretérmino o a término que lucen no vigorosos al momento del nacimiento.

En cuanto a la presencia de complicaciones asociadas al pinzamiento, siendo este un estudio de tipo descriptivo no nos es posible establecer relaciones de causalidad entre nuestras variables, sin embargo cabe resaltar que dentro de los resultados analizados se puede observar una prevalencia mayor de mortalidad, hemorragia intraventricular y anemia con requerimiento transfusional en los grupos de pinzamiento de cordón inmediato y temprano, lo cual es concordante con los resultados descritos por Kluckow et al.<sup>4</sup>, Fogarti et al.<sup>6</sup>, Raju et al.<sup>26</sup> y Tarnow-Mordi et al.<sup>7</sup>. Adicional y contrario a lo reportado en Rudolph et al.<sup>5,27</sup>, Hooper et al.<sup>28</sup>, Bhatt S et al.<sup>29</sup>, Polglase GR et al.<sup>30</sup>, se encontró también una mayor prevalencia de requerimiento de ventilación mecánica y displasia broncopulmonar en estos pacientes con respecto a los que recibieron pinzamiento habitual y tardío, estos últimos a su vez presentaron mayor incidencia prevalencia de policitemia, sin mayores diferencias en la prevalencia de ictericia en ninguno de los grupos. Paradójicamente se observó

también un incremento de la frecuencia relativa de requerimiento de ventilación mecánica, displasia broncopulmonar y anemia en los pinzamientos tardíos (más de 90 segundos después del pinzamiento), sin embargo, siendo este grupo comparativamente mucho más pequeño que los otros, se consideró una diferencia no estadísticamente significativa (Fig. 1).

Es importante mencionar que la indicación de pinzamiento inmediato y temprano se aplica para niños presuntamente poliglobúlicos, pero también para aquellos con pobre esfuerzo respiratorio al momento del nacimiento, que coincide con aquellos pacientes de edad gestacional más baja e inmadurez pulmonar, quienes, por sus riesgos inherentes a la prematuridad, presentan un mayor riesgo de hemorragia intraventricular, anemia con requerimiento transfusional y mortalidad con respecto a otros recién nacidos, lo cual también podría asociarse a la mayor prevalencia de estas complicaciones para estos tipos de pinzamiento<sup>31</sup>.

Cuando se hizo la evaluación de complicaciones asociadas al pinzamiento del cordón temprano vs. tardío, según las recomendaciones de la literatura internacional<sup>9-11</sup>, se observó que los pacientes con pinzamiento tardío del cordón umbilical presentaron menor prevalencia de anemia, necesidad de transfusión, hemorragia intraventricular y mortalidad que quienes tuvieron pinzamiento temprano, resultados muy similares a los reportados por Nudelman et al.<sup>32</sup>, Amal et al.<sup>33</sup> y Seidler et al.<sup>34</sup> (Tabla 3). Y cuando se comparó con las edades gestacionales se observaron mejores beneficios con el pinzamiento tardío en relación con dificultad respiratoria, requerimiento de ventilación invasiva, displasia broncopulmonar, ictericia, sepsis, hemorragia intraventricular y requerimiento de transfusiones, en los recién nacidos prematuros menores de 35 semanas, resultados que concuerdan con lo reportado por Padilla et al.<sup>35</sup>, Tarnow-Mordi W et al.<sup>36</sup>, Katheria A et al.<sup>37</sup>, Katheria AC et al.<sup>38</sup> y Nevill E et al.<sup>39</sup> (Figs. 2-4).

Debido a lo anterior sería de utilidad un posible estudio analítico a futuro que tuviera en cuenta dichas variables de confusión, para poder establecer de forma clara una posible relación de causalidad y así mismo generar intervenciones que pudieran disminuir estos desenlaces. Sin embargo, parte fundamental de la importancia de este estudio es destacar que, teniendo en cuenta el riesgo aumentado en pacientes prematuros de presentar las complicaciones ya mencionadas, retrasar en la medida de lo posible el tiempo de pinzamiento en estos pacientes, sobre todo en aquellos que inicialmente nacen con un adecuado esfuerzo respiratorio y sin otras condiciones que puedan indicar pinzamiento

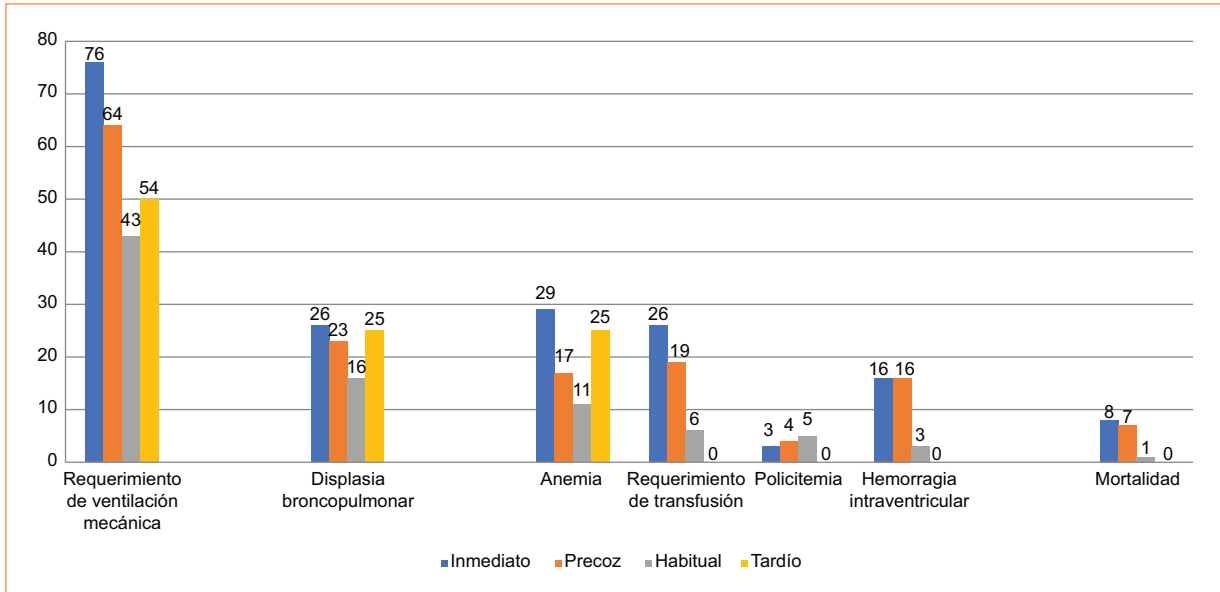


Figura 1. Principales desenlaces para cada tipo de pinzamiento de cordón umbilical.

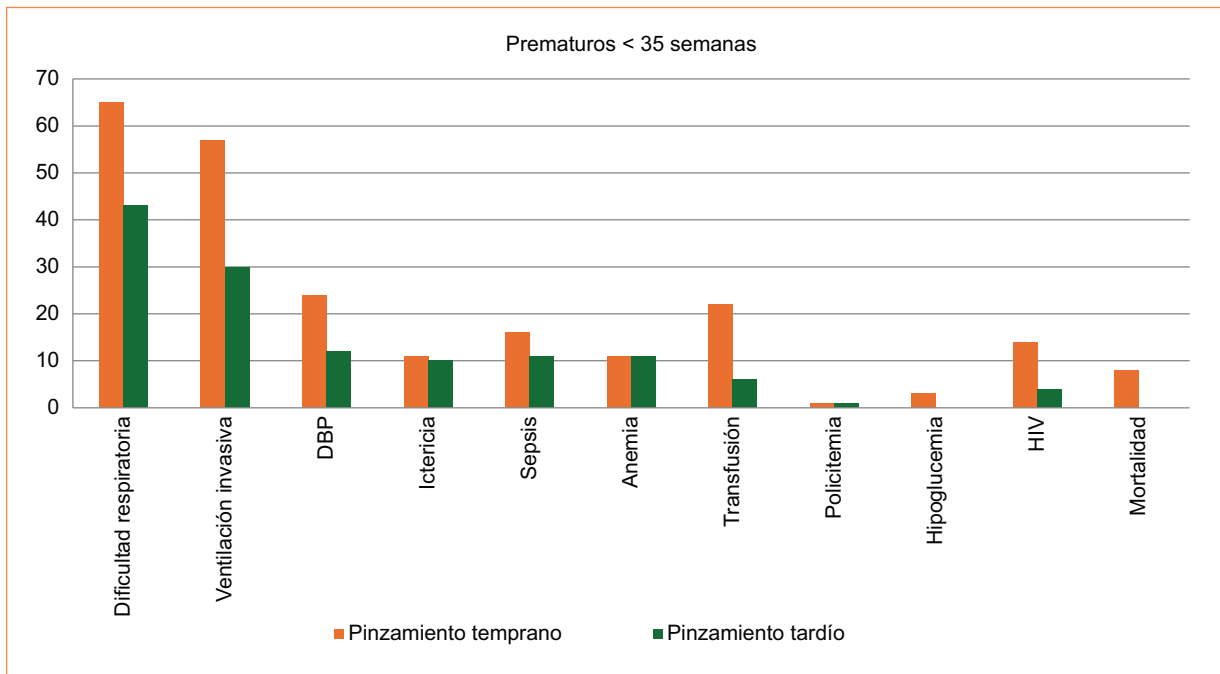
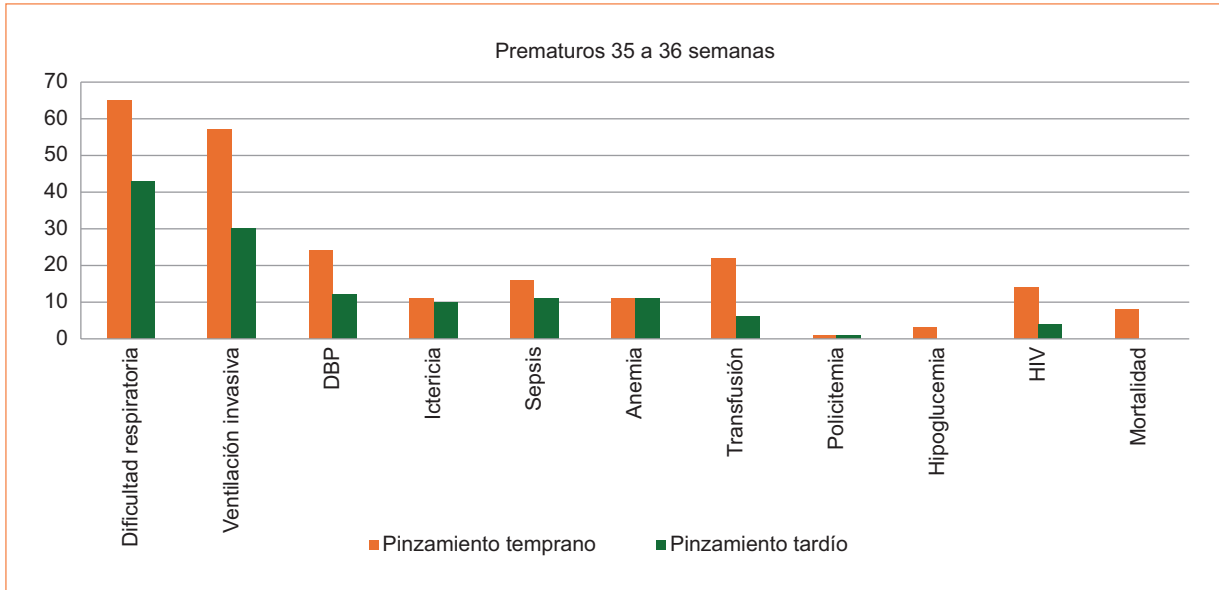


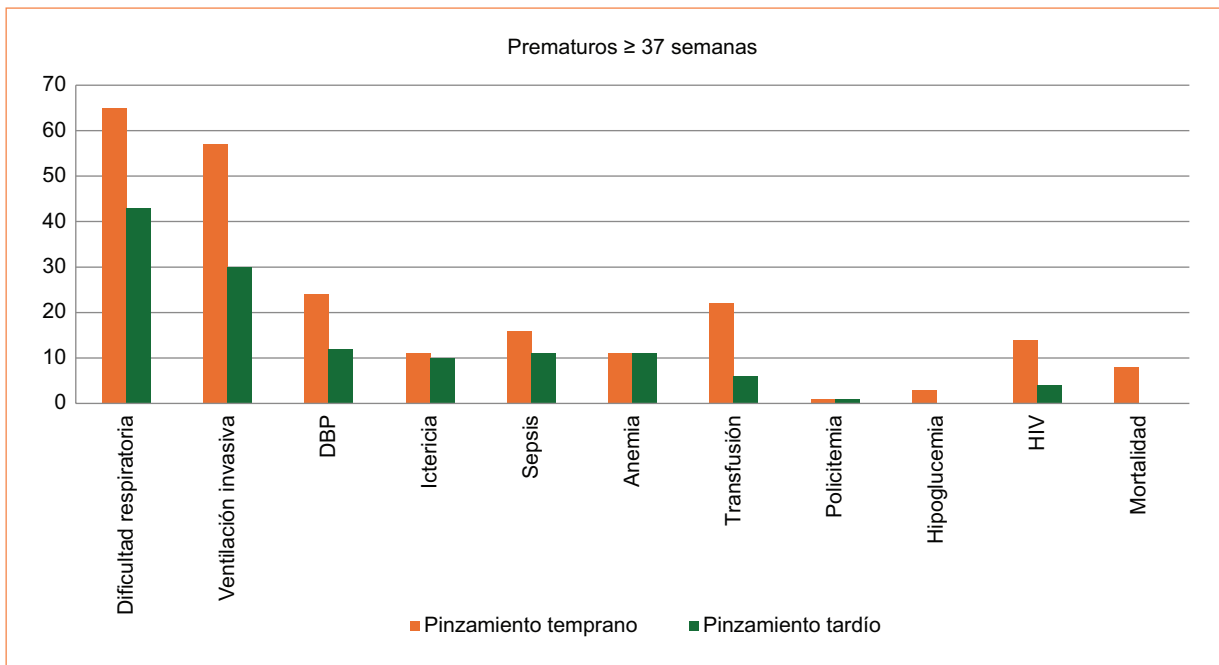
Figura 2. Principales desenlaces para cada tipo de pinzamiento de cordón umbilical en prematuros menores de 35 semanas. DBP: displasia broncopulmonar; HIV: hemorragia intraventricular.

temprano, podría disminuir los factores asociados a la aparición de estas, y con ello disminuir la morbimortalidad de los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidado neonatal. Para esto, y teniendo en cuenta

lo reportado verbalmente por el personal a cargo de la adaptación neonatal, destacamos la importancia del conocimiento claro de la normativa vigente por parte de los servicios de ginecoobstetricia y pediatría, así



**Figura 3.** Principales desenlaces para cada tipo de pinzamiento de cordón umbilical en prematuros entre 35 y 36 semanas. DBP: displasia broncopulmonar; HIV: hemorragia intraventricular.



**Figura 4.** Principales desenlaces para cada tipo de pinzamiento de cordón umbilical en prematuros mayores e iguales a 37 semanas. DBP: displasia broncopulmonar; HIV: hemorragia intraventricular.

como una buena comunicación dentro del equipo encargado de la atención del parto, con el fin de disminuir la prevalencia de pinzamiento temprano cuando este no tenga una indicación clara. Blouin et al.<sup>25</sup> implementaron talleres de capacitación dentro de sus

instalaciones para el personal involucrado dentro de la atención de parto, con lo cual consiguieron optimizar el tiempo de pinzamiento de cordón, una intervención similar en nuestro contexto podría tener también buenos resultados.



En cuanto a las limitaciones técnicas del estudio, debemos recordar que, si bien estamos ante un estudio prospectivo donde se tuvo la oportunidad de facilitar instrumentos de medición antes de iniciar la recolección de los datos para minimizar la posibilidad de sesgos, los datos se obtuvieron de la historia clínica de los pacientes, sin participación directa de los investigadores durante el proceso de atención de parto ni otra verificación externa de los datos allí consignados; en nuestro estudio se excluyeron aquellas historias con datos incompletos o discordantes para disminuir los posibles errores. Como recomendación, sugerimos que para nuevos estudios que involucren el tiempo de pinzamiento de cordón umbilical sea posible tener un grupo de observadores externos, donde al menos uno de ellos pueda estar presente dentro de las salas de partos con un instrumento de medición confiable para realizar una consignación exacta del tiempo transcurrido, y posteriormente confrontar posibles discordancias entre esta y la historia clínica de nacimiento del paciente, tal como fue implementado en el trabajo de Blouin et al.<sup>25</sup>.

## Conclusiones

Nuestro estudio encontró grandes beneficios en los pacientes con pinzamiento de cordón mayor a 60 segundos posterior al nacimiento. Se recomienda llevar a cabo intervenciones que favorezcan pinzamientos más tardíos, para disminuir la morbimortalidad de los pacientes en las unidades de cuidado neonatal.

## Agradecimientos

A la doctora María Lorcy Monsalve, asesora metodológica, al personal de enfermería y pediatras a cargo de las salas de atención de parto y adaptación neonatal, cuyo apoyo fue esencial al momento de realizar la recolección de los datos del estudio.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** La presente investigación se realizó de acuerdo con los principios establecidos en el informe Belmont y se rigió por las normas nacionales consignadas en la resolución 8430 de octubre 4 de 1993 y es clasificada como «sin riesgo». Por lo anterior no se requirió de consentimiento informado.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Downey CL, Bewley S. Historical perspectives on umbilical cord clamping and neonatal transition. *J R Soc Med.* 2012;105(8):325-9.
- Raju TN. Timing of umbilical cord clamping after birth for optimizing placental transfusion. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(2):180-7.
- Weiner GM, Zaichkin J, Kattwinkel J. *Textbook of neonatal resuscitation.* 8<sup>th</sup> ed. United States: American Academy of Pediatrics; 2020.
- Kluckow M, Hooper SB. Using physiology to guide time to cord clamping. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(4):225-31.
- Rudolph AM. Fetal and neonatal pulmonary circulation. *Annu Rev Physiol.* 1979;41:383-95.
- Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler A, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs. early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):1-18.
- Tarnow-Mordi WO, Duley L, Field D, Marlow N, Morris J, Newnham J, et al. Timing of cord clamping in very preterm infants: more evidence is needed. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):118-23.
- Argyridis S. Delayed cord clamping. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2017;27(11):352-53.
- World Health Organization. *Guideline: delayed umbilical cord clamping for improved maternal and infant health and nutrition outcomes.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014.
- Delayed umbilical cord clamping after birth: ACOG committee opinion, number 814. *Obstet Gynecol.* 2020;136:e100-e106.
- AAP. Delayed umbilical cord clamping after birth. *Pediatrics.* 2017; 139:e20170957.
- Rangel-Calvillo MN. Monitoreo sobre el tiempo de pinzado y corte de cordón umbilical: Vigilancia de nuevas estrategias para la atención del parto. *Perinatol Reprod Hum.* 2014;28(3):134-38.
- Sinavszki M, Sosa N, Silvera F, Díaz Rossello JL. Clampeo tardío de cordón umbilical: saturación de oxígeno en recién nacidos. *Arch Pediatr Urug.* 2011;82(3):141-46.
- Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):521-31.
- Chua M, Lee J, Sulaiman S, Tan HK. From the frontline of COVID-19 - how prepared are we as obstetricians? A commentary. *BJOG.* 2020;127(7):786-8.
- Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(2):130-6.
- Devane D, Kellie F, Finucane E, Beecher C, Hanrahan V, Papageorghiu AT, et al. COVID-19 Review of national clinical practice guidelines for key questions relating to the care of pregnant women and their babies [Internet]. *Cochrane Pregnancy and Childbirth*; 2020. Disponible en: [https://healthynewbornnetwork.org/hnn-content/uploads/covid\\_pcg\\_powerpoint\\_results\\_final\\_0.pdf](https://healthynewbornnetwork.org/hnn-content/uploads/covid_pcg_powerpoint_results_final_0.pdf)

18. Manejo do ciclo gravídico-puerperal e lactação - Covid-19. Nota Técnica nº 03. São Paulo: Secretaria de Estado da Saúde; 2020.
19. Liang H, Acharya G. Novel coronavirus disease (COVID-19) in pregnancy: what clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(4):439-42.
20. Campo K, Gutiérrez J, Montoya P, Morales R, Naranjo S, Patiño L, et al. Evaluación del cumplimiento de las recomendaciones de la resolución 0412/00 en recién nacidos atendidos en un centro de atención primaria en la ciudad de Manizales (Colombia), 2011-2012, estudio de corte transversal. *Revista Med.* 2014;22(2):49-57.
21. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos provisionales para la atención en salud de las gestantes, recién nacidos y para la lactancia materna, en el contexto de la pandemia de COVID-19 en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.
22. Resolución 3280 de 2018, por la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos de la Ruta Integral de Atención para la Promoción y Mantenimiento de la Salud y la Ruta Integral de Atención en Salud para la Población Materno Perinatal y se establecen las directrices para su operación. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social, Diario Oficial CLIV N. 50674, 2 de agosto de 2018.
23. Resolución 0412 de 2000, Por la cual se establecen las actividades, procedimientos e intervenciones de demanda inducida y obligatorio cumplimiento y se adoptan las normas técnicas y guías de atención para el desarrollo de las acciones de protección específica y detección temprana y la atención de enfermedades de interés en salud pública. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social, Diario Oficial No. 44.005, 25 de febrero de 2000.
24. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento del embarazo, parto o puerperio: para uso de profesionales de salud. 2013 - Guías No. 11-15. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias; 2013.
25. Blouin B, Penny ME, Casapia M, Aguilar E, Silva H, Joseph SA, et al. Effect of a two-component intervention to change hospital practice from early to delayed umbilical cord clamping in the Peruvian Amazon. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;29(5):322-8.
26. Katheria AC, Lakshminrusimha S, Rabe H, McAdams R, Mercer JS. Placental transfusion: a review. *J Perinatol.* 2017;37(2):105-11.
27. Rudolph AM. Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res.* 1985;57(6):811-21.
28. Hooper SB, Kluckow M. Cardiorespiratory effects of delayed cord clamping. En: Ser I, Kluckow M, Polin RA, editores. *Hemodynamics and cardiology.* Philadelphia: Elsevier; 2019. pp. 67-82.
29. Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, Crossley KJ, Gill AW, Kluckow M, et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol.* 2013;591(8):2113-26.
30. Polglase GR, Miller SL, Barton SK, Kluckow M, Gill AW, Hooper SB, et al. Respiratory support for premature neonates in the delivery room: effects on cardiovascular function and the development of brain injury. *Pediatr Res.* 2014;75(6):682-8.
31. Oddie S, Rhodes P; Very Preterm Birth Qualitative Collaborative Group. Barriers to deferred cord clamping in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(5):F391-4.
32. Nudelman MJR, Belogolovsky E, Jegatheesan P, Govindaswami B, Song D. Effect of delayed cord clamping on umbilical blood gas values in term newborns: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2020;135: 576-82.
33. Zaman AY, Fadlalmola HA, Mohammed AA, Abedelwahed HH, Mohammed KE, Swamy DV, et al. Comparing the safety and effectiveness of various umbilical cord milking techniques and delayed cord clamping in full-term and preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Afr J Reprod Health.* 2023;27(11):99-125.
34. Seidler A, Aberoumand M, Hunter K, Barba A, Libesman S, Williams JG, et al. Deferred cord clamping, cord milking, and immediate cord clamping at preterm birth: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet.* 2023;402(10418):2209-22.
35. Padilla-Sánchez C, Baixauli-Alacreu S, Cañada-Martínez AJ, Solaz-García A, Alemany-Anchel MJ, Vento M. Delayed vs. immediate cord clamping changes oxygen saturation and heart rate patterns in the first minutes after birth. *J Pediatr.* 2020;227:149-56.
36. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, et al. Delayed versus immediate cord clamping in preterm infants. *N Engl J Med.* 2017;377(25):2445-55.
37. Katheria A, Reister F, Essers J, Mendl M, Hummler H, Subramaniam A, et al. Association of umbilical cord milking vs. delayed umbilical cord clamping with death or severe intraventricular hemorrhage among preterm infants. *JAMA.* 2019;322(19):1877-86.
38. Katheria AC, Szychowski JM, Essers J, Mendl MR, Dempsey EM, Schmölzer GM, et al. Early cardiac and cerebral hemodynamics with umbilical cord milking compared with delayed cord clamping in infants born preterm. *J Pediatr.* 2020;223:51-6.
39. Nevill E, Mildenhall LFJ, Meyer MP. Effect of breathing support in very preterm infants not breathing during deferred cord clamping: a randomized controlled trial (The ABC Study). *J Pediatr.* 2023;253:94-100.

# Neonatólogos jefes argentinos frente a las autopsias virtuales

Eduardo A. Duro 

Escuela Superior de Ciencias de la Salud, Universidad de Morón, Morón, Provincia de Buenos Aires, República Argentina

## Resumen

**Antecedentes:** Las autopsias virtuales (AV) podrían reemplazar las autopsias clínicas, en desaparición. Los padres dan consentimiento para efectuar estos procedimientos, pero son los médicos quienes lo solicitan. Falta investigación sobre la caída en la tasa de autopsias y la no implementación de AV. **Objetivo:** Explorar las subjetividades de médicos líderes de unidades de neonatología en condiciones de solicitar el consentimiento para una AV. **Método:** Se utilizó un enfoque de entrevista de profundidad descriptiva cualitativa. Participaron por invitación médicos jefes de servicio que describieron sus posicionamientos frente a la práctica y al proceso de consentimiento luego de recibir información escrita sobre el tema. **Resultados:** Las barreras que se identifican se extienden desde posturas negativas individuales, escepticismo y desconfianza sobre los beneficios que una AV puede proporcionar. **Conclusión:** El desarrollo de AV en perinatología es prometedor, pero para los profesionales neonatólogos entrevistados las dificultades son muchas y variadas, desde la cultura y las subjetividades profesionales de los involucrados, a los obstáculos logísticos y operativos con falta de incentivos económico-financieros.

**Palabras clave:** Autopsia. Mínimamente invasiva. Autopsia virtual. Virtopsia. Lactante. Recién nacido.

## Argentine head neonatologists in front of virtual autopsies

### Abstract

**Background:** Virtual autopsies (VA) could replace the disappearing clinical autopsies. Parents give consent to perform these procedures but are physicians who request it. There is a lack of research on the decline in the autopsy rate and the non-implementation of VA. **Objective:** To explore the subjectivities of leading physicians of neonatal units in a position to request consent for VA. **Method:** A qualitative descriptive in-depth interview approach was used. Head physicians participated by invitation and described their positions regarding the practice and the consent process after receiving written information on the subject. **Results:** The barriers identified range from individual negative stances, skepticism and mistrust regarding the benefits that VA can provide. **Conclusion:** The development of AV in perinatology is promising, but for the interviewed neonatology professionals the difficulties are many and varied, from the culture and professional subjectivities of those involved, to the logistical and operational obstacles with a lack of economic-financial incentives.

**Keywords:** Autopsy. Minimally invasive. Virtual autopsy. Virtopsy. Infant. Newborn.

### Correspondencia:

Eduardo A. Duro  
E-mail: eduro@unimoron.edu.ar

Fecha de recepción: 29-03-2024  
Fecha de aceptación: 26-09-2024  
DOI: 10.24875/PER.24000008

Disponible en internet: 23-12-2024  
Perinatol Reprod Hum. 2024;38(3):76-80  
www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los importantes y continuos avances de la clínica y la práctica aún mantienen una discrepancia diagnóstica *ante mortem* y *post mortem*<sup>1</sup>. El método de referencia diagnóstico son los estudios necrópsicos, necesarios para la educación médica y el aseguramiento de la calidad asistencial<sup>2-4</sup>, que además de fundamentar las causas de la muerte y aclarar otras condiciones presentes, establecen si existen discrepancias entre los hallazgos de la autopsia y el diagnóstico clínico, discrepancias que fueron clasificadas por Lee Goldman en general<sup>5</sup> y adaptadas a la perinatología por Praveen Kumar<sup>6</sup>.

En la República Argentina y para una población infantil hospitalaria, la discordancia entre el diagnóstico clínico y una autopsia fue de un 68% y al 13% de las familias se les sugirió consulta de asesoramiento genético y reproductivo<sup>7</sup>.

Por medio de la Estrategia Mundial para la Salud de la Mujer, Niños y Adolescentes (2016-2030) y del Plan de Acción de Salud Neonatal, la Organización Mundial de la Salud (OMS) pretende incidir en la mortalidad prevenible, en el marco de los esfuerzos por mejorar la salud de la madre y del recién nacido. Las cifras pueden estar subestimadas, con alta discordancia, y sus causas ocultas en diagnósticos poco precisos, imposibilitando distinguir aquellas prevenibles de las que son irreversibles.

A pesar de la valiosa información que pueden proporcionar los exámenes *post mortem*, las tasas globales de autopsia clínica (no forense) han disminuido significativamente en las últimas décadas. Esta tendencia es reflejo de diferentes conceptos, teorías, creencias y suposiciones teóricas; desde la exactitud de las técnicas modernas de diagnóstico a la obsolescencia de las autopsias clínicas, en un contexto de contención de costos económicos, preocupaciones de los hospitales sobre posibles acciones legales derivadas de la detección de discrepancias diagnósticas, culturales respecto al trato con las personas fallecidas, actitudes negativas de los servicios (incluidos los de anatomía patológica) y los largos tiempos de espera para los informes finales.

Para mejorar la calidad del diagnóstico y recuperar las posibilidades que desde el Renacimiento nos ofreció la autopsia clásica, la literatura indexada propone combinar herramientas de invasión mínima e imágenes diagnósticas *post mortem*, para el asesoramiento de las familias, evaluación diagnóstica objetiva y avanzar en el conocimiento médico perinatal. Se denominan autopsias virtuales (AV), que utilizan simultáneamente una tomografía computarizada, resonancia magnética

nuclear e imágenes por ultrasonidos *post mortem* asociados en su análisis a los datos de la historia clínica para elaborar sus informes. Parece un objetivo realista llevarlas adelante, pero para que puedan realizarse se requiere de una serie de iniciativas, comenzando por que los profesionales que atienden recién nacidos las soliciten. Este estudio tuvo como objetivo explorar las subjetividades de quienes pueden solicitar el consentimiento para una posterior AV.

## Método

Este estudio construido según los estándares para el reporte de investigación cualitativa (*Standards for Reporting Qualitative Research, SRQR*)<sup>8</sup> se llevó a cabo como parte de una investigación más amplia sobre las prácticas de AV. Elegimos un diseño de «baja inferencia» para este estudio cualitativo descriptivo basado en entrevistas<sup>9</sup> centrados en producir un resumen exhaustivo de los hechos en los términos cotidianos de esos mismos acontecimientos, una combinación ecléctica pero razonable de muestreo y técnicas de recopilación, análisis y representación de los fenómenos con el objetivo de explorar las opiniones, creencias, experiencias y saberes de los médicos con responsabilidad de solicitar consentimiento para una AV y que firman certificados de defunción en una unidad neonatal.

Se recogió información por medio de entrevistas semiestructuradas y se hizo el análisis a partir del método de comparación constante para emerger en teoría fundamentada. Las entrevistas se relacionaron con la experiencia de los profesionales entrevistados. El equipo de investigación constituido por neonatólogos expertos actuó en la región norte del conurbano de Buenos Aires, seleccionando centros asistenciales con alto número de partos y con servicios de neonatología que realizan asistencia respiratoria, cirugía neonatal y atienden neonatos extremadamente pequeños según las guías para la práctica del Ministerio de Salud. Profesionales médicos neonatólogos con responsabilidades de conducción eran elegibles para participar en el estudio. El entrevistador, también neonatólogo, varón, exjefe de un servicio de neonatología, investigador categorizado del sistema científico tecnológico argentino y en funciones de docente investigador, tuvo contacto con todos los médicos jefes de servicio líderes seleccionados. Este reclutamiento fue intencional. Dos de los médicos invitados a participar declinaron hacerlo. No se explicaron los motivos. El reclutamiento continuó hasta que se alcanzó la saturación dentro de la muestra confiable para la investigación

**Tabla 1.** Temas principales, subtemas y citas textuales de los jefes de neonatología con responsabilidades de conducción y liderazgo para adoptar autopsias virtuales en su lugar de trabajo

Temas	Subtemas	Citas*
1) Disgusto por la invasividad	Oportunidad	«Es una invasión a la privacidad familiar. No, gracias.» E7 «No hay sangre ni heridas, pero aunque se presenta como “no invasiva”, es una alteración en el proceso del duelo...» E2
	Utilidad	«¿Es realmente necesario?» E7 «No sé cuánto puede aportar a lo que ya sabemos.» E1
2) Aspectos prácticos del procedimiento	Ausencia de protocolos específicos	«¿Hay un protocolo específico establecido?» E3 «¿Está legislado?» E7 E6
	Falta de entrenamiento del personal	«¿Quién va a realizar los estudios?» E5 «¿Es lo mismo que informar estudios de pacientes vivos?» E7
	Consentimiento informado	«Ante la pérdida de un hijo, ¿cuándo pedir autorización? ¿Se hace en simultáneo con la información del deceso?» E4 «¿Hay un formulario estándar?» E7 E5
	Creencias religiosas	«Muchos de nuestros pacientes tienen obligaciones religiosas sobre cómo tratar el cuerpo de un niño fallecido.» E6
3) Financiamiento	Costo	«No sé realmente cuál es el costo institucional de todo el procedimiento. Incluso si el costo recayera en terceros pagadores, no sé...» E3
	Gasto	«Sin reconocimiento genuino de los financiadores, aquellos pagos que haga el hospital no redundará en beneficios (de calidad de atención).» E1
4) Prácticas defensivas	Temor de una demanda	«Esto solo va en dirección a una demanda legal.» E5 «¿Para qué meternos en este lío que puede originar un juicio de mala praxis?» E6
	Pérdida de prestigio	«La familia puede pensar que no sabemos lo que estábamos haciendo...» E7 «Los padres pueden dejar de confiar en nosotros.» E1 «Pueden sentir que los profesionales actuantes en el cuidado no sabían lo que hacían.» E6
5) Cultura hospitalaria	Jerárquica	«¿Quién dará la indicación de efectuar una autopsia virtual?» «Los directivos no pueden conocer el devenir de los servicios.» E3
	Horizontal	«¿Cómo se puede implementar la devolución e informe a la familia en un régimen de horario parcial?» E7 «¿Cómo repercutirá en otros servicios involucrados?» E5 «Es un problema para las unidades de cuidados intensivos, no del hospital.» E4
	De grupo	«Esto generará confrontación entre camilleros, técnicos y profesionales de imágenes.» «Ni a los patólogos les gusta trabajar con muertos.» E2
6) Arquitectura hospitalaria	De circulación interna	«Es difícil trasladar pacientes fallecidos, aunque su tamaño sea reducido.» E4 «Los hospitales tienen obstáculos para la circulación horizontal y vertical.» E5
	De los servicios de imágenes	Los equipos se usan constantemente ¿Cuándo podrían profesionales y técnicos estudiar fallecidos? «Los diseños arquitectónicos dan prioridad a pacientes ambulatorios, obviamente no es el caso...» E7

\*E1 a E7: entrevistados.

cuantitativa, donde el objetivo de la investigación es comprender las percepciones y experiencias comunes al entrevistar profesionales con características similares<sup>10</sup>.

Consideraciones éticas: se obtuvo el consentimiento de los participantes por escrito antes de iniciar las entrevistas individuales con anticipación de por lo menos una semana. Se respetó el anonimato y la

confidencialidad de las instituciones y de los participantes entrevistados. Todos los participantes habían conocido al entrevistador como médico antes de la entrevista y demostraron comprensión de los propósitos de la entrevista.

Recopilación de datos: se realizaron siete entrevistas individuales entre febrero y julio de 2023. Todas las entrevistas fueron grabadas y posteriormente transcritas. A todos los profesionales se les dio la opción de recibir su transcripción para comentarios y/o corrección, pero todos rechazaron la opción. Las entrevistas presenciales duraron en promedio 25 minutos. La guía temática se fue perfeccionando a medida que avanzaban las entrevistas, que no se repitieron.

Se codificaron las transcripciones para desarrollar temas, analizados por el autor en forma separada, generando ideas preliminares de la literatura. Se destacaron y agruparon temáticamente pasajes clave de las entrevistas. Esta etapa iterativa ayudó a garantizar que el análisis permaneciera basado en los datos y fue una estrategia deliberada dados los roles profesionales de los participantes.

## Resultados

Se identificaron seis temas principales y 15 subtemas que describen las barreras para la adopción de AV según los médicos con responsabilidades internas de conducción y liderazgo hospitalario, así como deberes externos administrativos y legales de informar causas de muerte a los organismos estatales. Estos fueron: disgusto por la invasividad, dificultades prácticas para los procedimientos, problemas de financiamiento, actitudes defensivas, cultura institucional hospitalaria y diseño arquitectónico (Tabla 1).

## Discusión

Las dificultades y barreras que los médicos con responsabilidad de conducción identifican se extienden desde posturas individuales hasta la cultura hospitalaria. Se muestran escépticos y desconfiados sobre las ventajas que una AV puede proporcionar. Se refieren a la rigidez de la organización hospitalaria, que debería cambiar para incorporar estas prácticas sobre los fallecidos, así como a la potencial resistencia al aumento concomitante de tareas de todo el personal, desde lo alto de la estructura administrativa y asistencial hasta la base de camilleros y empleados auxiliares; al interés de profesionales y técnicos a dedicar más tiempo al trato con niños y familias que a la producción de conocimiento;

a la aversión a pedir el consentimiento de la familia para realizar una AV sin mayores incentivos.

Aun en Cuba, donde el sistema de salud es único y las autopsias clínicas obligatorias para todos los fallecidos en los hospitales estatales, los patólogos, incluidos los de las fuerzas armadas, verifican y publican una disminución marcada de la cantidad de autopsias realizadas. Reconocen que la disminución de los procedimientos *post mortem* se originan en el personal de la salud que solicita excepciones<sup>11</sup>, y para ello es requerimiento esencial que quien solicite una AV esté convencido de sus beneficios. Una situación igual se publica en el Reino Unido, donde se plantea que la disminución en los índices de autopsias es el producto de la negativa médica asistencial a solicitar la práctica<sup>12</sup>.

El tema del financiamiento ocupó un lugar singular dentro del discurso de los jefes, preocupados por los costos de las prácticas de AV no reconocidas por seguros de salud, en coincidencia con las directrices de 2019 de Medicare y Medicaid de los EE.UU. que eliminaron el requisito de autopsias por «obsoletos o excesivamente gravosos» y que «impiden una atención de calidad al paciente»<sup>13</sup>.

## Conclusiones

Las prácticas en la atención perinatal surgen de la relación entre las representaciones sociales de creencias, saberes, ideas y conocimientos, en un momento histórico determinado y en un contexto sociocultural dado cargado de subjetividad que impregna la vida cotidiana de las instituciones de salud. El desarrollo de AV en perinatología es prometedor, tanto para mejorar los diagnósticos como para corregir errores en búsqueda de la calidad asistencial e información sobre causas de muerte de mortinatos y neonatos; con la posibilidad de incrementar sus certezas mediante el estudio de punciones dirigidas, incluso con la incorporación a la práctica de la automatización y la inteligencia artificial. Para los profesionales neonatólogos con responsabilidades de conducción de equipos asistenciales entrevistados, las dificultades para llevarlas adelante en los hospitales son muchas y variadas, desde la cultura intrahospitalaria y las subjetividades profesionales a los obstáculos e imprecisiones logísticas y operativas.

Un tema que se destaca es la falta de incentivos económico-financieros, ya que en nuestro país, la técnica no aparece listada en nomencladores gubernamentales ni en estudios de costos y reembolsos de las aseguradoras privadas y de la seguridad social.

## Nota aclaratoria

Este trabajo es parte de las investigaciones en curso del Proyecto 80020210100043UM, titulado *Autopsias virtuales en Perinatología. Una nueva práctica clínica post mortem en el contexto nacional*.

## Financiamiento

Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad de Morón (SeCyT-UM).

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** El autor declara que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** El autor declara que ha seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** El autor ha obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento



informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** El autor declara que no ha utilizado algún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. O'Connor AE, Parry JT, Richardson DB, Jain S, Herdson PB. A comparison of the antemortem clinical diagnosis and autopsy findings for patients who die in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2002;9(9):957-9.
2. Anderson RE. The autopsy as an instrument of quality assessment. Classification of premortem and postmortem diagnostic discrepancies. *Arch Pathol Lab Med.* 1984;108(6):490-3.
3. Scottolini AG, Weinstein SR. The autopsy in clinical quality control. *JAMA.* 1983;250(9):1192-4.
4. Charlton R. Autopsy and medical education: a review. *J R Soc Med.* 1994;87(4):232-6.
5. Goldman L, Sayson R, Robbins S, Cohn LH, Bettmann M, Weisberg M. The value of the autopsy in three medical eras. *N Engl J Med.* 1983;308:1000-5.
6. Kumar P, Angst DB, Taxy J, Mangurten HH. Neonatal autopsies: a 10-year experience. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:38-42.
7. Cohen M, Drut R. La autopsia en pediatría. Diagnóstico de situación en un hospital de pediatría de referencia. *Arch Argent de Pediatr.* 2003; 101(3):166-70.
8. O'Brien BC, Harris IB, Beckman TJ, Reed DA, Cook DA. Standards for reporting qualitative research: a synthesis of recommendations. *Acad Med.* 2014;89(9):1245-51.
9. Sandelowski M. Whatever happened to qualitative description? *Res Nurs Health.* 2000;23(4):334-40.
10. Guest G, Bunce A, Johnson L. How many interviews are enough? An experiment with data saturation and variability. *Field Methods.* 2006; 18(1):59-82.
11. Hurtado de Mendoza Amat J. Autopsia en Cuba en el siglo XXI. *Rev Cub Med Mil.* 2007;36(1).
12. Burton JL, Underwood JCE. Necropsy practice after the "organ retention scandal": requests, performance, and tissue retention. *J Clin Pathol.* 2003;56:537-41.
13. Rueckert J. Elimination of the Autopsy Requirement by CMS. *N Engl J Med.* 2020;382(7):683-4.

## Diagnóstico y tratamiento de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico: consenso de expertos

Mónica Olavarría-Guadarrama<sup>1</sup>, Patricia Aguayo-González<sup>2</sup>, Víctor A. Batiza-Reséndiz<sup>3</sup>, José L. Castro-López<sup>4</sup>, Luis O. de la O-Pérez<sup>5,6</sup>, José L. Elizarrarás-Cendejas<sup>7</sup>, Claudia M. Flores-Robles<sup>8</sup> , Imelda Hernández-Marín<sup>9</sup>, Ma. Cristina Lanuza-López<sup>10</sup>, Martha R. Luna-Rojas<sup>11</sup>, Jorge Michel-Vergara<sup>12</sup>, Jorge Rodríguez-Purata<sup>13</sup>, Armando Roque-Sánchez<sup>1</sup>, Carlos Salazar-López-Ortiz<sup>4</sup>, Rubén Tlapanco-Vargas<sup>14</sup>, Carlos L.T. Valdez-Zúñiga<sup>15</sup> y Enrique Reyes-Muñoz<sup>16\*</sup> 

<sup>1</sup>Centro de Fertilidad de México Dr. Alberto Kably Ambe, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México; <sup>2</sup>Coordinación de Infertilidad, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México; <sup>3</sup>Departamento de Reproducción, Centro para el Estudio de la Concepción Humana, Fertility Center Monterrey, Monterrey, N.L.; <sup>4</sup>Hisparep Clínica de Reproducción Asistida, Hospital Español, Ciudad de México; <sup>5</sup>Departamento de Biología de la Reproducción, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 23, IMSS, Monterrey, N.L.; <sup>6</sup>Clínica de Reproducción Asistida, Centro de Fertilidad GESTAR, Monterrey, N.L.; <sup>7</sup>Clínica para el Estudio de la Reproducción Humana CERH, Irapuato, Gto.; <sup>8</sup>Coordinación de Tamiz Neonatal Integral, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México; <sup>9</sup>The Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research, Ciudad de México; <sup>10</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Torre de Especialidades I, Hospital Ángeles, León, Gto.; <sup>11</sup>Clínica de Reproducción Asistida, Reproductive Medicine Associates-México, Ciudad de México; <sup>12</sup>Clínica de Reproducción Asistida, Centro para el Estudio de la Reproducción y Fertilidad CERFERTIL, Guadalajara, Jal.; <sup>13</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC, Ciudad de México; <sup>14</sup>Coordinación de Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México; <sup>15</sup>Clínica para el Estudio de la Reproducción Humana CERH LAGUNA, Torreón, Coah.; <sup>16</sup>Coordinación de Endocrinología Ginecológica y Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México. México

### Resumen

El grupo de expertos del presente consenso se formó en respuesta a la creciente necesidad de un enfoque integral para abordar el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y su asociación con la resistencia a la insulina (RI). El objetivo principal fue ofrecer una guía efectiva y práctica sobre diagnóstico y tratamiento del SOP y la RI por medio de la revisión de la literatura científica y la discusión de experiencias clínicas. Se realizó una reunión de dos días en diciembre de 2021 y dos días en diciembre de 2023, durante las cuales cada experto presentó evidencias y sus perspectivas sobre la información recopilada, se realizó la discusión y consenso mediante un cuestionario de evaluación, posteriormente referenciado y admitido como evidencia. Se recomienda usar los criterios de Rotterdam 2023 para el diagnóstico de SOP. Para el diagnóstico de RI en población mexicana se debe utilizar el índice HOMA-IR o el índice triglicéridos/glucosa. Como primera línea de tratamiento se recomiendan cambios en el estilo de vida y utilizar sensibilizadores a la insulina como mioinositol o metformina. El diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de la RI en mujeres con SOP podría disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a corto y largo plazo.

**Palabras clave:** Síndrome de ovario poliquístico. Resistencia a la insulina. Reproducción. Mioinositol. Metformina. HOMA-IR.

#### \*Correspondencia:

Enrique Reyes-Muñoz  
E-mail: dr.enriquereyes@gmail.com

Fecha de recepción: 23-09-2024  
Fecha de aceptación: 01-10-2024  
DOI: 10.24875/PER.24000019

Disponible en internet: 23-12-2024  
Perinatol Reprod Hum. 2024;38(3):81-91  
www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



## Diagnosis and treatment of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: expert consensus

### Abstract

The expert consensus group was formed in response to the growing need for a comprehensive approach to addressing polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with insulin resistance (IR). The main objective is to offer effective and practical guidance on the diagnosis and treatment of PCOS and IR through a review of the scientific literature and a discussion of clinical experiences. A two-day meeting was held in December 2021 and two days in December 2023, during which each expert presented their perspectives on the collected information. The information was subjected to discussion and consensus through an evaluation questionnaire, which was subsequently referenced and admitted as evidence. Using the Rotterdam 2023 criteria is recommended for diagnosing PCOS. Regarding the diagnosis of IR in the Mexican population, the HOMA-IR index or the triglycerides/glucose index is recommended. Comprehensive treatment, including lifestyle changes and insulin sensitizers, such as myoinositol and metformin, are recommended as first-line treatment. Timely diagnosis and appropriate treatment of IR in patients with PCOS could decrease the risk of associated complications in the short and long time.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance. Reproduction. Myoinositol. Metformin. HOMA-IR.

### Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) constituye una alteración endocrinológica compleja cuyo diagnóstico presenta desafíos significativos<sup>1</sup>, con una prevalencia global del 6-20%<sup>1-4</sup>.

A pesar de la existencia de diversos criterios para su diagnóstico, los más ampliamente aceptados son los de Rotterdam, actualizados en el año 2023 que se muestran en la [tabla 1](#)<sup>5</sup>. Sin embargo, es crucial destacar que estos criterios no abordan la resistencia a la insulina (RI), una condición presente en el 50 al 80% de las mujeres con SOP<sup>4-7</sup>.

En la actualización realizada en 2023, se recomienda seguir el algoritmo para el diagnóstico que se muestra en la [figura 1](#)<sup>5</sup>.

El SOP representa un problema significativo de salud pública con implicaciones reproductivas, metabólicas y psicológicas<sup>8</sup>. Se asocia con comorbilidades como obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y subfertilidad<sup>8</sup>. En México se estima que el 80% de las mujeres con obesidad y SOP presenta RI<sup>9</sup>.

La RI se define como una respuesta inapropiada a la insulina en los tejidos metabólicamente activos, generando un catabolismo anormal de glucosa y lípidos, así como a una reducción en la cantidad circulante de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por su siglas en inglés), favoreciendo la liberación de andrógenos libres<sup>10</sup>. La evidencia científica actual sugiere que los pacientes con RI tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas degenerativas con el tiempo, subrayando la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportunos<sup>5,10</sup>.

En este contexto, se consideró pertinente realizar una reunión de expertos para revisar los criterios diagnósticos del SOP y la RI, con el objetivo de proporcionar un respaldo científico actualizado sobre el SOP, analizar la viabilidad de los diversos métodos diagnósticos de la RI en nuestro país, determinar el manejo integral de pacientes con SOP que presentan RI y abordar la prevención de las consecuencias metabólicas y cardiovasculares asociadas a la RI.

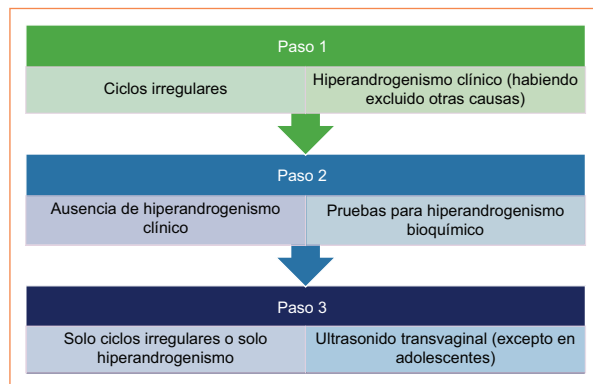
El objetivo principal fue ofrecer una guía efectiva y práctica sobre cómo manejar el SOP y la RI para profesionales como ginecólogos, obstetras, endocrinólogos, biólogos de la reproducción, nutriólogos y médicos generales. Como resultado, se elaboró un consenso actualizado sobre el SOP y la RI.

### Método

El grupo de consenso se formó en respuesta a la creciente necesidad de un enfoque integral para abordar el SOP y su asociación con la RI que tiene un impacto en la salud pública. Con la visión de desarrollar estrategias de diagnóstico y tratamiento actualizadas, el grupo de expertos incluyó a especialistas mexicanos en ginecología, obstetricia y biología de la reproducción. Cada miembro aporta una perspectiva y experiencia en áreas específicas relacionadas con el SOP y la RI, permitiendo un enfoque multidisciplinario. Desde la creación del grupo de expertos se han realizado reuniones regulares para revisar los criterios de diagnóstico existentes, analizar las últimas investigaciones y compartir casos clínicos.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico de acuerdo con la guía basada en evidencia 2023

Dos o más de los siguientes criterios	
Oligo-ovulación o anovulación	
Progesterona sérica < 4 ng/dl o ciclos menstruales irregulares definidos como:	
1 a 3 años posmenarca: < 21 días o > 45 días	
3 años después de la menarquia < 21 o > 35 días o < 8 ciclos por año	
1 año después de la menarquia > 90 días para cualquier ciclo	
Amenorrea primaria a los 15 años o > 3 años después de la telarquia	
Evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo	
Clínico	
Hirsutismo: Ferriman Gallwey modificada > 6	
Bioquímico: se debe utilizar testosterona total y libre medida por espectrofotometría de masas, si no se cuenta con estas técnicas de laboratorio se puede estimar mediante el índice de andrógenos libres	
Morfología del ovario poliquístico por ultrasonido	
Más de 20 folículos de 2-9 mm en al menos un ovario	
El abordaje transvaginal es el más preciso para el diagnóstico	
En la ecografía transabdominal se debe utilizar el volumen ovárico mayor de 10 ml en al menos un ovario	
Exclusión de otras causas de exceso de andrógenos: hipotiroidismo, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, síndrome de Cushing y tumores adrenales	

**Figura 1.** Flujograma diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (adaptada de referencia 5).

### Estrategia de búsqueda

Dos revisores, un experto en información y un investigador independiente, realizaron una búsqueda de la literatura en las principales bases de datos, incluyendo PubMed, ScienceDirect, Embase, Google Scholar e IMBIOMED. Los términos de búsqueda MESH utilizados incluyeron: “síndrome de ovario poliquístico”, “PCOS”, “resistencia a la insulina”, “SOP”, “edad reproductiva” y

“calidad ovocitaria”, de 1990 a 2023. Además, se analizaron las referencias de los estudios reconocidos para identificar estudios adicionales, resolviendo cualquier discrepancia en la extracción de datos mediante consenso mutuo. Se realizó una reunión de dos días en diciembre del 2021 y dos días en diciembre del 2023, durante la cual cada experto presentó sus perspectivas sobre la información recopilada. Esta información fue sometida a discusión y consenso mediante un cuestionario de evaluación, posteriormente referenciado y admitido como evidencia. Los expertos fueron seleccionados en función de sus contribuciones científicas en el área.

### Criterios de inclusión

Los estudios fueron clasificados según los criterios de Oxford<sup>11</sup>, se incluyeron los estudios que cumplieron con los siguientes criterios: a) estudios transversales, de casos y controles o de cohortes que incluyeron mujeres con SOP de 15 a 55 años y controles emparejados por edad de cualquier etnia; b) estudios donde el diagnóstico de SOP fueron los criterios de Rotterdam, Institutos Nacionales de Salud (NIH) y/o Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES); c) estudios originales, y d) publicaciones en texto completo escritas en inglés o español.

### Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios que contenían información duplicada, así como las cartas, resúmenes y actas de congresos, que no estuvieran publicados en su totalidad en revistas revisadas por pares o que tuvieran acceso limitado.

### Extracción de datos

Se diseñó un formulario de extracción de datos para recopilar la información básica del estudio, incluyendo nombre del primer autor, año de publicación, país, diseño del estudio, tamaño y descripción de la población del estudio y grupo de edad.

### Parte 1. Definición y diagnóstico de resistencia a la insulina

La RI se define como un trastorno caracterizado por una menor actividad de la insulina a nivel celular, manifestándose en diferentes vías metabólicas, especialmente en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos

y proteínas<sup>12-14</sup>. Es importante destacar que la RI no debe considerarse una enfermedad en sí misma, sino más bien como un factor de riesgo cardiometabólico<sup>12</sup>. Este fenómeno se vincula a obesidad abdominal, acantosis *nigricans*, hiperglucemia e hipertrigliceridemia<sup>12</sup>.

Existen métodos diagnósticos directos e indirectos para evaluar la RI<sup>13</sup>. Aunque el *clamp* hiperglucémico-euglucémico se considera el método de referencia según las guías de la Asociación Americana de Diabetes, su uso principal es para fines de investigación<sup>13,14</sup>. Por otro lado, para aplicaciones clínicas habituales se recomiendan el modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina [HOMA-IR, por sus siglas en inglés] y el índice triglicéridos y glucosa (TgyGlu)<sup>15,16</sup>, así como otros que no han sido validados para la población mexicana: el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI), el índice de Matsuda y el índice de sensibilidad a la insulina (ISI)<sup>17,18</sup>. Las pruebas de tolerancia a la glucosa e insulina con carga de 75 g no han sido validados para el diagnóstico de RI en nuestra población<sup>19</sup>.

No obstante la prevalencia en aumento de la RI en el mundo, hasta el momento no se han desarrollado guías que establezcan que alguna prueba subrogada es superior en especificidad y sensibilidad sobre las otras. Por lo tanto, es necesario combinar la información del examen físico con pruebas de laboratorio adecuadamente seleccionadas para la población<sup>20</sup>. En México contamos con dos métodos validados para nuestra población:

- El índice de HOMA-IR se basa en las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno, con puntos de corte específicos por sexo, etnia y edad. Presenta una buena correlación con el *clamp* ( $r: 0.88$ )<sup>12-15</sup> y se ha establecido un punto de corte para la población mexicana ( $\text{HOMA-IR} > 2.5 = \text{RI}$ )<sup>14,21</sup>. La precisión diagnóstica del HOMA-IR se ha probado en varios estudios, sin embargo su confiabilidad disminuye en presencia de alteraciones en las células beta<sup>15,16,22</sup>. Se calcula con la siguiente fórmula:  

$$\text{HOMA-IR} = \text{glucosa sérica en ayuno (mg/dl)} \times \text{insulina en ayuno (mUI/L)} / 405$$
 (Tabla 2)<sup>15</sup>.
- El TgyGlu se fundamenta en la asociación entre hipertrigliceridemia y RI, interfiriendo con el metabolismo muscular de la glucosa y disminuyendo la sensibilidad a la insulina<sup>16,22-24</sup>. Utilizando las concentraciones de triglicéridos y glucosa en ayuno<sup>16,22</sup>, presenta un punto de corte para la población mexicana ( $> 8.6$ ), con sensibilidad del 85.7% y especificidad del 32.5%. La correlación con el *clamp* es buena ( $r: 0.68$ ) y la precisión diagnóstica se ha probado en varios estudios<sup>16,23,24</sup>. Se calcula con la siguiente fórmula:

**Tabla 2.** Métodos de mayor utilidad para el diagnóstico de resistencia a la insulina en la práctica diaria

HOMA-IR	TgyGlu
HOMA-IR=glucosa sérica en ayuno (mg/dl) x insulina en ayuno (mUI/L)/405 Punto de corte para definir resistencia a la insulina en población mexicana: > 2.5	TgyGlu=Logaritmo natural (TG [mg/dl] x glucosa [mg/dl])/2 Punto de corte para definir resistencia a la insulina en población mexicana: > 8.6 No requiere determinación de insulina

HOMA-IR: modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina; TgyGlu: índice triglicéridos y glucosa.

Adaptada de Andrade et al., 2016<sup>13</sup>, Reyes-Muñoz et al., 2017<sup>14</sup>, Sharma et al., 2020<sup>15</sup>, Park et al., 2021<sup>21</sup>, Almeda-Valdés et al., 2018<sup>22</sup>, Unger et al., 2014<sup>23</sup> y Tahapary et al., 2022<sup>24</sup>.

$\text{TgyGlu} = \text{Ln}(\text{triglicéridos [mg/dl]} \times \text{glucosa [mg/dl]}) / 2$   
 donde Ln es logaritmo natural. Ambas opciones son de utilidad diagnóstica de RI y se detallan en la tabla 2.

La guía basada en la evidencia del 2023<sup>5</sup> reconoce a la RI como una característica clave del SOP, sin embargo las evaluaciones de RI disponibles habitualmente son inexactas, por lo que no recomienda la medición clínica como parte del diagnóstico, pero sí debe evaluarse para el tratamiento de mujeres con SOP.

La RI se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), por su asociación con comorbilidades como diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, obesidad y síndrome metabólico, por lo que se exhorta que como parte de la valoración se incluya una curva de tolerancia a la glucosa oral y perfil del lípidos<sup>5,25-27</sup>.

## Parte 2. Resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico

Un estudio en México reveló una prevalencia variable de RI en mujeres con SOP, dependiente del índice de masa corporal (IMC): 19.3% en aquellas con peso normal, 56.2% en mujeres con sobrepeso y 78.2% en aquellas con obesidad<sup>9</sup>. Aproximadamente la mitad de las pacientes diagnosticadas con SOP experimentan algún grado de alteración en la RI, generando hiperinsulinemia compensatoria, un componente significativo de la fisiopatología del SOP<sup>25-28</sup>.

La hiperinsulinemia aumenta la producción ovárica de andrógenos, ocasionando defectos en la maduración folicular y anovulación<sup>28,29</sup>. Esto se relaciona con el incremento de la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropina, que se traduce en aumento de la secreción de hormona luteinizante (LH) sin modificar las concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH)<sup>29</sup>.

Estos cambios afectan el desarrollo folicular, aumentando el catabolismo del ovocito y contribuyendo a la morfología poliquística del ovario. Además, la RI afecta a tejidos sensibles a la insulina como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo, generando desequilibrio metabólicos. En el tejido adiposo aumentan las citocinas proinflamatorias y a nivel hepático disminuye la producción de SHBG, aumentando las concentraciones de testosterona libre<sup>29</sup>.

Factores epigenéticos, ambientales, estilo de vida, dieta alta en carbohidratos y grasas saturadas se relacionan con la exacerbación de las manifestaciones clínicas de la RI. En particular, el sobrepeso u obesidad complican el manejo del SOP, especialmente durante la pubertad<sup>29,30</sup>, situación relevante en la población mexicana, en la cual la prevalencia de sobrepeso y obesidad supera el 70%, especialmente en mujeres en edad reproductiva<sup>31</sup>.

Es fundamental tener en cuenta que la RI conlleva como consecuencia principal la aparición de diabetes *mellitus* tipo 2<sup>28</sup>. Los estudios coinciden en que la RI antecede al desarrollo de la diabetes tipo 2 en un periodo que oscila entre 10 y 15 años, a menos que se implementen intervenciones preventivas<sup>17</sup>.

Punto clave: en pacientes diagnosticadas con SOP, la evaluación temprana de los criterios clínicos y/o bioquímicos para la RI es esencial. Este enfoque facilita un abordaje terapéutico oportuno y adecuado, considerando la complejidad de las interacciones metabólicas involucradas en el SOP y RI.

### **Resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico en adolescentes**

En la adolescencia se producen cambios fisiológicos en el organismo que incluyen un incremento en los niveles de la hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina 1 y leptina, así como cambios en la composición corporal e incremento de la adiposidad<sup>32,33</sup>. Estos cambios dan lugar a un aumento transitorio en los niveles de insulina, denominado «resistencia fisiológica a la insulina de la pubertad»; es por esto que un punto de corte de HOMA > 2.5 para definir RI no es aplicable durante la adolescencia<sup>34</sup>.

El incremento de insulina asociado a la pubertad influye en la reducción de los niveles de SHBG, aumento de las concentraciones de andrógenos libres, así como en la estimulación de la esteroidogénesis adrenal y ovárica, con el subsecuente incremento fisiológico de la producción de andrógenos observado en la adolescencia y que se traduce clínicamente en la presencia de acné o hirsutismo leve<sup>32</sup>.

En mujeres con sobrepeso, obesidad, RI y/u otros factores de riesgo para desarrollar SOP, el incremento de insulina asociado a la pubertad puede precipitar la aparición de las manifestaciones clínicas del SOP, como lo son en las adolescentes (hirsutismo persistente y progresivo, acné grave o comedoniano, amenorrea o irregularidades menstruales), que deberán distinguirse de los cambios fisiológicos propios de la adolescencia, lo cual hace más complejo el diagnóstico en esta etapa de la vida<sup>29-30</sup>.

Para el diagnóstico de SOP durante la adolescencia se requiere la presencia de oligomenorrea o irregularidades menstruales más hiperandrogenismo clínico o bioquímico<sup>5</sup>. El uso de ultrasonido en los primeros ocho años posmenarca se desaconseja como criterio diagnóstico, debido a la alta prevalencia de morfología ovárica poliquística en adolescentes sanas<sup>5,29</sup>. Aquellas mujeres que solo reúnen un criterio diagnóstico (oligomenorrea o hiperandrogenismo) y en las que se han descartado diagnósticos diferenciales pueden considerarse como «en riesgo» de SOP, iniciar tratamiento de acuerdo con sus síntomas y riesgo metabólico, y reevaluar a una edad posmenarca mayor<sup>5</sup>.

El tratamiento en estas adolescentes consistirá en un plan de alimentación saludable, 60 minutos de actividad física vigorosa diaria, búsqueda de comorbilidades como alteraciones en el metabolismo de la glucosa, dislipidemia, ansiedad o depresión entre otros; y en el caso de aquellas con sobrepeso, obesidad o alteraciones en el metabolismo de glucosa, considerar el uso de sensibilizadores a la insulina como metformina (MET) y/o mioinositol (MI)<sup>5,33,34</sup>.

Punto clave: el diagnóstico de SOP en adolescentes requiere la presencia de oligomenorrea o irregularidades menstruales más hiperandrogenismo clínico o bioquímico. El uso de ultrasonido pélvico en los primeros ocho años posmenarca se desaconseja como criterio diagnóstico.

### **Parte 3. Tratamiento de la resistencia a la insulina en síndrome de ovario poliquístico**

Los objetivos del tratamiento con SOP implican implementar cambios en el estilo de vida para alcanzar el peso ideal o al menos perder entre el 5 y 10% del peso inicial, corregir trastornos sistémicos, como aquellos trastornos hormonales que repercuten en la regularidad del ciclo, prevenir complicaciones metabólicas y cardiovasculares, abordar el hiperandrogenismo, trastornos psicológicos y mejorar la calidad de vida<sup>5,35-38</sup>.

## Modificaciones en el estilo de vida

Las modificaciones en el estilo de vida representan el tratamiento de primera línea para todas las pacientes con SOP<sup>5,35,36,39,40</sup>. La modificación de la dieta, la práctica de ejercicio físico regular y cambios en el comportamiento han demostrado mejorías significativas en los parámetros endocrinos y metabólicos, incluyendo la reducción en las concentraciones de testosterona circulantes, disminución de las concentraciones de insulina y glucosa en ayuno, del inhibidor del activador del plasminógeno 1, la presión arterial diastólica y mejoría en la RI<sup>35</sup>.

Las modificaciones en el estilo de vida que se recomiendan en SOP son<sup>5-35,36,39,40</sup>:

- Nutrición saludable, sostenible y aceptada por la paciente. Sin restricciones nutricionales ni nutrición desequilibrada.
  - No restringir más allá de 700 kcal del requerimiento basal de las necesidades calóricas individuales<sup>5</sup>.
  - Apoyo de personal especializado en nutrición.
- Ejercicio moderado de 150-300 minutos a la semana o 75-150 de actividad vigorosa por semana.
  - Ejercicio en adolescentes: realizar al menos 60 minutos de actividad física moderada a vigorosa al día.
- Cambios de comportamiento como la reducción de los factores estresantes psicosociales, la identificación y corrección de conductas alimentarias erróneas, así como el desarrollo de estrategias de afrontamiento como alternativas para el estrés, la depresión y la baja autoestima.

La prescripción de anticonceptivos orales combinados, antiandrógenos, sensibilizadores a la insulina y otros como la vitamina D son parte del tratamiento farmacológico<sup>5,35</sup>.

## Sensibilizadores a la insulina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

Los sensibilizadores a la insulina ganan relevancia al incidir en la etiología del SOP, reduciendo la RI, normalizando el metabolismo de la glucosa y disminuyendo las concentraciones de andrógenos, mejorando la tasa de ovulación<sup>5,41-48</sup>. Entre los sensibilizadores a la insulina más utilizados para tratar el SOP se encuentran la MET, las tiazolidinedionas, los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inositoles<sup>41-48</sup>. De estas opciones terapéuticas la MET y el MI son las más comúnmente utilizadas.

## METFORMINA

La MET actúa a nivel hepático y en los tejidos periféricos, ejerciendo efectos sobre la esteroidogénesis ovárica. Su acción abarca la reducción de marcadores de riesgo aterogénico mediante la influencia directa en el metabolismo hepático de los ácidos grasos libres o, de manera indirecta, al disminuir la hiperinsulinemia<sup>41-44</sup>. Específicamente, el mecanismo de acción de la MET en la RI consiste en:

- La MET mejora la eliminación de glucosa, la respuesta aguda de la insulina y la disminución de la producción hepática de glucosa debido a la inhibición del transporte de electrones del complejo respiratorio mitocondrial I y la reducción de glucosa hepática dependiente de glucagón mediante la disminución de la producción de AMPc<sup>43,44</sup>.
- Estudios *in vitro* más recientes agregan que el mecanismo de acción también está mediado por los cambios en la expresión y activación de los mediadores de la vía de señalización de la insulina a través de la proteína cinasa activada por adenosina 5'-monofosfato y mediadores de la translocación del transportador de glucosa GLUT-4<sup>44</sup>.
- Se han demostrado los beneficios metabólicos del uso de MET, sobre todo en pacientes con IMC elevado. Sin embargo, no se cuenta con suficiente evidencia para la mejoría de resultados clínicos en ciclos menstruales regulares, adolescentes e infertilidad<sup>41,42</sup>.
- A pesar de su amplio uso, los eventos adversos gastrointestinales son frecuentes y a menudo motivo de abandono<sup>41-46</sup>.

Las dosis sugeridas son 1,500 a 1,700 mg/día, dosis máxima de 2,500 mg en adultos y 2,000 mg en adolescentes<sup>47,48</sup>. Se recomienda inicio con dosis bajas, con incrementos graduales de 500 mg cada 1-2 semanas de acuerdo con la tolerancia hasta alcanzar las metas terapéuticas. Las formulaciones de acción prolongada pueden utilizarse para disminuir los efectos adversos y mejorar la adherencia<sup>5</sup>.

Su uso es seguro a largo plazo, sin embargo se ha asociado con disminución de los niveles de vitamina B12 en situaciones de riesgo: diabetes, posterior a cirugía bariátrica, anemia perniciosa y dieta vegana<sup>48</sup>.

## COMBINACIONES

Algunas poblaciones con mayor riesgo metabólico como aquellas con un IMC > 30, factores de riesgo para diabetes, intolerancia a la glucosa o grupos con

alto riesgo étnico, se verán beneficiadas de su uso en conjunto con anticonceptivos orales combinados<sup>5</sup>.

Su prescripción en conjunto con MI ha demostrado una respuesta terapéutica eficaz que permite reducir las dosis de MET, con efecto positivo en la ciclicidad menstrual<sup>49</sup>. En un ensayo clínico aleatorizado se demostró que la combinación tenía superioridad con respecto a la monoterapia con MET en cuanto ciclicidad menstrual y calidad de vida<sup>50</sup>.

## **MIOSINOL**

Actualmente existe evidencia sobre el papel de los inositoles en el tratamiento de la RI asociada al SOP<sup>51-55</sup>. El MI activa las vías de señalización de la insulina, facilitando la unión insulina-proteína G para crear un receptor acoplado. Esto actúa como segundo mensajero, permitiendo la activación de la glucógeno sintasa, tanto directa como indirectamente a través de la fosfatidilinositol 3-cinasa<sup>53</sup>. Asimismo, el MI controla el metabolismo oxidativo de la glucosa oxidativo de la glucosa al activar la enzima piruvato deshidrogenasa en la mitocondria<sup>53</sup>.

En las mujeres sin deseo reproductivo, la suplementación con MI ha demostrado beneficios, incluyendo el aumento de la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, mejoría en la función ovárica, disminución de las medidas antropométricas, así como disminución de la testosterona total y libre, triglicéridos, colesterol total y una ligera reducción en la tensión arterial<sup>55</sup>. Estos efectos mejoran las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo<sup>51-55</sup>.

La disminución del contenido intracelular de MI se vincula con la RI y el desequilibrio de inositoles empeora con el aumento de la RI<sup>53-55</sup>. Los inositoles han demostrado ser eficaces en el tratamiento de SOP con RI, mejorando la función ovulatoria, la calidad ovocitaria y la ciclicidad menstrual<sup>54,55</sup>. Varios estudios respaldan que en pacientes con SOP y RI, el uso de MI, d-chiro-inositol (DCI) o la combinación de ambos (40:1) puede mejorar la RI, los niveles séricos de andrógenos y el hiperandrogenismo, así como la antropometría de las usuarias<sup>54</sup>.

La suplementación con MI mejora la captación de glucosa y optimiza la vía de señalización de la FSH, mientras que su isómero DCI controla la síntesis de glucógeno y andrógenos mediada por insulina<sup>56</sup>. El MI desempeña un papel crucial en el ovocito, como lo indica su alta presencia en el líquido folicular (99%)<sup>56</sup>.

El panel de expertos recomienda la suplementación con MI en pacientes con SOP y RI para reducir el

HOMA-IR, disminuir las concentraciones de triglicéridos y aumentar el colesterol vinculado a las lipoproteínas de alta densidad, reducir las concentraciones de andrógenos e incrementar la SHBG circulante sin los efectos adversos asociados a otros sensibilizadores a la insulina.

La dosis segura y efectiva de MI se ha establecido a lo largo de diversos estudios clínicos<sup>54-57</sup>. Existen dos presentaciones farmacéuticas respaldadas por sólida evidencia, que establecen la dosis de 2 g de MI en polvo y 600 mg de MI en cápsula de gelatina blanda administradas cada 12 horas, media hora antes de los alimentos. La bioequivalencia de ambas presentaciones y su biodisponibilidad se ha demostrado en estudios de farmacocinética, con mayor biodisponibilidad de MI con la forma farmacéutica de cápsula de gelatina blanda de 600 mg<sup>58</sup>. Esto permite disminuir significativamente la dosis de la presentación en polvo sin comprometer los resultados terapéuticos<sup>58</sup>.

La cápsula de gelatina blanda ofrece ventajas adicionales, como mejorar la capacidad para deglutir el fármaco, enmascarar olores y sabores desagradables, y protege el compuesto encapsulado contra el oxígeno y la luz. Este método de administración es ideal para vehículos no acuosos farmacéuticamente aceptables, mejorando la absorción de manera más rápida y uniforme<sup>58-60</sup>. Un estudio realizado en población mexicana reportó que 600 mg de MI en cápsula de gelatina blanda es efectiva en mujeres con SOP, presentando mejoría en los parámetros metabólicos y hormonales después de 12 semanas de tratamiento<sup>59</sup>.

Punto clave: se recomienda la suplementación de MI para el tratamiento de la RI, no obstante, las guías internacionales no recomiendan una dosis, las revisiones sistemáticas actuales sugieren 4 g al día en polvo o 1,200 mg en cápsulas en gelatina blanda dividido en dos dosis al día en mujeres adultas o adolescentes con SOP.

## **Efectos del MI más alfa-lactoalbúmina**

El MI no siempre resulta eficaz en el manejo del SOP, especialmente en condiciones de anovulación. Esta falta de eficacia se relaciona con las respuestas individuales a la misma terapia y algunos autores sugieren que la resistencia a la ovulación podría ser atribuible a una absorción insuficiente de MI en este grupo de pacientes<sup>60</sup>.

La absorción intestinal del MI se ve afectada por varios factores, como la disbiosis, obesidad, diabetes *mellitus*, hiperandrogenismo, enfermedades intestinales y una dieta alta en carbohidratos, entre otros<sup>58</sup>. La

alfa-lactoalbúmina ( $\alpha$ -LA), una proteína del suero de la leche compuesta por 123 aminoácidos, es un excelente transportador de iones (Ca, Fe) y vitamina D<sup>58</sup>. Esta proteína exhibe actividades enzimáticas, aumenta la absorción de los nutrientes, estimula el crecimiento celular y modula el sistema inmunitario: en presencia de  $\alpha$ -LA se incrementa la absorción intestinal de MI al disminuir la resistencia eléctrica transepitelial, abriendo las uniones estrechas celulares y facilitando el transporte pasivo de MI<sup>58</sup>.

Un estudio realizado en mujeres italianas y mexicanas demostró que la combinación de MI y  $\alpha$ -LA aumentó la absorción intestinal de MI, reduciendo la inflamación crónica asociada con el SOP<sup>59</sup>. Esta combinación condujo a mejoras significativas en los parámetros metabólicos, disminuyendo la glucosa y el índice HOMA-IR después de tres y seis meses del tratamiento, con efectos que perduraron al finalizar este<sup>59</sup>. En cuanto a los parámetros hormonales, la LH y la FSH mostraron concentraciones normales, mientras que la testosterona total, la testosterona libre y la androstenediona experimentaron reducciones significativas. Las concentraciones de progesterona lútea aumentaron de forma significativa a los tres meses de tratamiento y se mantuvieron a los seis meses<sup>59</sup>.

El panel de expertos concluyó que la combinación de MI y  $\alpha$ -LA mejoran de manera eficiente los parámetros bioquímicos y clínicos en pacientes con SOP, caracterizados por un perfil metabólico diferente, a pesar de que las mujeres mexicanas presentan un mayor IMC y una RI más grave en comparación con las pacientes italianas.

### Agonistas del receptor GLP-1

Son una alternativa para el tratamiento del SOP con RI. Entre los más utilizados son exenatida y liraglutida, ambos pueden reducir el IMC y potencialmente mejorar la ciclicidad menstrual<sup>61,62</sup>. Sin embargo su impacto en la reducción de niveles de andrógenos es discreto y no se ha demostrado que tengan efecto sobre el perfil lipídico o la presión arterial.

Estos agonistas del receptor GLP-1 generalmente presentan pocos efectos adversos, aunque en algunos casos pueden provocar náuseas, vómitos y distensión abdominal<sup>61</sup>.

## Parte 4. Comorbilidades

El objetivo principal de un diagnóstico oportuno y una terapia individual adecuada en mujeres con RI es

prevenir complicaciones como obesidad, síndrome metabólico, diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad de hígado graso no alcohólico, ECV y RI leve hasta aquellos con eventos cardiovasculares y alto riesgo de morbimortalidad<sup>63</sup>.

Se recomienda hacer la búsqueda específica de las comorbilidades más comunes asociadas a RI, como se muestra en la [tabla 3](#), dado que son las mujeres con mayor riesgo de complicaciones cardiometabólicas a largo plazo<sup>5,35</sup>.

## Discusión y recomendaciones

El consenso de expertos sobre el SOP y la RI tiene importantes implicaciones prácticas que afectarán a la práctica médica y al contexto de la salud de las mujeres. A continuación se destacan algunas de las principales implicaciones prácticas derivadas de este consenso:

- La actualización de los criterios de Rotterdam en 2023 para el diagnóstico de SOP que incluyen: oligo-ovulación o anovulación, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y morfología poliquística del ovario mediante ultrasonido endovaginal solo en casos en los que no se cumplan los dos criterios clínicos. Reconocen la importancia de abordar la RI, una condición presente en una gran proporción de mujeres con SOP.
- En la población mexicana se calcula que el 80% de las pacientes con SOP y obesidad tiene RI. Por lo que se destaca la importancia de validar métodos de diagnóstico específicos para la población mexicana, como el índice de HOMA-IR > 2.5 y el TgyGlu > 8.6.
- Para el diagnóstico de SOP en adolescentes se requiere la presencia de oligomenorrea o irregularidades menstruales más hiperandrogenismo clínico o bioquímico, el ultrasonido pélvico se desaconseja como criterio diagnóstico. Las adolescentes con solo un criterio se consideran en «riesgo de SOP» y deberán ser reevaluados posteriormente.
- Como primera línea de tratamiento se recomienda un tratamiento integral que incluya cambios en el estilo de vida, especialmente para alcanzar un peso saludable o al menos perder el 7% del peso inicial y abordar trastornos sistémicos. Las modificaciones en la dieta, el ejercicio regular y la atención a la salud mental son recomendaciones clave para mejorar los parámetros endocrinos y metabólicos.
- El consenso destaca el papel de sensibilizadores de insulina como la MET y el MI en el tratamiento del SOP y la RI. En cuanto a la MET, las dosis sugeridas son 1,500 a 1,700 mg/día dosis máxima de 2,500 mg en adultos y 2,000 mg en adolescentes. Para MI 4 g

**Tabla 3.** Evaluación y manejo de comorbilidades más frecuentes en el síndrome de ovario poliquístico

Anormalidad metabólica	Implicaciones en la salud	Tamizaje	Manejo
Alteraciones en la glucosa	Diabetes tipo 2 Riesgo para enfermedad cardiovascular Riesgo para hiperplasia endometrial	CTOG HbA1c Niveles de insulina en ayuno o en CTGO	Control de peso Ejercicio y cambios en hábitos alimenticios Sensibilizadores de insulina Incretinas
Anormalidades de lípidos	Riesgo de enfermedad cardiovascular Riesgo de accidente cerebrovascular	Perfil de lípidos en ayuno	Control de peso Ejercicio y cambios en hábitos alimenticios Hipolipemiantes Aspirina a dosis bajas
Inflamación	Riesgo para enfermedad cardiovascular	Proteína C reactiva	
Síndrome metabólico	Aumento importante en el riesgo de enfermedad cardiovascular, aumento en la mortalidad, y riesgo de cáncer	Perfil de lípidos en ayuno Glucosa en ayuno Medición de la presión arterial Perímetro de cintura	Cambios en el estilo de vida, control de peso, antihipertensivos, hipolipemiantes e hipoglucemiantes

CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

en polvo o 1,200 mg en cápsulas. La combinación de MET con MI ha mostrado mejorar la eficacia terapéutica y reducir efectos adversos. Estrategias como el uso de  $\alpha$ -LA para mejorar la absorción del MI y evitar las resistencias.

- Es de especial importancia el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado para prevenir complicaciones a largo plazo, como obesidad, diabetes tipo 2, ECV y otras comorbilidades asociadas con la RI.
- En la RI cobra especial importancia tener un diagnóstico oportuno en todas las pacientes con diagnóstico o sospecha de SOP, para un tratamiento adecuado que pueda prevenir las complicaciones metabólicas asociadas al SOP.
- El SOP es una patología que debe de ser tratada por un grupo multidisciplinario que incluya ginecólogos, endocrinólogos, nutriólogos y psicólogos para permitir un tratamiento integral.

## Conclusiones

- El SOP es la patología endocrina más frecuente en la edad reproductiva.
- Los criterios de la guía internacional basada en evidencia 2023 deben utilizarse para el diagnóstico de SOP.
- La RI afecta a un 70-80% de las mujeres con SOP.
- El manejo de RI debe incluir cambios en el estilo de vida, sensibilizadores de la insulina (MET, MI y d-quinino) y análogos del GLP-1.

## Financiamiento

Las dos reuniones para llegar al consenso fueron financiadas por Exeltis Pharma México S.A. de C.V.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que han sido conferencistas para Exeltis Pharma México S.A. de C.V., así como no recibir honorarios por participar en este consenso y que Exeltis Pharma México S.A. de C.V. no participó en la elaboración y contenido del mismo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.



## Bibliografía

1. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The prevalence of polycystic ovary syndrome: a brief systematic review. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13:261-71.
2. Liu J, Wu Q, Hao Y, Jiao M, Wang X, Jiang S, et al. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. *Hum Reprod.* 2021;36:1108-19.
3. Salva-Pastor N, López-Sánchez GN, Chávez-Tapia NC, Audifred-Salomón JR, Niebla-Cárdenas D, Topete-Estrada R, et al. Polycystic ovary syndrome with feasible equivalence to overweight as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease development and severity in Mexican population. *Ann Hepatol.* 2020;19:251-7.
4. Meier RK. Polycystic ovary syndrome. *Nurs Clin North Am.* 2018;53:407-20.
5. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, and International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2023;120:767-93.
6. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132:321-36.
7. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33:1602-18.
8. Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome - implications for pathophysiology and therapy. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14:131-43.
9. Reyes-Muñoz E, Ortega-González C, Martínez-Cruz N, Arce-Sánchez L, Estrada-Gutiérrez G, Moran C, et al. Association of obesity and overweight with the prevalence of insulin resistance, pre-diabetes and clinical-biochemical characteristics among infertile Mexican women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6:e012107.
10. Purwar A, Nagpure S. Insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Cureus.* 2022;14:e30351.
11. Schünemann HJ, Zhang Y, Oxman AD; Expert Evidence in Guidelines Group. Distinguishing opinion from evidence in guidelines. *BMJ.* 2019;366:l4606.
12. Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapunar J, Arrese M, Aylwin CG, et al. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chile.* 2015;143:637-50.
13. Andrade MI, Oliveira JS, Leal VS, Lima NM, Costa EC, Aquino NB, et al. Identification of cutoff points for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance index in adolescents: systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34:234-42.
14. Reyes-Muñoz E, Martínez-Herrera EM, Ortega-González C, Arce-Sánchez L, Ávila-Carrasco A, Zamora- Escudero R. Valores de referencia de HOMA-IR y QUICKI durante el embarazo en mujeres mexicanas. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85:306-13.
15. Sharma VR, Matta ST, Haymond MW, Chung ST. Measuring insulin resistance in humans. *Horm Res Paediatr.* 2020;93:577-88.
16. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin resistance [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.* Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939616>
17. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:216.
18. Borai A, Livingstone C, Shafi S, Zarif H, Ferns G. Insulin sensitivity (Si) assessment in lean and overweight subjects using two different protocols and updated software. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70:98-103.
19. Gotacki J, Matuszek M, Matyjaszek-Matuszek B. Link between insulin resistance and obesity-from diagnosis to treatment. *Diagnostics (Basel).* 2022;12:1681.
20. Aradillas-García C, Rodríguez-Morán M, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Rascon-Pacheco RA, Guerrero-Romero F. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:301-6.
21. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. *Diabetes Metab J.* 2021;45:641-54.
22. Almeda-Valdés P, Bello-Chavolla OY, Caballeros-Barragán CR, Gómez-Velasco DV, Viveros-Ruiz T, Vargas-Vázquez A, et al. Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gac Med Mex.* 2018;154(Suppl 2):S50-S55.
23. Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchiotti GL. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:533-40.
24. Tahapary DL, Pratihitha LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Triglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16:102581.
25. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOs society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415-26.
26. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520.
27. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res.* 2023;16:9.
28. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic ovary syndrome: A comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022;23:583.
29. Trent M, Gordon CM. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics.* 2020;145(Suppl 2):S210-S218.
30. Villa P, Rossodivita A, Sagnella F, Moruzzi MC, Mariano N, Lassandro AP, et al. Ovarian volume and gluco-insulinaemic markers in the diagnosis of PCOS during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:285-90.
31. Rivera Dommarco JA, Colchero MA, Fuentes ML. La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2018.
32. Ball GDC, Huang TT-K, Gower BA, Cruz ML, Shaibi GQ, Weigensberg MJ, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and  $\beta$ -cell function during puberty. *J Pediatr.* 2006;148(1):16-22.
33. Bellver J, Rodríguez-Taberner L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35:25-39.
34. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: Diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8:472-9.
35. Stener-Victorin E, Teede H, Norman RJ, Legro R, Goodarzi MO, Dokras A, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10:27.
36. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Vosnakis C, Chatzis P, Katsikis I. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. *Endocrine.* 2013;44:583-90.
37. Nasiri-Amiri F, Faramarzi M, Omidvar S, Alizadeh-Navaei R. Depression and anxiety in adolescents and young women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Adolesc Med Health.* 2023;35:233-42.
38. Wang Y, Ni Z, Li K. The prevalence of anxiety and depression of different severity in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37:1072-8.
39. de Lima Nunes R, Dos Santos IK, Cobucci RN, Pichini GS, Soares GM, de Oliveira Maranhão TM, et al. Lifestyle interventions and quality of life for women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e18323.
40. Lim SS, Hutchison SK, van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD007506.
41. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):9.
42. Zhao H, Xing C, Zhang J, He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health.* 2021;18:171.
43. Pau CT, Keefe C, Duran J, Welt CK. Metformin improves glucose effectiveness, not insulin sensitivity: Predicting treatment response in women with polycystic ovary syndrome in an open-label, interventional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1870-8.
44. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janež A, Dolžan V. Metformin and insulin resistance: A review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *Int J Mol Sci.* 2022;23:1264.
45. Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820938305.
46. Reyes-Muñoz E, Sathyapalan T, Rossetti P, Shah M, Long M, Buscema M, et al. Polycystic ovary syndrome: implication for drug metabolism on assisted reproductive techniques-A literature review. *Adv Ther.* 2018;35:1805-15.
47. LE TN, Wickham EP Rd, Nestler JE. Insulin sensitizers in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Minerva Pediatr.* 2017;69:434-43.
48. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61:40-50.
49. Nagaria T, Mohapatra A, Jaiswal J. Effect of myo-inositol and metformin in combination on clinical and hormonal profile in patients of polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2019;8:702.
50. Nazirudeen R, Sridhar S, Priyanka R, Sumathi B, Natarajan V, Subbiah E, et al. A randomized controlled trial comparing myo-inositol with metformin versus metformin monotherapy in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;99:198-205.
51. Vitale SG, Rossetti P, Corrado F, Rapisarda AMC, La Vignera S, Condorelli RA, et al. How to achieve high-quality oocytes? The key role of myo-inositol and melatonin. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:4987436.

52. Mendoza N, Pérez L, Simoncini T, Genazzani A. Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online*. 2017;35:529-35.
53. Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in polycystic ovary syndrome: Restoring fertility through a pathophysiology-based approach. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29:768-80.
54. Monastra G, Unfer V, Harrath AH, Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33:1-9.
55. Kamenov Z, Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules*. 2020;25:5566.
56. Carlomagno G, De Grazia S, Unfer V, Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9:267-71.
57. Aguilar ME, Treviño JD. Efecto y tolerancia gastrointestinal de mioinositol vs metformina en el control metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex*. 2021;89:222-31.
58. Monastra G, Sambuy Y, Ferruzza S, Ferrari D, Ranaldi G. Alpha-lactalbumin effect on myo-inositol intestinal absorption: in vivo and in vitro. *Curr Drug Deliv*. 2018;15:1305-11.
59. Hernandez-Marin I, Picconi O, Laganà AS, Costabile L, Unfer V. A multicenter clinical study with myo-inositol and alpha-lactalbumin in Mexican and Italian PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25:3316-24.
60. Montanino Oliva M, Buonomo G, Calcagno M, Unfer V. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol resistant PCOS women. *J Ovarian Res*. 2018;11(1).
61. Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(9):1081-9.
62. Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10:401-8.
63. Gluvic Z, Zaric B, Resanovic I, Obradovic M, Mitrovic A, Radak D, et al. Link between metabolic syndrome and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;15:30-9.

# Findings in the use of the dual rapid test for detection of HIV and syphilis in pregnant women in Mexico

Emilia F. Herrera-Medina 

Department of Pediatric Follow-Up, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, National Institutes of Health, Ministry of Health, Mexico City, Mexico

## Abstract

Although dual rapid tests for HIV/Syphilis screening were introduced in our country in 2012, an evaluation of the use of these tests has not been carried out to date. The objective of the study was to know the progress in the use of the rapid dual test for the detection of HIV/Syphilis in the population of pregnant women in Mexico. A descriptive cross-sectional study was carried out to know the situation of the use of the test as a screening for pregnant women in the two main health institutions: the Secretary of Health in the states and the Mexican Social Security Institute ordinary regime for the year 2023. It was found that despite having sufficient dual tests in the states, the percentages of application of the test are less than 50% in most of them and the percentage of patients for whom it is confirmed their test when it is reactive for HIV/Syphilis is less than 20% in the case of the Secretary of Health. A more in-depth study is required to determine the causal agents.

**Keywords:** Dual test. Syphilis/HIV. Screening.

## Hallazgos en la utilización de la prueba rápida dual para detección de VIH y sífilis en embarazadas en México

### Resumen

A pesar de que en nuestro país se introdujeron en el 2012 las pruebas rápidas duales para el tamizaje de VIH/Sífilis, no se ha realizado hasta el momento una evaluación de la utilización de estas pruebas. El objetivo del estudio fue conocer los avances en el uso de la prueba dual rápida para la detección de VIH/Sífilis en la población de mujeres embarazadas en México. Se realizó un estudio transversal descriptivo para conocer la situación de la utilización de la prueba como tamiz para las mujeres embarazadas de las dos principales instituciones de salud: la Secretaría de Salud en los estados y el Instituto Mexicano del Seguro Social, régimen ordinario para el año 2023. Se encontró que los porcentajes de aplicación de la prueba en los estados, a pesar de contar con las suficientes, son menores al 50% en la mayoría de ellos y el porcentaje de pacientes a los cuales se les confirma su prueba cuando resulta reactiva para VIH/Sífilis, es menor al 20% en el caso de la Secretaría de Salud. Se requiere realizar un estudio más profundo para determinar los agentes causales.

**Palabras clave:** Pruebas duales. Sífilis/VIH. Tamizaje.

### Correspondence:

Emilia F. Herrera-Medina  
E-mail: emiher14@hotmail.com

Date of reception: 24-09-2024

Date of acceptance: 06-12-2024

DOI: 10.24875/PER.24000020

Available online: 23-12-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(3):92-100

www.perinatologia.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

The availability of rapid screening tests for HIV and other STIs is a key strategy to facilitate the diagnosis of vertical transmission in pregnant women. The World Health Organization (WHO) recommends that pregnant women be tested for HIV, syphilis, and Hepatitis B (Hb-sAg) at least once during pregnancy preferably in the first trimester. The dual rapid test for HIV infection and syphilis can be used as a first test for pregnant women in prenatal care. The dual rapid test for HIV and syphilis detects antibodies to both *Treponema pallidum* (the cause of syphilis) and HIV. Like other rapid tests used only for HIV, it does not require refrigeration. At present, available products do not discriminate between active and past syphilis infections. Therefore, if a person has had syphilis that was treated or resolved and anti-treponemal antibodies persist, the HIV rapid dual test for HIV infection and syphilis may be positive for syphilis<sup>1</sup>.

These simple tests can be used in the care setting and save costs compared to tests usually done in prenatal care. They enable more women to be diagnosed with HIV and syphilis so that they can access treatment and avoid passing the infection on to their children.

Successful implementation of dual rapid HIV and syphilis tests in prenatal care would increase the rates of syphilis detection to match those of HIV in countries such as India, where rates of syphilis screening in prenatal care increased by 195%, Uganda 119% and 117% in Nigeria, without affecting HIV testing rates<sup>2</sup>.

Although many countries have policies for prenatal syphilis screening, more than 350,000 adverse pregnancy outcomes due to untreated maternal syphilis are reported each year despite the low cost of treatment<sup>3</sup>. To achieve current targets, efforts have been made to accelerate the elimination of maternal and child transmission of syphilis and HIV.

A study in China assessed the acceptability and feasibility of dual HIV/Syphilis testing in pregnant women at primary health care centers and increased acceptance of tests especially in rural areas<sup>4</sup>.

Prevention of maternal and child transmission of HIV, initially introduced as a vertical program, has also been increasingly integrated into routine prenatal care. Therefore, in many countries and regions, services for the prevention of maternal-child transmission of HIV and syphilis are now provided simultaneously; dual elimination of maternal and child transmission of HIV and syphilis is now a regional strategy in the Americas, Asia-Pacific, Africa, and Europe, and at least 60 countries have integrated strategies for the prevention and

elimination of maternal and child transmission of HIV and syphilis<sup>5</sup>.

In general, rapid diagnostic tests (RDTs) are highly sensitive and specific. The WHO compared the performance of eight rapid syphilis tests with a combined treponemal test reference standard and found sensitivities of 84.5-97.7% and specificities of 92.8-98.0%. Comparison of the results of rapid tests among patients at the US STD clinic showed that capillary puncture samples are as good as venous blood samples for detection<sup>6</sup>.

Countries have started using dual HIV and syphilis RDTs in various settings. Many studies have shown satisfactory clinical performance in diagnosing both HIV infection and syphilis-causing infection. The WHO evaluation of this RDP performance as part of the prequalification process showed a final sensitivity of 100% (95% CI 98.2-100%) for HIV antibodies and specificity of 99.5% (95% CI 97.2-100%) compared to the reference analyses. In the case of antibodies against *Treponema pallidum*, the final sensitivity was 87% (95% CI 81.5-91.3%), with a specificity of 99.5% (95% CI 97.2-100%)<sup>7</sup>.

The advantages of the dual rapid HIV and syphilis test in prenatal care offer the possibility of detecting both infections with a single digital puncture. Results are available quickly, allowing antiretroviral treatment against HIV infection to be started, penicillin treatment benzathine for syphilis, or both if necessary. In addition to increasing the coverage of screening and treatment for syphilis, the dual rapid test can simplify training by providing one test instead of two, and reduce storage space and transport costs, as well as waste disposal. Countries should review the HIV and syphilis rapid dual-test as part of their control and prevention strategy.

The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) estimated a prevalence of 0.2/100,000 inhabitants aged 15-49 years, with regard to syphilis, has been reported as a prevalence of 0.014/100,000 inhabitants, however, this disease is considered as a reemerging disease among the priority public health problems.

A study conducted in three Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) delegations demonstrated the validity of the dual rapid test for HIV/Syphilis as a screening test, due to its high sensitivity and specificity found during the study<sup>8</sup>. In Mexico, the incidence of HIV in pregnancy is 0.067%<sup>9</sup>. Screening for HIV during pregnancy is part of routine testing during prenatal monitoring. The offer of testing during pregestational consultation and prenatal monitoring is set out in NOM-007/SSA2-2016 for the care of women during pregnancy, childbirth and puerperium, and of

newborns. However, HIV screening coverage in 2016 within the Ministry of Health (SS) was just over 50%, according to estimates by the Censida<sup>10</sup>.

The NOM-039-SSA2-2014 for the prevention and control of sexually transmitted infections states that every pregnant woman should be tested for VDRL or RPR and immunofluorescence for *Treponema pallidum* during the first prenatal visit, regardless of the trimester of pregnancy in which they are, and those in which no tests have been performed, these should be offered before or immediately after delivery, to detect syphilis in pregnant women and to prevent congenital syphilis<sup>11</sup>.

In the Specific Action Programme under Priority Objective 4, it considers the elimination of vertical transmission of HIV and syphilis with a prevention, timely treatment, and non-discrimination approach (Ministry of Health, 2022). It should be noted that, according to the information reported by the conventional epidemiological surveillance system, during 2022 only 15 cases of vertical transmission of HIV per year of birth were reported, out of a total of 46 cases of vertical transmission<sup>12</sup>. In our country, the dual test was started in 2012 at the Mexican Health Department and the Social Security Institute. To use these dual tests, it is required that this be authorized by the Federal Commission for the protection against health risks and included by the Council of General Health in its National Compendium of Health Inputs<sup>13</sup>. The objective of the review was to describe the findings from the application of the dual test for HIV/syphilis (Neogen Dual) the test most frequently used in 2023 in pregnant women who attended health services (SSA and IMSS) of the states and to analyze the frequency and percentage of reactivity and positivity of the test.

## Methodology

This is a retrospective, cross-sectional descriptive study of the results found in the application of the dual test for HIV/Syphilis in pregnant women from state health services (health centers) and the Mexican Social Security Institute, ordinary regime (Units of family medicine) FMU by 2023. The population under study were pregnant women who attended prenatal consultation in first-level units of these two institutions during this year. The variables under study were number of rapid duplex tests distributed, tests applied, reactive tests, and confirmed tests. The test most frequently used was the so-called Neogen Dual (HIV and syphilis), reagent for the qualitative chromatographic determination of antibodies against HIV 1 and 2 and *Treponema pallidum* in serum, plasma

or whole blood. With a sensitivity of 99% or more and a specificity of 98% or more for HIV and a sensitivity of not < 95% and a specificity of not < 98% for syphilis, according to the certificate of diagnostic evaluation from the Institute of Epidemiological Diagnosis and Reference.

Information is requested through the National Institute of Information Transparency to the National Centre for Equity and Gender and Reproductive Health of the SSA, and the Medical Benefits Directorate of the Mexican Social Security Institute on the number of dual tests applied during 2023 and how many of these were found to be reactive to the rapid test and were confirmed for HIV and syphilis, respectively.

In parallel, 15 randomly selected states were also asked for the number of reactive tests they had and how many of these were confirmed according to the standard. Only seven states sent information regarding confirmed tests.

The analysis includes calculation of the frequency of application of the duplex test by state and its reactivity rates and confirmation of possible positive cases to HIV/syphilis. We also calculate the prevalence rate found in seven of the 15 states from which we request information on confirmation of diagnosis (STROBE Statement).

## Results

According to the National Center for Equity and Gender and Reproductive Health of the Federal Secretariat of Health, 2,004,058 dual tests were distributed throughout the country for the Maternal and Perinatal Health Program in all 32 states. Those tests included in the National Compendium of Health Inputs 2023 with a sensitivity equal to or > 99% and a specificity equal to or > 98% for HIV and a sensitivity not < 95% and a specificity not < 98% for syphilis.

Out of 2,004,058 tests distributed in the states, a total of 728,742 HIV tests (36.4%) and 698,083 (34.8%) for syphilis were applied, the difference observed between the number of HIV/syphilis tests is due to the application of some individual tests. The states of Tamaulipas, Tlaxcala, Aguascalientes, Hidalgo, Morelos, and Quintana Roo have rates of application or use of tests above 50% for HIV/Syphilis (Table 1). Not being so for the rest of the states.

Of the 728,742 tests applied for HIV, 1,803 cases were detected in the country (0.25%), and the states of have the highest percentage of reactive cases were Veracruz (1.72), Tamaulipas (0.89), Sonora (0.77), San Luis Potosí (0.62), Zacatecas (0.56), Colima (0.51), Baja California Sur (0.49), and Chihuahua

**Table 1.** Percentage of rapid dual test for HIV/Syphilis distributed and applied by state, 2023

State	Distributed testing	Applied HIV testing	%	Applied syphilis testing	%
Aguascalientes	15,000	8,772	58.5	8,761	58.4
Baja California	51,300	14,881	29.0	14,620	28.5
Baja California Sur	9,240	4,933	53.4	4,180	45.2
Campeche	16,870	6,306	37.4	6,146	36.4
Coahuila	40,700	11,216	27.6	10,191	25.0
Colima	13,170	5,080	38.6	5,013	38.1
Chiapas	137,970	50,373	36.5	47,592	34.5
Chihuahua	51,650	16,951	32.8	16,107	31.2
Mexico City	100,000	23,197	23.2	21,444	21.4
Durango	33,980	4,750	14.0	4,544	13.4
Guanajuato	130,580	57,663	44.2	57,547	44.1
Guerrero	87,480	35,786	40.9	33,312	38.1
Hidalgo	43,640	24,833	56.9	24,104	55.2
Jalisco	146,120	40,499	27.7	39,563	27.1
State of Mexico	300,000	105,699	35.2	102,260	34.1
Michoacán	70,000	25,540	36.5	25,280	36.1
Morelos	35,760	20,867	58.3	19,936	55.7
Nayarit	17,820	6,099	34.2	6,037	33.9
Nuevo León	83,950	21,202	25.3	21,135	25.2
Oaxaca	82,390	8,764	10.6	7,173	8.7
Puebla	106,884	40,971	38.3	38,360	35.9
Querétaro	43,820	16,764	38.3	16,519	37.7
Quintana Roo	27,250	14,082	51.7	13,906	51.0
San Luis Potosí	46,490	21,575	46.4	21,038	45.3
Sinaloa	45,800	9,951	21.7	9,586	20.9
Sonora	31,550	13,667	43.3	12,694	40.2
Tabasco	63,350	39,946	63.1	37,705	59.5
Tamaulipas	20,000	16,661	83.3	15,060	75.3
Tlaxcala	29,450	2,127	7.2	2,118	7.2
Veracruz	92,364	40,453	43.8	37,527	40.6
Yucatán	32,740	12,923	39.5	12,904	39.4
Zacatecas	31,490	6,211	19.7	5,721	18.2
Total	2,004,058	728,742	36.4	698,083	34.8

Source: National Center for Gender Equity and Reproductive Health. SSA, SINBA consolidated cube, 2023.

**Table 2.** Percentage of HIV/Syphilis tests administered and reactive cases by state in pregnant women

State	Applied HIV testing	Reactive HIV cases	%	Applies syphilis testing	Reactive syphilis cases	%
Aguascalientes	8.772	8	0.09	8.761	114	1.30
Baja California	14.881	13	0.09	14.620	91	0.62
Baja California Sur	4.933	24	0.49	4.180	26	0.62
Campeche	6.306	14	0.22	6.146	16	0.26
Coahuila	11.216	26	0.23	10.191	155	1.52
Colima	5.080	26	0.51	5.013	56	1.12
Chiapas	50.373	127	0.25	47.592	186	0.39
Chihuahua	16.951	71	0.42	16.107	165	1.02
Mexico City	23.197	54	0.23	21.444	78	0.36
Durango	4.750	18	0.38	4.544	30	0.66
Guanajuato	57.663	68	0.12	57.547	146	0.25
Guerrero	35.786	73	0.20	33.312	230	0.69
Hidalgo	24.833	23	0.09	24.104	33	0.14
Jalisco	40.499	64	0.16	39.563	360	0.91
State of Mexico	105.699	158	0.15	102.260	493	0.48
Michoacán	25.540	17	0.07	25.280	99	0.39
Morelos	20.867	23	0.11	19.936	131	0.66
Nayarit	6.099	7	0.11	6.037	72	1.19
Nuevo León	21.202	20	0.09	21.135	188	0.89
Oaxaca	8.764	3	0.03	7.173	3	0.04
Puebla	40.971	59	0.14	38.360	146	0.38
Querétaro	16.764	3	0.02	16.519	32	0.19
Quintana Roo	14.082	22	0.16	13.906	77	0.55
San Luis Potosí	21.575	133	0.62	21.038	96	0.46
Sinaloa	9.951	31	0.31	9.586	127	1.32
Sonora	13.667	105	0.77	12.694	226	1.78
Tabasco	39.946	136	0.34	37.705	215	0.57
Tamaulipas	16.661	149	0.89	15.060	151	1.00
Tlaxcala	2.127	4	0.19	2.118	6	0.28
Veracruz	40.453	697	1.72	37.527	697	1.86
Yucatán	12.923	12	0.09	12.904	27	0.21
Zacatecas	6.211	35	0.56	5.721	71	1.24
Total	728.742	1803	0.25	698.083	4317	0.65

Source: National Center for Gender Equity and Reproductive Health. SSA, SINBA consolidated cube, 2023.

**Table 3.** Percentage of dual rapid tests applied in pregnant women, reactive and confirmed for HIV in seven states, 2023

State	Applied testing	HIV reactive test	%	Confirmed HIV test	%
San Luis Potosí	21,575	133	0.6	72	54.1
Nayarit	6,099	7	0.11	1	14.2
Guanajuato	57,663	68	0.11	10	14.7
Aguascalientes	8,772	8	0.09	1	12.5
Coahuila	11,216	26	0.23	2	7.6
Veracruz	40,453	697	1.7	113	16.2
Nuevo León	21,202	20	0.09	1	5.0
Total	166,980	959	0.57	200	20.8

Prevalence:  $1.19 \times 1000$  pregnant women. Source: the states.

**Table 4.** Percentage of dual rapid tests applied in pregnant women, reactive and confirmed for syphilis in seven states, 2023

State	Applied testing	Syphilis reactive test	%	Confirmed syphilis test	%
San Luis Potosí	21,038	96	0.45	SI	SI
Nayarit	6,037	72	1.19	1	1.38
Guanajuato	57,547	146	0.25	42	28.6
Aguascalientes	8,761	114	1.30	114	100.0
Coahuila	10,191	155	1.52	SI	SI
Veracruz	37,527	697	1.85	113	16.2
Nuevo León	21,135	188	0.88	2	1.06
Total	162,236	1468	0.90	272	18.5

Prevalence:  $1.6 \times 1000$  pregnant women. Source: the states.

(0.42). In the case of syphilis, 4,317 reactive cases (0.65%) were detected from 698,083 tests applied and the states with the highest percentage of reactivity were Veracruz (1.86), Sonora (1.78), Coahuila (1.52), Sinaloa (1.32), Aguascalientes (1.30), Zacatecas (1.24), Nayarit (1.19), Colima (1.12), Chihuahua (1.02), and Tamaulipas (1.0) (Table 2).

Only seven states; San Luis Potosí, Nayarit, Guanajuato, Aguascalientes, Coahuila, Veracruz, and Nuevo León reported on the number of confirmatory tests the percentage of confirmation of reactive tests in these states was 20.8% for HIV and 18.5% for syphilis. (Tables 3 and 4).

The estimated prevalence in the seven states that shared their confirmed test information was 1.19 for HIV and 1.6 for syphilis per 1,000 pregnant women.

In the case of the Mexican Institute of Social Security under the ordinary regime during 2023, 516,916 rapid tests were performed, of which 169 reactive tests were found 0.03%; the states with the highest number of reactive tests were: Tamaulipas (0.23), Nuevo León (0.06), Baja California (0.04), Sinaloa (0.07), Quintana Roo (0.07), and Oaxaca (0.14). A total of 79 reactive tests were confirmed (46.7%), in the states of de Aguascalientes, Michoacán, Puebla, Querétaro, Quintana Roo, Veracruz (South),



**Table 5.** Dual rapid tests applied percentage of reactivity and confirmatory tests by state, Mexican Social Security Institute, ordinary regime 2023

States	Applied test	Reactive test	%	Confirmed test	%
Aguascalientes	9,361	2	0.02	2	100.0
Baja California	27,307	10	0.04	9	90.0
Baja California Sur	8,413	0	0.00	0	0.0
Campeche	4,117	4	0.10	2	50.0
Coahuila	22,159	3	0.01	1	33.3
Colima	4,185	4	0.10	3	75.0
Chiapas	6,000	0	0.00	0	0.0
Chihuahua	17,080	1	0.01	0	0.0
Durango	9,422	0	0.00	0	0.0
Guanajuato	34,765	0	0.00	0	0.0
Guerrero	6,923	1	0.01	0	0.0
Hidalgo	8,839	5	0.06	1	20.0
Jalisco	37,499	6	0.02	2	33.3
State of Mexico, East	29,627	3	0.01	3	100.0
State of Mexico, West	16,842	3	0.02	3	100.0
Michoacán	13,097	2	0.02	2	100.0
Morelos	6,947	6	0.09	1	16.7
Nayarit	6,631	4	0.06	0	0.0
Nuevo León	41,833	25	0.06	14	56.0
Oaxaca	6,451	9	0.14	4	44.4
Puebla	16,228	2	0.01	2	100.0
Querétaro	11,512	1	0.01	1	100.0
Quintana Roo	13,514	9	0.07	9	100.0
San Luis Potosí	15,528	1	0.01	0	0.0
Sinaloa	13,839	9	0.07	2	22.2
Sonora	26,358	0	0.00	0	0.0
Tabasco	7,024	4	0.06	3	75.0
Tamaulipas	16,633	39	0.23	5	12.8
Tlaxcala	5,585	0	0.00	0	0.0
Veracruz, North	11,623	6	0.05	3	50.0
Veracruz, South	7,882	1	0.01	1	100.0
Yucatán	14,266	3	0.02	2	66.7
Zacatecas	5,956	1	0.02	1	100.0
Mexico City, North	11,444	1	0.01	1	100.0
Mexico City, South	21,576	4	0.02	2	50.0
Total	516,916	169	0.03	79	46.7

Source: Coordination of first level units of the directorate of medical benefits, IMSS 2023.

Zacatecas and Mexico City. They had confirmation rates of 100% (Table 5).

## Discussion

If we consider that the calculations for the acquisition of rapid dual tests are based on the request of the states regarding the number of probable annual pregnancies, these figures would indicate that the application of dual rapid tests for the detection of HIV and Syphilis in pregnant women in the country is very low regardless of the availability of tests in the states, this situation could be due to a low offer of the benefit to pregnant women in first level care units such as this one within the NOM-007/SSA2-2016 and factors such as state distribution, staff training, conviction to accept the test among other causes.

The sensitivity and specificity of rapid tests performed in pregnant women are generally adequate; However, a certain number of false positives and negatives persists, which varies according to the prevalence of HIV infection in the population, so the characteristics of the diagnostic equipment, the handling of rapid tests, the type of sample used, and the procedures must be considered health conditions of people. It is recommended that in prenatal care services that have many patients, screening be done through laboratory methods such as the enzyme immunoassay. However, due to the heterogeneity in the supply processes of supplies, laboratory equipment, human resources, and geographical access to the health services of the federal entities of our country, the use of rapid tests should be prioritized.

In the case of the Mexican Institute of Social Security ordinary regime, the results observed are more optimistic than for the state health secretary, since their percentages of reactivity to the test are lower, 0.25 versus 0.03%, this may be because the maternal and child health program control system works better and has greater resources. However, 14 states also did not have desirable confirmatory testing rates.

Another variable that is of utmost importance is the confirmation of reactive tests with confirmatory tests such as Elisa, PCR, Western Blood, and in the case of syphilis, fluorescent antibody tests against *Treponema* (FTA ABS) which may not be available. In state laboratories, their installed capacity for processing all dual samples is insufficient. Public health authorities will need to accelerate HIV and syphilis maternal and child care programs, requiring multi-level commitment to promote them, provide adequate resources and reliable

procurement systems, and improve training and supervision.

## Conclusion

The findings in this study allow us to observe that the Maternal and Child Health program in Mexico, despite having RDTs in sufficient quantities to cover the needs of the states, both in the Ministry of Health and the Mexican Institute of Social Security (IMSS), are no longer used in 50% of pregnant women when they go to the health unit, health center, Hospital or Family Medicine Unit (FMU).

A field study is required to determine what factors prevent these rapid duplex tests from being offered to all pregnant women who come for prenatal care. Likewise, determine if there are resources in these states to confirm those tests that are reactive to Syphilis/HIV to begin comprehensive treatment of one or both diseases according to regulations.

The findings and conclusions in this report are those of the author and do not necessarily represent the official position of the National Center for Equity and Gender and Reproductive Health of the Secretary of Health and to the Directorate of Medical Benefits of the Mexican Institute of Social Security ordinary regime.

## Funding

This research has not received any specific grant from agencies in the public, commercial, or for-profit sectors.

## Conflicts of Interest

The author declares that she has no conflicts of interest.

## Ethical disclosures

**Protection of humans and animals.** The author declares that no experiments were performed on humans or animals for this research.

**Confidentiality of data.** The author declares that no patient data appear in this article. In addition, the author has acknowledged and followed the recommendations according to the SAGER guidelines depending on the type and nature of the study.

**Right to privacy and informed consent.** The author declares that no patient data appear in this article.

**Use of artificial intelligence to generate texts.** The author declares that she has not used any type of generative artificial intelligence in the writing of this manuscript or for the creation of figures, graphs, tables, or their corresponding captions or legends.

## References

1. World Health Organization (WHO). The Dual Rapid Diagnosis Test for HIV Infection and Syphilis can be used as the First Test in Prenatal Care; 2019. p. 1-4. Available from: <https://www.who.int/hiv/who/cds/hiv/19.38>
2. Storey A, Seghers S, Pyne-Mercier L, Peeling R, Newman M, Taylor M. Syphilis diagnosis and treatment during antenatal care: the potential catalytic impact of the dual HIV and syphilis rapid diagnostic test. *Lancet Glob Health*. 2019;7:1006-8.
3. Harriet D, Peeling R, Kamb L, Toskin I, Wi TE, Taylor MM. A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance and operational characteristics of dual point-of-care test for HIV and Syphilis. *Sex Transm Infect*. 2017;93:S3-15.
4. Wang Q, Chan PL, Newman L, Dou LI, Wang XY, Qiao YP, et al. Acceptability and feasibility of dual HIV and syphilis point-of-care testing for early detection of infection among pregnant women in China: a prospective study. *BMJ Open*. 2018;8:e020717.
5. Kiarie J, Mishra CK, Temmerman M, Newman L. Accelerating the dual elimination of mother-to-child transmission of syphilis and HIV; why now? *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;130:S1-3.
6. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests. A paradigm shift in syphilis screening for the 21<sup>st</sup> century. *Clin Infect Dis*. 2010;51:700-8.
7. World Health Organization (WHO). Information Note on the Use of the Rapid Dual Diagnosis Test for HIV and Syphilis; 2017. p. 1-7. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth>
8. Coreño MO, Ocañan LR, Espinoza de los Monteras JO, Dorantes VM, Ramírez B. Validez de una prueba rápida dual para detección de VIH/sífilis en tres delegaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). *Perinatol Reprod Hum*. 2015;29:8-13.
9. Posadas-Robledo FJ. Embarazo y VIH; indicación absoluta de cesárea? *Ginecol Obstet Mex*. 2018;86:374-82.
10. Centro Nacional Para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA. Guía Para la Detección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), México: Censida/Secretaría de Salud; 2018. Available from: <https://www.gob.mx/censida>
11. Secretaría de Salud Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General de Epidemiología. Manual de Procedimientos Estandarizados Para la Vigilancia Epidemiológica de Sífilis Congénita, México; 2021. Available from: <https://www.gob.mx/salud>
12. Centro Nacional Para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA. Boletín de Atención Integral de las Personas que Viven con VIH; 2023. p. 1-5. Available from: <https://www.gob.mx/censida/documentos/boletin-de-atencion-integral-de-personas-con-vih>
13. Secretaría de Salud, Consejo de Salubridad General (CSG). Compendio Nacional de Insumos y Medicamentos, México; 2023. p. 871-2. Available from: <https://www.gob.mx/csg>

## Relación entre la vitamina D y la absorción de metales y metaloides en el embarazo

Angélica S. Jiménez-Osorio<sup>1\*</sup>, Diego Estrada-Luna<sup>1</sup> y Martha E. Rodríguez-Arellano<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Área Académica de Enfermería, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado Hidalgo, San Agustín Tlaxiaca, Hgo.;

<sup>2</sup>Laboratorio de Medicina Genómica, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México. México

### Resumen

La deficiencia de vitamina D es un problema mundial de salud pública y el interés sobre su impacto en la salud ha incrementado, dado que en el embarazo se ha relacionado con problemas de salud tales como diabetes gestacional, preeclampsia, parto prematuro y tener hijos con bajo peso al nacer o pequeños para la edad gestacional. Se han relacionado diversos factores con la deficiencia de esta vitamina, teniendo interés reciente los factores ambientales como la exposición a contaminantes, pesticidas y metales pesados. En la última década se ha incrementado la evidencia de la posible interacción entre la deficiencia de vitamina D y la absorción de metales pesados y metaloides durante la etapa gestacional. Por tanto, en esta revisión narrativa discutimos la evidencia clínica de la participación de la vitamina D y los metales pesados durante el embarazo, con fines de dar a conocer las oportunidades para avanzar en esta controversial línea de investigación.

**Palabras clave:** Deficiencia de vitamina D. Embarazo. Metales pesados. Metaloides tóxicos.

### Relationship between vitamin D and the absorption of metals and metalloids in pregnancy

#### Abstract

Vitamin D deficiency is a public health problem worldwide. The interest in its role in maintaining health has increased, given that in pregnancy it has been related to health problems such as gestational diabetes, preeclampsia, premature birth, and having children with low birth weight or small for the gestational age. Diverse factors have been related to the deficiency of this vitamin, with recent interest being environmental factors such as exposure to pollutants, pesticides, and heavy metals. In the last decade, evidence has increased of the possible interaction between vitamin D deficiency and the absorption of heavy metals and metalloids during the gestational stage. Therefore, in this narrative review, we discuss the clinical evidence of the participation of vitamin D and heavy metals during pregnancy to put forward the opportunities to advance this controversial line of research.

**Keywords:** Vitamin D deficiency. Pregnancy. Heavy metals. Toxic metalloids.

#### \*Correspondencia:

Angélica S. Jiménez-Osorio

E-mail: angelica\_jimenez@uaeh.edu.mx

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 31-03-2024

Fecha de aceptación: 26-09-2024

DOI: 10.24875/PER.24000009

Disponible en internet: 23-12-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(3):101-109

[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

## Introducción

La vitamina D (VD) es un derivado esteroideo, cuya importancia fisiológica en la década de los 90 se centró en su capacidad para mejorar la absorción del calcio (Ca) y fósforo para regular el metabolismo óseo, así como la absorción de otros minerales esenciales como magnesio, hierro, fósforo, zinc (Zn) y cobre (Cu)<sup>1-3</sup>. En las últimas dos décadas, la importancia de retomar el papel de la VD en la salud humana se ha asociado con otras funciones independientemente de su rol en el metabolismo óseo, tal como su capacidad de supresión de mecanismos como la respuesta inmunitaria materna<sup>4</sup>, el sistema inmunitario innato al inducir péptidos antimicrobianos en células epiteliales, neutrófilos y macrófagos y la evidencia de su participación en reacciones inflamatorias en la placenta<sup>5-7</sup>.

Con base en el conocimiento de que la VD incrementa la absorción intestinal del Ca y fosfato, se ha hipotetizado el rol de la VD en la absorción de otros cationes como minerales o metales y metaloides tóxicos durante el embarazo<sup>1</sup>; sin embargo la evidencia a nivel experimental y a nivel clínico en ese momento era limitada.

Debido al creciente interés en la ingesta y suplementación de VD durante el embarazo, se han realizado ensayos clínicos para analizar su efecto durante cada etapa gestacional y el estado de salud de los neonatos. Si bien en las últimas dos décadas los estudios observacionales en poblaciones han incrementado considerablemente, la evidencia no es aún del todo concluyente. Por tanto, se requiere comprender los avances en el conocimiento, tanto del metabolismo de la VD en el embarazo, como en su participación en la absorción de metales pesados, lo cual se aborda en esta revisión narrativa de la literatura, con fines de dar a conocer a los investigadores en formación las oportunidades para avanzar en esta controversial línea de investigación.

## Método

Se realizó la búsqueda bibliográfica utilizando las guías PRISMA para revisiones de alcance. Se utilizaron los siguientes términos para realizar la búsqueda de artículos en las bases de PubMed, Scopus y Google Académico: "vitamin D AND pregnancy AND heavy metals". La búsqueda se realizó en español e inglés, por medio de dos investigadores de forma cegada, resultando 21 artículos elegibles, de los cuales tres se eliminaron por ser metaanálisis. Los 18 artículos seleccionados se dividieron en estudios observacionales (17 artículos) y un estudio de intervención.

## Desarrollo

### Metabolismo de la vitamina D

La VD incluye dos formas: VD3 y VD2, las cuales son inactivas y necesitan someterse al siguiente metabolismo. La fuente exógena natural de VD3 en el ser humano se obtiene de los rayos ultravioleta del sol, en donde el sustrato precursor es el 7-dihidrocolesterol, el cual se convierte en colecalciferol (VD3) y entrando en la circulación al unirse reversiblemente a la proteína de unión a vitamina D (VDBP) o bien asociada con la albúmina sérica. En el hígado, la VD3 se activa mediante hidroxilación en el carbono 25 mediante una enzima 25-hidroxilasa, produciendo calcidiol [25(OH)D3], la forma circulante predominante. Posteriormente, la activación subsecuente se da a nivel renal, por la enzima 25(OH)D-1 $\alpha$ -dihidroxilasa, la cual se trata de un citocromo P450, que produce calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D3 [1,25(OH)2D3]), el único metabolito activo de la VD<sup>8</sup>.

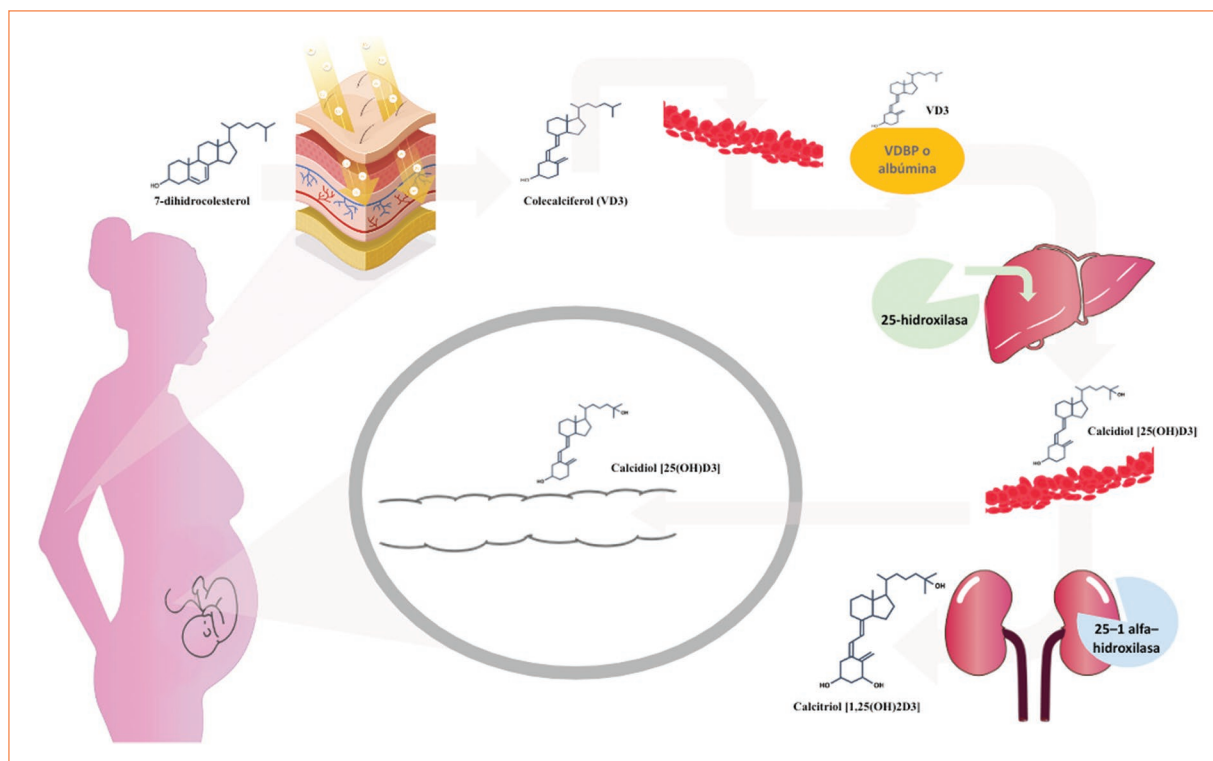
La VD de la dieta contribuye solo entre el 10-20% del suministro, la cual también es metabolizada por la hidroxilasa hepática en 25(OH)D y por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa renal en calcitriol<sup>9</sup> (Fig. 1). En comparación con la 1,25(OH)2D estrictamente regulada, la prohormona 25(OH)D tiene una vida media más larga (alrededor de dos a tres semanas) y es más abundante en la circulación, lo que la convierte en el mejor indicador a nivel bioquímico<sup>10,11</sup>.

El feto depende completamente del suministro materno de 25(OH)D<sup>12</sup> y debido a que la vida media de la 25(OH)D es de aproximadamente dos a tres semanas<sup>13</sup>, los niveles de 25(OH)D al nacer refleja la exposición fetal a 25(OH)D durante el final del tercer trimestre del embarazo. Se ha documentado una fuerte correlación positiva entre las concentraciones de 25(OH)D maternas y la 25(OH)D en la sangre del cordón umbilical (Fig. 1)<sup>8,13</sup>.

Dado que el feto depende totalmente de la madre para la VD por el suministro de sangre del cordón umbilical<sup>12</sup>, mantener una cantidad adecuada de VD durante el embarazo no solo es esencial para la salud materna, sino también vital para el crecimiento y desarrollo normal del feto, incluso para la salud del bebé después del parto durante mucho tiempo.

### Deficiencia de vitamina D en el embarazo

Tanto la Sociedad de Endocrinología<sup>14</sup> como el Instituto de Medicina (IOM)<sup>15</sup> recomiendan que los adultos mantengan un nivel de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), de al



**Figura 1.** Generalidades del metabolismo de la de la vitamina D en el embarazo. VDBP: proteína de unión a vitamina D.

menos 50nmol/l<sup>14,15</sup>. Estas recomendaciones se han cuestionado por ser inadecuadas para las mujeres embarazadas, sugiriendo niveles más altos, 40-60 ng/ml, con el fin de prevenir complicaciones del embarazo<sup>16</sup>.

El IOM fijó el punto de corte para la deficiencia de VD en < 20 nmol/l de 25(OH)D sérica, mientras que el punto de corte para la insuficiencia se fijó entre 20-30 nmol/l y la suficiencia se fijó en  $\geq$  50 nmol/l<sup>17</sup>. Estas recomendaciones han sido criticadas por ser inadecuadas para las mujeres embarazadas y algunos autores sugieren que se pueden requerir niveles séricos más altos, entre 100-150nmol/l, para reducir el riesgo de complicaciones del embarazo<sup>18</sup>.

Se estima que el 54% de las mujeres embarazadas en el mundo tiene concentraciones séricas de 25(OH)D por debajo de 50 nmol/l, con una prevalencia mayor (> 80%) en las regiones del Sudeste Asiático y el Pacífico Occidental<sup>19,20</sup>. En América del Norte, las encuestas nacionales sugieren que el 41% de las mujeres embarazadas y los adultos en edad reproductiva de 20 a 29 años tiene niveles inferiores a 50 nmol/l<sup>21</sup>. Previamente se reportó en una cohorte de mujeres embarazadas en México, la cual fue seguida durante los años 2017 a 2020, que la deficiencia de VD fue del 37.3%, y el 51.4% tuvo insuficiencia de VD en el primer trimestre

de embarazo. Al tercer trimestre, aunque el 75.4% recibió suplementación, el 20% aún continuó con la deficiencia de VD<sup>22</sup>.

Adicionalmente, se ha reportado que los niveles de 25(OH)D en el suero materno durante el embarazo están asociados con los niveles de 25(OH)D en la sangre del cordón umbilical del recién nacido. Según la Sociedad de Endocrinología, se puede considerar como deficiencia de VD neonatal cuando los niveles de 25(OH)D en suero de cordón son < 20 ng/ml y esta definición se ha utilizado ampliamente en otros estudios<sup>23-25</sup>.

El aporte de VD en la leche materna es bajo y en estudios con suplementación de VD en el embarazo, la suplementación con 400 IU no es capaz de mantener los niveles séricos de VD, se requieren dosis igual o superiores a 2,000 IU/día para aportar este micronutriente en leche materna<sup>16</sup>.

### **Factores ambientales que influyen en la vitamina D sérica en el embarazo**

Diversos factores tienen un efecto en los niveles séricos de VD, como la edad, la ingesta de VD, la presencia de enfermedades crónicas (incluyendo obesidad, diabetes gestacional, preeclampsia, enfermedad hepática/

renal crónica, enfermedad de Crohn, etc.), así como la variación de la exposición a la luz solar causada por la diferencia de latitud, estación, pigmentación de la piel, ropa, uso de protector solar y actividad al aire libre (Fig. 2)<sup>11,26</sup>.

La deficiencia de la VD se ha relacionado con el porcentaje de superficie corporal expuesta a luz UV, así como el periodo de inicio del embarazo, observándose menores concentraciones de VD circulante en el invierno<sup>27</sup>. Asimismo, se asocia con el estilo de vestimenta que cubre gran parte de superficie corporal, como por ejemplo, las mujeres de culturas del oriente medio<sup>28</sup> y con la exposición al polvo del desierto y al polen<sup>29</sup>.

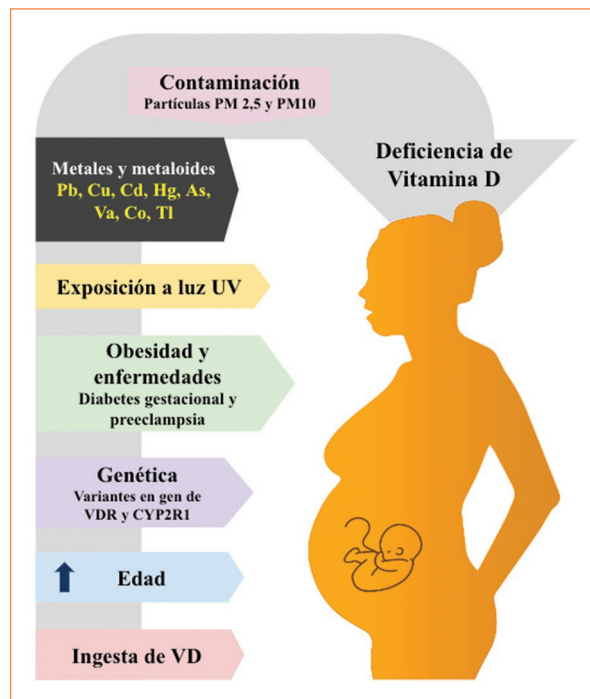
En estudios en donde se han evaluado las diferencias de las concentraciones de VD en zonas con alta contaminación ambiental, se ha observado que este es un factor independiente que se relaciona con los bajos niveles séricos de VD en embarazo<sup>30</sup>. Zhao et al.<sup>31</sup> identificaron que el aumento de 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en la exposición a partículas finas (PM2.5) y partículas con un diámetro aerodinámico  $\leq 10 \mu\text{m}$  (PM10) se asoció con un aumento en el riesgo de ser deficiente de VD, lo cual estudios posteriores han confirmado<sup>31-33</sup>.

Si bien existe abundante evidencia de los daños potenciales asociados con la deficiencia de VD, se ha propuesto que esta problemática debe abordarse desde el punto de vista de la suplementación. Sin embargo, algunos estudios han indicado que rebasar las concentraciones de VD superiores a 150 nmol/l puede ser perjudicial para la salud<sup>34,35</sup>. También se ha sugerido que los contaminantes ambientales pueden interferir con los sistemas endocrinos de VD humana entre los que se incluyen elementos tóxicos<sup>36</sup>. En los niños, el plomo (Pb) en sangre aumenta en verano, y un mecanismo propuesto es la exposición a la luz solar y por consiguiente el aumento estacional de la síntesis de VD en la piel<sup>37</sup>.

La evidencia de la participación de los metales y metaloides en el metabolismo de la VD se ha revisado en diferentes grupos etarios, incluyendo trabajadores de fundición expuestos a metales<sup>38,39</sup>, así como en mujeres que habitan en zonas de mayor exposición a cadmio (Cd)<sup>40</sup> y en mujeres posmenopáusicas<sup>41</sup> y con osteoporosis<sup>42</sup>, en las cuales la concentración de Pb se relaciona inversamente con las concentraciones de VD.

### Vitamina D y metales tóxicos en el embarazo

En la última década ha incrementado la preocupación sobre los efectos de la deficiencia de VD en el



**Figura 2.** Factores que influyen en la deficiencia de VD en el embarazo. As: arsénico; Cd: cadmio; Co: cobalto; Cu: cobre; CYP2R1: citocromo P450-de la familia 2 miembro de la subfamilia R1; Pb: plomo; PM: materia particulada; TI: talio; Va: vanadio; UV: ultravioleta; VD: vitamina D; VDR: receptor de la vitamina D.

embarazo, lo cual ha llevado a que la alternativa más viable sea la suplementación. Sin embargo, algunas investigaciones han evidenciado que altas dosis de VD puede producir efectos perjudiciales para la salud<sup>43</sup>.

Desde la década de los 90 se ha propuesto que la participación de la VD en la absorción de metales tóxicos es similar a la actividad coparticipativa en la absorción de Ca y fosfato, sugiriendo que el Pb, Cd, aluminio y estroncio interfieren con el metabolismo de la VD<sup>1</sup>. En cohortes de mujeres embarazadas, se ha estudiado si la ingesta de nutrientes puede afectar a la toxicocinética de los metales, dado que previamente se ha reportado que la exposición prenatal a Pb tiene un efecto negativo en el crecimiento posnatal asociado a la baja ingesta de Ca<sup>44</sup> y la suplementación con Ca se asocia con reducciones en los niveles de Pb en sangre<sup>45,46</sup>, sugiriendo una posible participación de la VD. Actualmente, los estudios observacionales en mujeres embarazadas han planteado la hipótesis de la posible participación de la VD en el metabolismo de elementos inorgánicos tóxicos, lo cual se discute a continuación.

**ESTUDIOS OBSERVACIONALES**

El estudio Plomo en el Embarazo e Infancia, de una cohorte de Albania, se realizó durante el periodo de 1986 a 1998 para conocer el impacto de la exposición al Pb durante el embarazo sobre el crecimiento y desarrollo de los neonatos. Los resultados demostraron que los niveles de Pb en el suero de las madres en los tres trimestres y al momento del nacimiento fueron bajos y resultaron ser predictores de los niveles de Pb en cordón umbilical, aunque las concentraciones fueron inferiores a las maternas. Se observó una débil asociación negativa entre el Pb en sangre neonatal y la ingesta materna de hierro y VD, pero no de Zn, proteínas o grasas. A nivel cuantitativo, la reducción de dos desviaciones estándar en la ingesta materna de VD (10.5 a 2.4 mg) se asoció con un aumento de 0.18 µg/dl en el Pb en los recién nacidos<sup>47</sup>.

En la Cohorte Materno-Infantil sobre Sustancias Químicas Ambientales (MIREC), 1,938 mujeres embarazadas procedentes de 10 ciudades de Canadá fueron seguidas a partir del primer trimestre de gestación, excluyendo aquellas con enfermedades crónicas, amenaza de aborto y consumo de drogas. Se estimó la ingesta de VD, hierro y Ca por medio de un cuestionario y se evaluaron las concentraciones de manganeso, Cd, Pb y mercurio (Hg) en sangre, cordón umbilical y meconio. Todos los elementos se detectaron en sangre, mientras que no se detectó Cd en el 80% de las muestras de cordón umbilical y en el 97% de muestras de meconio. Las concentraciones medias de Pb, Hg total y Mn en la sangre del cordón umbilical fueron estadísticamente más altas que las concentraciones en sangre materna en el primer y tercer trimestre. La ingesta de Ca se asoció negativamente con los niveles de Cd, Pb, Mn y Hg al tercer trimestre del embarazo. La ingesta de VD se asoció con niveles más bajos de Cd, Pb y Mn en sangre materna y solo con Pb en cordón umbilical<sup>48</sup>.

En un subanálisis posterior en esta cohorte, se analizaron aquellas mujeres con parto prematuro (semana 20 a 36 de gestación) contra aquellas con parto prematuro espontáneo. Las concentraciones de Cd, Pb y Hg en suero fueron mayores en el primer trimestre y cada incremento de 1 µg/dl de Pb o arsénico (As) incrementa el riesgo de parto prematuro y parto prematuro espontáneo. Las concentraciones séricas de Cd y Hg no se relacionaron con el parto prematuro. Se observó una interacción débil cuando se categorizó la VD (< 50 nmol/l), de manera que por cada incremento

de 1 µg/dl de Pb tuvieron mayor riesgo de parto prematuro y espontáneo<sup>49</sup>.

Por otra parte, un estudio descriptivo con 68 mujeres en donde compararon las concentraciones de elementos traza y VD en prematuro y a término, encontraron que en aquellas que tuvieron parto pretérmino, los niveles de magnesio y Zn de suero materno y cordón umbilical fueron menores, sin cambios en las concentraciones de metales pesados en suero, cordón umbilical o tejido placentario. Aunque se observó que el nivel de VD3 y 1,25 hidroxivitamina D3 en suero materno fue menor en aquellas que tuvieron parto pretérmino, los niveles de 25 hidroxivitamina D3 y retinol fueron más altos en suero materno. No se realizaron análisis de asociaciones entre metales pesados y vitaminas<sup>50</sup>.

En una cohorte de 178 mujeres embarazadas en San Antonio de los Cobres Argentina, una zona en donde las concentraciones de litio son altas en el agua potable (5-1,660 µg/l), se cuantificó en suero, orina y agua potable las concentraciones de litio, As, cesio y boro. Tanto el litio en sangre como en orina aumentaron con la edad gestacional, mientras que las variaciones de la VD3 dependieron de la temporada de muestreo, con mayores concentraciones observadas en verano. En los análisis de regresión lineal, se observó una asociación inversa del litio en sangre con la VD3, Ca y magnesio en orina. No se observó esta asociación con As y boro. A nivel cuantitativo, cada aumento de 25 µg/l de litio en sangre, se asoció con alta probabilidad de tener niveles de VD por debajo de los 30 nmol/l<sup>51</sup>. Posteriormente, se comunicó que en esta cohorte se encontró que la exposición a boro y antimonio se relaciona con una longitud más corta relativa de los telómeros en leucocitos maternos y el litio con una longitud más larga, independientemente del estatus de VD<sup>52</sup>.

En la cohorte prospectiva de nacimientos (LIFECODES) en Boston, se estudiaron los factores de riesgo de preeclampsia, con un estudio anidado de casos y controles de parto prematuro en relación con la concentración de metales. Los bajos niveles de VD a las 10 semanas de gestación se relacionaron con la edad (< 24 años), de raza afroamericana, con nivel socioeconómico bajo, mayor índice de masa corporal antes del embarazo y ausencia de suplementación con multivitamínicos durante el embarazo. Las mujeres con deficiencia de VD tenían un 56% más de Pb, un 98% más de estaño (Sn) y un 26% de niveles circulantes de Zn. Por cada aumento de 10 ng/ml en 25(OH)D, la disminución en cada uno de estos metales fue del 14% para el Pb, del 22% para el Sn y del 10% para el Zn. Por el contrario, este aumento de 10 ng/ml en 25(OH)D se asoció con un incremento



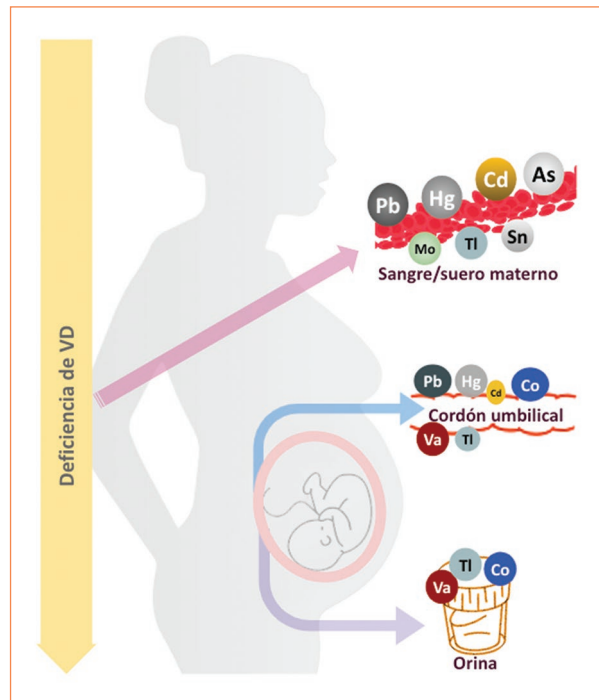
del 8% de la concentración de molibdeno. Se observó que únicamente en mujeres que comunicaron ser de raza negra o fueron clasificadas en otra categoría racial, tenían valores superiores de talio (Tl) (40%) y únicamente el Sn y el Pb fueron más altos en mujeres con 25(OH)D bajo en todos los grupos raciales<sup>53</sup>.

Fang et al. encontraron en 2021 que cada duplicación de la concentración en orina de vanadio (Va), cobalto (Co) y Tl contribuyó a la disminución de VD en cordón umbilical (reducción del 18.2, 16.2 y 20.5%, respectivamente). Los análisis demostraron que dichas asociaciones entre las concentraciones de metales en orina con las concentraciones de VD de cordón umbilical siguen un comportamiento casi lineal, dependiendo del trimestre. Además, observaron un potencial sinergismo entre Va y Co para la disminución de VD en cordón umbilical (Fig. 3)<sup>54</sup>.

Algunos estudios observacionales cuestionan la direccionalidad de esta asociación, debido a que los trabajadores expuestos a Pb tienen menores concentraciones de VD, mientras que otros estudios sugieren que las concentraciones altas de VD se asocian con niveles bajos de metales en mujeres embarazadas y en niños. Fisher et al.<sup>55</sup> abordaron la bidireccionalidad de la relación de la VD con la presencia de metales pesados. Tras un análisis multivariante robusto, observaron que el aumento de metales pesados puede estar asociado con las concentraciones de VD. Interesantemente, los análisis bidireccionales multivariantes sugieren que el nivel de VD puede modificar las concentraciones de metales tóxicos en el embarazo y enfatizan en que se desconoce el mecanismo por el cual las concentraciones más altas de VD pueden evitar la absorción de metales como Pb y Cd, lo cual debe investigarse en diferentes poblaciones<sup>55</sup>.

### Estudios de suplementación

Inicialmente, un ensayo aleatorizado y controlado por placebo investigó si la suplementación con VD aumenta los niveles circulantes de metales tóxicos durante el embarazo en una cohorte de Bangladesh. Las dosis de VD fueron 4,200, 16,800 o 28,000 UI de VD<sub>3</sub> a partir del segundo trimestre de embarazo. Los niveles promedio de Pb y Cd en cordón umbilical materno y neonatal fueron en promedio un 6 a 7.4% más altos en los grupos que recibieron suplementación con VD que el grupo placebo, pero los intervalos de confianza incluyeron el valor nulo. A niveles más altos de suplementación de VD (16,800 y 28,000 UI), se incrementó la probabilidad de encontrar niveles de Pb y Cd detectables en cordón umbilical. Es importante notar que la medición de metales únicamente fue antes del parto<sup>56</sup>.



**Figura 3.** Metales y metaloides tóxicos en sangre y orina materna asociados con la deficiencia de vitamina D en el embarazo y en cordón umbilical en el parto. As: arsénico; Cd: cadmio; Co: cobalto; Cu: cobre; Pb: plomo; Sn: estaño; Tl: talio; Va: vanadio.

### ¿La vitamina D promueve la absorción de metales o los metales pesados promueven la deficiencia de vitamina D?

El cuestionamiento del rol de la VD durante el embarazo en la absorción de metales aún es un tema con evidencia limitada, por lo que se desconocen los mecanismos a nivel preclínico y clínico. La evidencia hasta ahora establecida en los estudios observacionales es clara en la relación negativa entre los niveles de metales pesados circulantes durante el embarazo y las concentraciones de VD, pero los estudios en animales que apoyen a establecer causalidad son nulos.

A nivel experimental, Moon<sup>1</sup> propuso un mecanismo de absorción de Pb en ratas y polluelos con deficiencia de VD. Posteriormente, se sugirió que debido a que la VD estimula la expresión de canales de Ca, como los de la superfamilia de canales de potencial receptor transitorio, familia vanilloide 6 (TRPV6) en placenta y proteínas fijadoras de Ca (calbindinas) en intestino, estas son posibles vías para que el Ca, Cd y Pb puedan unirse con mayor facilidad en placenta, de manera que los metales tóxicos pudieran seguir vías de absorción

transcelular de Ca y transferencia fetal, aunque no se excluyen otras vías de absorción<sup>57</sup>.

En ratas expuestas al isótopo de Cesio 137 a una dosis de 150 becquerelios/día durante 21 días a partir del primer día del parto, se evaluó su efecto en el metabolismo de la VD y Ca, no observando efecto hepatotóxico o nefrotóxico, pero sí un incremento de 1,25(OH)2D3, la hormona activa de la VD sin cambios en los valores plasmáticos de VD circulante. Asimismo, se observó menor expresión de ARN mensajero de *cyp2r1* u *cyp27b1*, sin cambios en la expresión del mensajero del receptor de la VD<sup>58</sup>. En este sentido, se ha reportado que polimorfismos en el gen de CYP2R1 se asocian con la deficiencia de VD en mujeres embarazadas<sup>59-61</sup>, así como en la recurrencia de aborto espontáneo<sup>62</sup>. Las mujeres embarazadas que tienen la variante rs10741657 de este gen pueden ser más susceptibles a la suplementación con VD<sup>60</sup>. Entonces podría suponerse que la respuesta a la suplementación de VD y la relación con los metales pesados debería abordarse con análisis del genoma, transcriptoma y proteoma, con el fin de entender la participación del fondo genético en la respuesta a VD.

También se ha hipotetizado una relación inversa, en donde la exposición a metales pesados altera la homeostasis placentaria al inducir estrés oxidativo, alterando el metabolismo del glutatión e inhibiendo la actividad Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa<sup>63</sup>. Asimismo, dado que la biosíntesis de la VD depende del metabolismo hepático, el daño oxidativo en mitocondrias y retículo endoplasmático pueden explicar las asociaciones observadas en los estudios longitudinales, lo que resulta en la supresión de la hidroxilación de la VD3/D2 a 25(OH)D en el hígado<sup>54,64,65</sup>. En este sentido, es importante abordar estudios en animales en donde se analice el efecto de la VD en el metabolismo de metales y metaloides.

Finalmente, aún no existe un consenso claro de la suplementación de VD en el embarazo y debe considerarse que la mayoría de las recomendaciones incluyen otros micronutrientes que deben considerarse en el diseño de experimentos e intervenciones. Por ejemplo, un estudio transversal de mujeres coreanas muestra que los niveles bajos de VD aumentan el riesgo de anemia por deficiencia de hierro, y que esta anemia se relaciona con el incremento de Cd en sangre<sup>66</sup>.

## Conclusiones

Los estudios clínicos actuales en donde grandes cohortes han evaluado la trayectoria de la deficiencia de VD y los metales pesados durante el embarazo, sugieren un papel importante de los niveles de VD

maternal al inicio del embarazo para poder observar menores concentraciones de metales pesados al término de este, lo cual debe corroborarse en los próximos estudios. Se debe considerar que antes de diseñar estudios de suplementación con VD en poblaciones con mayor exposición a metales, se requiere de evidencia experimental para descartar la posible absorción de metales como Pb y Cd cuando se suplementa con VD durante todo el embarazo.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Adriana E. Jiménez-Osorio por su apoyo en el diseño de las figuras.

## Financiamiento

Este trabajo fue financiado por los Fondos Universitarios Estatales Genéricos de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (13548\_2022).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Moon J. The role of vitamin D in toxic metal absorption: a review. *J Am Coll Nutr.* 1994;13(6):559-64.
2. van Driel M, van Leeuwen JPTM. Vitamin D endocrinology of bone mineralization. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:46-51.

3. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:36-45.
4. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res.* 2011;59(6):881-6.
5. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):582S-586S.
6. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(4):482-96.
7. Schröder-Heurich B, Springer CJP, von Versen-Höyneck F. Vitamin D effects on the immune system from periconception through pregnancy. *Nutrients.* 2020;12(5):1432.
8. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism.* 2018;86:112-23.
9. Zittermann A, Koerfer R. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications. *Mol Aspects Med.* 2008;29(6):423-32.
10. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):491S-499S.
11. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(1):50-60.
12. Salle BL, Delvin EE, Laplante A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1317S-24S.
13. Jones KS, Assar S, Hampanich D, Bouillon R, Lambrechts D, Prentice A, et al. 25(OH)D<sub>2</sub> half-life is shorter than 25(OH)D<sub>3</sub> half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3373-81.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
15. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D [Internet]. Washington (DC): National Academies Press; 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070>
16. Hollis BW. The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3149-51.
17. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1752S-8S.
18. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:113-30.
19. Tareke AA, Alem A, Debebe W, Bayileegn NS, Abebe MS, Abdu H, et al. Maternal vitamin D and growth of under-five children: a systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Glob Health Action.* 2022;15(1):2102712.
20. Saraf R, Morton SMB, Camargo CAJ, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016;12(4):647-68.
21. Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CAJ. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):436.e1-8.
22. Perichart-Perera O, González-Leyva CP, González-Ludlow I, Tolentino-Dolores M, Solís-Paredes M, Reyes-Muñoz E, et al. Vitamin D deficiency in Mexican pregnant women: is supplementation with  $\leq 400$  IU/day enough? *Nutrients.* 2020;12(9):2517.
23. Butts SF, Seifer DB, Koelper N, Senapati S, Sammel MD, Hoofnagle AN, et al. Vitamin D deficiency is associated with poor ovarian stimulation outcome in PCOS but not unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(2):369-78.
24. Chen YH, Fu L, Hao JH, Yu Z, Zhu P, Wang H, et al. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1912-9.
25. Xia J, Song Y, Rawal S, Wu J, Hinkle SN, Tsai MY, et al. Vitamin D status during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study in a multiracial cohort. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(8):1895-905.
26. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(2):115-24.
27. Yun C, Chen J, He Y, Mao D, Wang R, Zhang Y, et al. Vitamin D deficiency prevalence and risk factors among pregnant Chinese women. *Public Health Nutr.* 2017;20(10):1746-54.
28. Owie E, Afolabi BB. Vitamin D deficiency in pregnant women and newborns in Lagos, Nigeria. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(5):616-21.
29. Kanatani KT, Adachi Y, Hamazaki K, Onishi K, Go T, Hirabayashi K, et al. Association between vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214797.
30. Hosseinpanah F, Pour SH, Heibatollahi M, Moghbel N, Asefzade S, Azizi F. The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: a cross sectional study. *BMC Public Health.* 2010;10:519.
31. Zhao Y, Wang L, Liu H, Cao Z, Su X, Cai J, et al. Particulate air pollution exposure and plasma vitamin D levels in pregnant women: a longitudinal cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(8):3320-6.
32. Yang D, Chen L, Yang Y, Shi J, Huang Z, Li M, et al. Effect of PM<sub>2.5</sub> exposure on vitamin D status among pregnant women: a distributed lag analysis. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2022;239:113642.
33. Llopis M, Ventura PS, Brachowicz N, Sangüesa J, Murcia M, Lopez-Espinosa MJ, et al. Sociodemographic, lifestyle, and environmental determinants of vitamin D levels in pregnant women in Spain. *Environ Int.* 2023;182:108293.
34. Amrein K, Quraishi SA, Litonjua AA, Gibbons FK, Pieber TR, Camargo CAJ, et al. Evidence for a U-shaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1461-9.
35. Stolzenberg-Solomon RZ, Jacobs EJ, Arslan AA, Qi D, Patel AV, Helzlsouer KJ, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of pancreatic cancer: Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010;172(1):81-93.
36. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int.* 2019;122:67-90.
37. Ngueta G, Gonther C, Levallois P. Colder-to-warmer changes in children's blood lead concentrations are related to previous blood lead status: results from a systematic review of prospective studies. *J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS.* 2015;29:39-46.
38. Chalkley SR, Richmond J, Bartrop D. Measurement of vitamin D<sub>3</sub> metabolites in smelter workers exposed to lead and cadmium. *Occup Environ Med.* 1998;55(7):446-52.
39. Mazumdar I, Goswami K, Ali MS. Status of serum calcium, vitamin D and parathyroid hormone and hematological indices among lead exposed jewelry workers in Dhaka, Bangladesh. *Indian J Clin Biochem.* 2017;32(1):110-6.
40. Chen C, Zhang HJ, Zhai HL, Chen Y, Han B, Li Q, et al. Association between blood cadmium and vitamin D levels in the Yangtze Plain of China in the context of rapid urbanization. *Chin Med J (Engl).* 2020;134(1):53-9.
41. Jackson LW, Cromer BA, Panneerselvamm A. Association between bone turnover, micronutrient intake, and blood lead levels in pre- and postmenopausal women, NHANES 1999-2002. *Environ Health Perspect.* 2010;118(11):1590-6.
42. Silbergeld EK, Schwartz J, Mahaffey K. Lead and osteoporosis: mobilization of lead from bone in postmenopausal women. *Environ Res.* 1988;47(1):79-94.
43. Schwalfenberg GK, Genuis SJ. Vitamin D, essential minerals, and toxic elements: exploring interactions between nutrients and toxicants in clinical medicine. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015:318595.
44. Hong YC, Kulkarni SS, Lim YH, Kim E, Ha M, Park H, et al. Postnatal growth following prenatal lead exposure and calcium intake. *Pediatrics.* 2014;134(6):1151-9.
45. Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Téllez-Rojo MM, Mercado-García A, Peterson KE, Schwartz J, et al. Effect of calcium supplementation on blood lead levels in pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Environ Health Perspect.* 2009;117(1):26-31.
46. Gulson B, Mizon K, Korsch M, Taylor A. Revisiting mobilisation of skeletal lead during pregnancy based on monthly sampling and cord/maternal blood lead relationships confirm placental transfer of lead. *Arch Toxicol.* 2016;90(4):805-16.
47. Schell LM, Denham M, Stark AD, Gomez M, Ravenscroft J, Parsons PJ, et al. Maternal blood lead concentration, diet during pregnancy, and anthropometry predict neonatal blood lead in a socioeconomically disadvantaged population. *Environ Health Perspect.* 2003;111(2):195-200.
48. Arbuckle TE, Liang CL, Morisset AS, Fisher M, Weiler H, Cirtiu CM, et al. Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: The MIREC study. *Chemosphere.* 2016;163:270-82.
49. Fisher M, Marro L, Arbuckle TE, Potter BK, Little J, Weiler H, et al. Association between toxic metals, vitamin D and preterm birth in the Maternal-Infant research on environmental chemicals study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2023;37(5):447-57.
50. Kucukaydin Z, Kurdoglu M, Kurdoglu Z, Demir H, Yoruk IH. Selected maternal, fetal and placental trace element and heavy metal and maternal vitamin levels in preterm deliveries with or without preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(5):880-9.
51. Harari F, Åkesson A, Casimiro E, Lu Y, Vahter M. Exposure to lithium through drinking water and calcium homeostasis during pregnancy: A longitudinal study. *Environ Res.* 2016;147:1-7.
52. Herlin M, Broberg K, Igra AM, Li H, Harari F, Vahter M. Exploring telomere length in mother-newborn pairs in relation to exposure to multiple toxic metals and potential modifying effects by nutritional factors. *BMC Med.* 2019;17(1):77.
53. Jukic AMZ, Kim SS, Meeker JD, Weiss ST, Cantonwine DE, McElrath TF, et al. A prospective study of maternal 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in the first trimester of pregnancy and second trimester heavy metal levels. *Environ Res.* 2021;199:111351.
54. Fang X, Qu J, Huan S, Sun X, Li J, Liu Q, et al. Associations of urine metals and metal mixtures during pregnancy with cord serum vitamin D Levels: A prospective cohort study with repeated measurements of maternal urinary metal concentrations. *Environ Int.* 2021;155:106660.

55. Fisher M, Potter B, Little J, Oulhote Y, Weiler HA, Fraser W, et al. Blood metals and vitamin D status in a pregnancy cohort: A bidirectional biomarker analysis. *Environ Res.* 2022;211:113034.
56. Jukic AMZ, Zuchniak A, Qamar H, Ahmed T, Mahmud AA, Roth DE. Vitamin D treatment during pregnancy and maternal and neonatal cord blood metal concentrations at delivery: results of a randomized controlled trial in Bangladesh. *Environ Health Perspect.* 2020;128(11):117007.
57. Kovacs G, Danko T, Bergeron MJ, Balazs B, Suzuki Y, Zsembery A, et al. Heavy metal cations permeate the TRPV6 epithelial cation channel. *Cell Calcium.* 2011;49(1):43-55.
58. Tissandie E, Guéguen Y, Lobaccaro JMA, Grandcolas L, Grison S, Aigueperse J, et al. Vitamin D metabolism impairment in the rat's offspring following maternal exposure to 137cesium. *Arch Toxicol.* 2009;83(4):357-62.
59. Shao B, Jiang S, Muyiduli X, Wang S, Mo M, Li M, et al. Vitamin D pathway gene polymorphisms influenced vitamin D level among pregnant women. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2018;37(6 Pt A):2230-7.
60. Moon RJ, Harvey NC, Cooper C, D'Angelo S, Curtis EM, Crozier SR, et al. Response to antenatal cholecalciferol supplementation is associated with common vitamin D-related genetic variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2941-9.
61. Moon RJ, Cooke LDF, D'Angelo S, Curtis EM, Titcombe P, Davies JH, et al. Maternal and fetal genetic variation in vitamin D metabolism and umbilical cord blood 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):e3403-10.
62. Liu DY, Li RY, Fu LJ, Adu-Gyamfi EA, Yang Y, Xu Y, et al. SNP rs12794714 of CYP2R1 is associated with serum vitamin D levels and recurrent spontaneous abortion (RSA): a case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2021;304(1):179-90.
63. El-Boshy M, Refaat B, Almammani RA, Abdelghany AH, Ahmad J, Idris S, et al. Vitamin D(3) and calcium cosupplementation alleviates cadmium hepatotoxicity in the rat: Enhanced antioxidative and anti-inflammatory actions by remodeling cellular calcium pathways. *J Biochem Mol Toxicol.* 2020;34(3):e22440.
64. Permenter MG, Dennis WE, Sutto TE, Jackson DA, Lewis JA, Stallings JD. Exposure to cobalt causes transcriptomic and proteomic changes in two rat liver derived cell lines. *PLoS One.* 2013;8(12):e83751.
65. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-29.
66. Suh YJ, Lee JE, Lee DH, Yi HG, Lee MH, Kim CS, et al. Prevalence and relationships of iron deficiency anemia with blood cadmium and vitamin D levels in Korean women. *J Korean Med Sci.* 2016;31(1):25-32.