



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3



**INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN CON FSH-REC/LH-REC  
EN PACIENTES INFÉRTILES CON DISFUNCIÓN  
HIPOTÁLAMO HIPOFISARIA**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:  
**DRA. VANIA YSSEL FERNÁNDEZ RAMOS**

**No. DE REGISTRO: R-2010-3504-9**

ASESOR:  
DR. VÍCTOR SAÚL VITAL REYES

COLABORADORES:  
DR. LUIS MIGUEL BEDIA SÁNCHEZ  
DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ



MEXICO, D.F. 2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. VICTOR SAUL VITAL REYES**  
**JEFE DE SERVICIO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION Y GINECO**  
**ENDOCRINOLOGIA**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**  
**U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DR. OSCAR ARTURO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ**  
**DIRECTOR TITULAR DE LA U.M.A.E. No. 3**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**  
**U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ**  
**DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**  
**U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DRA. MARIA GUADALUPE VELOZ MARTÍNEZ**  
**JEFE DE LA DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**  
**U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DR. MANUEL MARIO MATUTE GONZÁLEZ**  
**JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**  
**U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

DR. VICTOR SAUL VITAL REYES  
JEFE DE SERVICIO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN Y GINECO  
ENDOCRINOLOGIA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
victor.vital@imss.gob.mx

**INVESTIGADORES ASOCIADOS:**

DR. LUIS MIGUEL BEDIA SÁNCHEZ.  
MÉDICO DE BASE ADSCRITO AL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN  
Y GINECO ENDOCRINOLOGIA.  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ  
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**TESISTA:**

DRA. VANIA YSSEL FERNÁNDEZ RAMOS  
MEDICO RESIDENTE DE CUARTO GRADO DE LA ESPECIALIDAD DE  
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
U.M.A.E. GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**Agradecimientos:**

**A MIS PADRES**, por su amor inmensurable y ser pilar esencial de mi desarrollo personal y un apoyo incondicional en mi formación profesional.

**A MIS HERMANOS**, por su amor y apoyo.

**A TODOS Y CADA UNO DE LOS MÉDICOS** que han influido y contribuido con sus valiosas enseñanzas.

**A TODOS MIS COMPAÑEROS** que durante el tiempo de residencia lograron con su presencia ser un gran apoyo.

**A EL DR. VICTOR SAUL VITAL REYES, EL DR. LUIS MIGUEL BEDIA SÁNCHEZ, INVESTIGADORES COLABORADORES Y MÉDICOS ADSCRITOS EN EL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN**, por su paciencia, dedicación, esfuerzo y enseñanza para la realización de este proyecto de investigación.

**Índice:**

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN.....	2
DIRECTORIO.....	3
AGRADECIMIENTOS.....	4
ÍNDICE.....	5
RESUMEN.....	6
MARCO TEORICO.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
OBJETIVO.....	17
HIPÓTESIS.....	18
MATERIAL Y METODOS.....	19
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN.....	36
CONCLUSIONES.....	38
REFERENCIAS.....	39
ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	41
ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	42

## Resumen:

**Titulo:** Inducción de la ovulación con FSH-rec/LH-rec en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo hipofisaria.

La inducción de ovulación con FSH-rec ha demostrado eficacia en estimulación del desarrollo folicular y ovulación, sin embargo algunas pacientes finalizan ciclos sin una adecuada respuesta. La LH juega un papel esencial en la maduración folicular. En inducción de la ovulación y técnicas de reproducción asistida de baja complejidad, la experiencia con FSH-rec /LH-rec es limitada.

**Objetivo:** Determinar si la administración de FSH-rec más LH-rec en la inducción de la ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo hipofisaria mejora la respuesta ovulatoria.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio piloto, abierto, prospectivo, longitudinal, comparando la respuesta de 3 esquemas de inducción de la ovulación en pacientes seleccionadas, realizando cuantificaciones hormonales, determinando ovulación, embarazo y presencia de síndrome de hiperestimulación ovárica.

**Análisis estadístico:** Medidas de tendencia central y estadística inferencial a través de ANOVA.

**Resultados:** Se analizaron tres grupos piloto: Grupo A (n=5) con dosis FSH/LH-rec 75/75 UI, Grupo B (n=6) con esquema FSH 150 UI/LH 37.5UI y el Grupo C (n=9) con esquema FSH 75UI/LH 75 UI. Los resultados preliminares demuestran homogeneidad de los grupos en edad, IMC y duración de la infertilidad. Se observó un promedio basal de FSH mayor en el grupo C, con valores similares en el grupo A y B (9.8 vs 8.2 vs 8.6 ng/dl respectivamente,  $p=0.83$ ). El nivel promedio basal de LH fue mayor en el grupo A en comparación con el B y el C (7.9 vs 4.3 vs 5.9 ng/dl, respectivamente;  $p=0.83$ ) y el valor medio de estradiol basal fue menor en el grupo C (29.8 ng/dl), siendo similares en el grupo A y B (47.2 y 42.8 ng/dl,  $p=0.37$ ); El valor de FSH al día 14 fue significativamente mayor en el grupo B que en el C (6.5 vs 5.3 ng/dl,  $p=0.05$ ) y el valor medio de LH y de estradiol al día 14 fueron mayores en el grupo B que el C ( $p=0.34$ ). En el grupo C se observó un tamaño folicular mayor (17.1 mm) en comparación con el grupo A y B (4.3 vs 16.8 mm,  $p=0.56$ ). El grosor endometrial fue mayor en el grupo C que en el B, y éste mayor que el A (10.5 vs 10.1 vs 7 mm, respectivamente;  $p=0.002$ ). La progesterona mostró niveles mayores en el grupo C que en el grupo A (14.5 vs 13.4 ng/ml;  $p=0.207$ ), con valores anovulatorios en el grupo B. El número de embarazos fue similar en el grupo A y el C. El grupo con mayor frecuencia de hiperestimulación ovárica fue el B.

**Conclusiones:** Se sugiere que el empleo de LH-rec puede ser beneficioso en esquemas de inducción de la ovulación con FSH-rec, y la respuesta ser independiente de la dosis. El síndrome de hiperestimulación ovárica parece estar relacionado directamente con dosis altas de FSH-rec y ser independiente de la administración de LH-rec. Se requiere incrementar el tamaño de la muestra, para demostrar la eficacia y/o beneficios de adicionar LH-rec a FSH-rec en hiperestimulación ovárica controlada en pacientes infértiles anovulatorias sometidas a técnicas de reproducción asistida de baja complejidad.

## **Marco teórico:**

La integridad del eje hipotálamo hipófisis ovario es indispensable para un correcto ciclo ovárico y la consecuente producción de un ovocito maduro cada mes, situación que se presenta en aproximadamente 350 ocasiones en la vida de cada mujer con ciclos ovulatorios normales. Los restantes folículos, que constituyen la mayoría, están destinados a la atresia. El desarrollo desde la etapa de folículo primario hasta folículo antral es independiente de las gonadotrofinas y está regulado por un complejo sistema parácrino intraovárico. Las gonadotrofinas actúan solo cuando el folículo alcanza la etapa antral, que tiene un diámetro de 5-10 mm<sup>3</sup>.<sup>1</sup>

La importante disminución en la secreción del cuerpo lúteo y el aumento de los pulsos de GnRH (uno cada 90 minutos en lugar de uno cada 4 horas de la fase lútea) inducen un aumento de la concentración sérica de FSH, la cual actúa sobre 1-15 folículos antrales reclutados. Los folículos antrales están constituidos por células de la teca y por pocas capas de células de la granulosa inmadura. Solamente en las células de la teca existen receptores para LH. De acuerdo con el modelo de dos células-dos gonadotrofinas, los niveles bajos de LH actúan en las células de la teca para inducir la síntesis de andrógenos, los cuales sirven de sustrato para la producción de estrógenos por aromatización en las células de la granulosa como respuesta al estímulo de la FSH.<sup>1</sup> Además, del sustrato para la producción de estrógenos por células de la granulosa, el aumento de andrógenos inducido por la LH incrementa la acción estimulante de la FSH sobre los folículos. Pero cuando el nivel de andrógenos supera la



capacidad de la aromatasa, los efectos del exceso de andrógenos no aromatizados son deletéreos y ocasionan atresia folicular.<sup>1</sup>

Durante la fase folicular media hay desarrollo de los folículos sin haberse establecido la dominancia folicular, con aumento de estradiol e inhibina y la consecuente disminución de FSH. El más vascularizado de los folículos y por lo tanto, el expuesto a mayores niveles de aromatasa se va estableciendo como dominante. La LH en esta etapa provoca una disminución en la expresión de los receptores de FSH y una potenciación de los receptores de LH.<sup>1</sup>

En la fase folicular tardía, al disminuir los niveles de FSH, por retroalimentación negativa a causa del aumento de estradiol e inhibina, así como por disminución de los receptores de FSH por acción de la LH, los folículos menos desarrollados, que tienen células de la granulosa, dependientes de la FSH, iniciarán la apoptosis. Las células de la granulosa maduras de folículos mayores se escapan de la apoptosis, puesto que disponen ya de receptores para LH, mientras que la misma LH causará la apoptosis de los folículos menos desarrollados y mantendrá el crecimiento del folículo dominante, cuyo destino será la ovulación.<sup>1</sup>

Los niveles de estrógenos continúan elevándose hasta alcanzar un nivel que dispara el pico ovulatorio de LH, que induce la reanudación y culminación de la meiosis en el ovocito, la rotura de la pared del folículo y la luteinización de las células de la granulosa para dar origen al cuerpo lúteo. Esta descarga de LH es consecuencia de una descarga hipotalámica de GnRH. El pico de LH es autolimitado y tiene una duración aproximada de 48 horas.<sup>1</sup>

En un estudio reciente se demostró que el aumento de LH resultante en ovulación es extremadamente variable en cuanto a configuración, amplitud y duración, como se constató en 43 mujeres con ciclos menstruales regulares estudiadas. Puede ser de inicio abrupto o gradual y con una configuración en forma de pico, bifásica o en meseta. La duración en ocasiones excede los tres días. Su inicio es el indicador cronológico más certero de la ovulación, que se presentará en 34-36 horas más tarde. El pico de la LH induce asimismo la expresión de los receptores de progesterona. Es el estímulo de la progesterona el que incrementa la producción de proteasas específicas que participan en los procesos de rotura folicular. <sup>1</sup>

Aún antes de la liberación del ovocito, las células de la granulosa inician la luteinización y producción de progesterona. Estos niveles crecientes de progesterona ocasionan cambios importantes en el endometrio, en el cual cesan las mitosis, se organizan las glándulas y se inicia la expresión de genes necesarios para la implantación. Por acción de la progesterona, la frecuencia de pulsos de GnRH para liberar LH se reduce a uno cada 3 o 4 horas. La vascularización de las células de la granulosa en la fase lútea se inicia por acción de ciertos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), en respuesta a la LH. Esta vascularización es necesaria para que el colesterol llegue a las células de la granulosa luteinizadas y sirva de sustrato para la secreción de hormonas esteroideas. <sup>1</sup>

Se ha demostrado que los pulsos de LH continúan aún después de la ovulación. Además, se han encontrado receptores funcionales de LH en células epiteliales y estromales endometriales en seres humanos. La actividad biológica de este receptor alcanza su máximo en la fase lútea temprana. Los pulsos post ovulatorios de LH

pueden representar entonces, un estímulo para producir cambios funcionales en el endometrio con fines de implantación. Más tarde cuando el trofoblasto inicia la síntesis de HGC, los mismos receptores pueden traducir esta señal con el fin de modificar la función celular. <sup>1</sup>

La farmacología de la estimulación ovárica ha sido fuertemente influenciada por la teoría de las dos células-dos gonadotropinas, e históricamente, los protocolos de estimulación folicular han incluido tanto la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante del folículo (FSH) con la intención de reproducir la fisiología normal de la foliculogénesis. <sup>2,3</sup>

Durante los años recientes el efecto de LH en la maduración folicular y pronóstico de embarazo durante el curso de la estimulación ovárica en relación con técnicas de reproducción asistida ha recibido una creciente atención. <sup>3</sup>

De acuerdo con los conceptos actuales en la foliculogénesis, la LH juega un papel esencial en estadios finales de la maduración folicular. Una vez que ocurre un adecuado desarrollo folicular en respuesta al tratamiento con FSH, las células de la granulosa se vuelven más receptivas a la estimulación con LH, y la LH se vuelve capaz de ejercer sus acciones tanto en las células de la teca como de la granulosa. De hecho, bajo concentraciones permisivas de FSH y LH, la respuesta es aditiva. Aun más, se ha postulado que la maduración folicular reduce su dependencia de FSH mediante la adquisición de receptores para LH. Además la LH puede jugar un papel esencial en determinar la maduración óptima y desarrollo de la unidad folículo-ovocitaria. La adición de LH durante la estimulación pudiera ofrecer ventajas en el desarrollo folicular

mejorando la producción local de estrógenos y por lo tanto la concentración de estos al nivel del líquido folicular pudiera favorecer la nutrición y maduración del ovocito.<sup>3</sup>

La inducción de la ovulación con gonadotrofinas obtenidas de orina de mujeres menopáusicas ha demostrado resultados satisfactorios. Sin embargo, la variabilidad en la concentración de FSH, LH e incluso de HCG de lote a lote, y la presencia potencial de contaminantes, han hecho que la respuesta al protocolo de estimulación tenga diferentes resultados, por lo que se prefiere el uso de esquemas de inducción de la ovulación con gonadotrofinas de origen recombinante.<sup>1</sup>

El avance en ingeniería genética ha permitido obtener LH recombinante (Lutropina alfa) con un contenido de LH de 99.9% sin actividad residual de FSH, esta es la primera preparación pura de alta calidad conteniendo LH con un perfil de isoformas constante; estructuralmente, la LH es una glicoproteína heterodimérica que comprende una asociación no covalente de una subunidad proteica alfa y beta. La molécula también contiene tres grupos de oligosacáridos, la presencia y composición de estas porciones de carbohidratos es esencial para la potencia biológica tanto *in vitro* como *in vivo*. La LH recombinante tiene una actividad de 75 UI de LH de manera exacta con base en el conocimiento de la masa (microgramos) presente en el producto, se absorbe bien después de la administración intramuscular (I.M.) o subcutánea (S.C.) con una biodisponibilidad absoluta de 50–60% de la dosis inyectada, alcanza concentraciones séricas máximas dentro de las 5 horas de la inyección s.c. y la vida media terminal sérica es de 12-18 horas (lo que es congruente con la administración de una vez al día).<sup>4,5,6</sup> Usando la misma tecnología se produce la FSH recombinante, esta molécula es similar a la FSH de origen hipofisario y a la de origen urinario aunque con diferencias

pequeñas en la estructura de las cadenas laterales de carbohidratos y contiene más isoformas básicas que la hormona obtenida de fuentes naturales, tiene una pureza del 99%, es muy estable y no contiene ninguna actividad de LH. <sup>6</sup>

La inducción de la ovulación con gonadotrofinas es la primera línea de tratamiento para pacientes anovulatorias quienes han fallado en la ovulación o concepción después de citrato de clomifeno. Estos tratamientos son eficaces en ambos grupos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el grupo II/Ovario Poliquístico (SOP) como en pacientes del grupo I/pacientes con hipogonadismo hipogonadotrófico. <sup>7</sup>

A pesar de que la inducción de ovulación con FSH-rec tiene una eficacia demostrada en la estimulación del desarrollo folicular, algunas pacientes finalizan los ciclos de estimulación sin una adecuada respuesta folicular y los folículos desarrollados no llegan a una maduración adecuada. Se han postulado varias teorías. Primero, es posible que la administración de FSH altere la secreción de GnRH a nivel del hipotálamo, suprimiendo la secreción de LH. Alternativamente, la FSH puede actuar directamente en la glándula pituitaria para disminuir la secreción de LH o su vida media. Finalmente la FSH puede estimular los varios para producir sustancias tales como inhibina, esteroides ováricos o factor atenuador de gonadotrofinas, indirectamente reduciendo la secreción pituitaria de LH. <sup>8</sup>

El papel de la LH en la maduración folicular controlada ha sido debatida tanto en estudios humanos como en no humanos, como primates; mientras algunos estudios han concluido que una relación FSH:LH de 1:0 es suficiente para producir ovocitos viables, otros han propuesto que la inclusión de LH optimiza el desarrollo folicular. <sup>9</sup>

Pocos estudios aleatorizados han investigado el papel de la suplementación con LH. Ferrarte y colaboradores (2004) encontraron un aumento en la tasa de embarazo en 54 hiporespondedoras después de la suplementación con LH, y Lisi y colaboradores (2005) encontraron que 79 pacientes manejadas con FSH-rec y LH-rec tenían un aumento significativo de las tasas de embarazo en comparación con los grupos control. En otro estudio realizado por Placido y colaboradores en, 2005, se encontró que las baja respondedoras tenían más ovocitos recuperados tras la adición de LH-rec desde el día 8 en comparación con aquellos en donde la dosis de FSH se incrementa.<sup>10</sup>

El mayor estudio randomizado hasta ahora, exploró el efecto del suplemento con 150UI de LH-r del día 6 de la estimulación, mostrando una tendencia baja en las tasas de embarazo en mujeres jóvenes, pero lo contrario en mujeres mayores de 35 años.<sup>10</sup>

Un reciente meta análisis de cuatro estudios indica que el suplemento con LH-rec no incrementa la tasa de embarazo, tasa de implantación o disminuya la tasa de aborto.<sup>3</sup>

Del total, los estudios actualmente disponibles no proveen evidencia del incremento en las tasas de embarazo después del suplemento de LH durante la fase folicular.<sup>10</sup>

## **Justificación:**

El objetivo de los protocolos de inducción de ovulación en pacientes normogonadotrópicas con Disfunción Hipotálamo Hipofisaria (Grupo II de la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud) e infertilidad es obtener el desarrollo mono folicular, alcanzar la ovulación, el logro de embarazo, y disminuir el riesgo de embarazo múltiple y/o síndrome de hiperestimulación ovárica.

Dado que la fisiología ovárica muestra que en un ciclo natural la maduración de la unidad folículo-ovocito depende de la acción sinérgica de FHS y LH, la estimulación ovárica con FSH-rec ha demostrado beneficios y eficacia como terapia única en el desarrollo mono folicular. Sin embargo, a pesar de la administración de dosis estándar de FSH hay pacientes que tienen un pobre desarrollo folicular obteniendo folículos menores a 10 mm que requieren de un estímulo más completo, incluso algunas pacientes que alcanzan uno o dos folículos de 10mm o más o no alcanzan la madurez suficiente para la ovulación o fecundación. Aún más, existen reportes de folículos que alcanzan un diámetro de 14mm que tienen bajos niveles de estrógenos y no logran una maduración folicular adecuada. En estos casos la administración de LH exógena puede coadyuvar al crecimiento y maduración folicular por un incremento en la formación de estrógenos en el folículo.

En inducción de la ovulación y técnicas de reproducción asistida de baja complejidad, la experiencia de ciclos estimulados con FSH-rec / LH-rec que se tiene es limitada; por lo que se hace necesario contar con evidencias clínicas para determinar si la

administración de LH-rec a los esquemas inductores de la ovulación con gonadotrofina FSH-rec logra una mejoría en las tasas de ovulación y embarazo.

El Instituto Mexicano del Seguro Social ha incluido en su cuadro básico ambas gonadotrofinas (FSH -rec y LH-rec); con el uso de ambos medicamentos sería posible disponer de un protocolo de tratamiento útil para aquellas pacientes que no responden a FSH sola y/o para optimizar e individualizar los tratamientos disponibles en el IMSS.



**Planteamiento del problema:**

¿La administración LH-rec a los esquemas de FSH-rec, en la inducción de la ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo hipofisaria mejora la respuesta ovulatoria?

**Objetivo:**

Determinar si la administración de LH-rec a los esquemas de FSH-rec en la inducción de la ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo hipofisaria mejora la respuesta ovulatoria.

**Hipótesis:**

La administración de LH-rec a los esquemas de FSH-rec en la inducción de la ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo hipofisaria mejora la respuesta ovulatoria en comparación con las obtenidas en pacientes infértiles sometidas a inducción de la ovulación con FSH-rec.

**Material y Métodos:**

**Diseño del estudio:**

Estudio piloto

**Tipo de estudio:**

- Abierto
- Prospectivo
- Longitudinal

**Universo de estudio:**

Pacientes atendidas en el departamento de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 del Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social

**Población:**

Pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria candidatas a inducción de la ovulación con gonadotrofinas, que cumplieron los criterios de selección y aceptaron voluntariamente participar a través de carta de consentimiento informado, en el periodo comprendido de 01 de Septiembre del 2009 al 30 Mayo del 2010.

**Tamaño de la muestra:**

Se efectuó un estudio piloto, el muestreo se realizó por conveniencia.

## **Criterios de selección:**

### Criterios de Inclusión:

- Pacientes de 18 a 38 años de edad con Disfunción Hipotálamo-Hipofisaria.
- Con otras causas de infertilidad detectadas y corregidas.
- Falla o resistencia al Citrato de Clomifeno.
- Pacientes candidatas a Inseminación terapéutica homóloga.
- Índice de masa corporal de 21-29 (peso/talla<sup>2</sup>).
- Al menos una trompa uterina y un ovario (homolaterales) sanos
- Participación voluntaria a través de consentimiento de informado

### Criterios de Exclusión:

- Infertilidad multifactorial no corregida
- Patología sistémica agregada
- Hipersensibilidad conocida a gonadotrofinas recombinantes.

### Criterios de Eliminación:

- Cambio a otro esquema durante la estimulación independientemente de la razón
- Retiro voluntario o suspensión del tratamiento.

### Descripción del procedimiento:

Se identificaron pacientes en la consulta externa del servicio de biología de la reproducción y ginecoendocrinología y fueron incluidas en el estudio aquellas que cumplieron los criterios de selección. Previo consentimiento informado, se citaron a las pacientes en los días 1-3 del ciclo menstrual para determinaciones hormonales basales y realización de ultrasonido endovaginal.

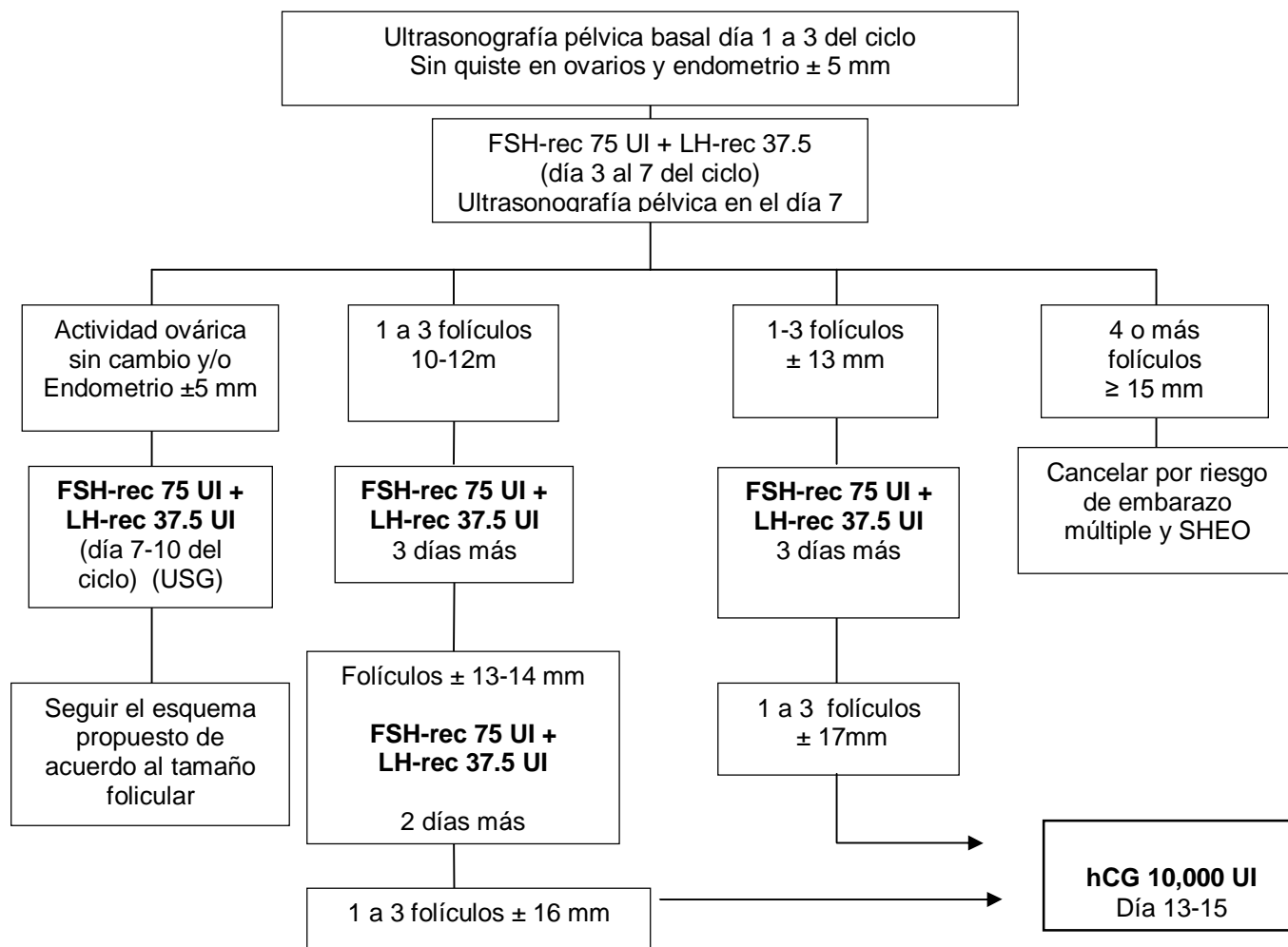
Se inició con la inducción de la ovulación con gonadotrofinas recombinantes: FSH-rec y LH-rec, informándole claramente a la paciente la forma de preparación y aplicación de las ampulas. Para la preparación se debió reconstituir el liofilizado con el diluyente proporcionado; en el caso de la LH-rec (Lutropina alfa) se empleó la mitad de la solución inyectable resultante. Para su administración se combinan en la misma jeringa la preparación de LH y FSH, y se indicó su administración subcutánea.

Se solicitaron y realizaron las determinaciones hormonales de la siguiente manera:

Día 1-3 ciclo.	Día 9-10 ciclo.	Día 13-15 ciclo	Día 21-23 ciclo
Determinación de FSH,LH,PRL,E <sub>2</sub> ,T	Determinación de E <sub>2</sub> y LH.	Determinación de E <sub>2</sub> y LH.	Determinación de P <sub>4</sub>
USG Vol. Ovárico Numero y tamaño Folículos. Grosor endometrio	USG Vol. Ovárico Numero y tamaño Folículos. Grosor endometrio	USG Vol. Ovárico Numero y tamaño Folículos. Grosor endometrio	USG Vol. Ovárico Numero y tamaño Folículos. Grosor endometrio
Monitorización clínica. Signos vitales. Tolerancia clínica.	Monitorización clínica. Signos vitales Tolerancia clínica.	Monitorización clínica. Signos vitales Tolerancia clínica	Monitorización clínica. Signos vitales Tolerancia clínica

USG.- se utilizo transductor endovaginal.

Las visitas subsecuentes y metodología del estudio se realizaron de acuerdo al siguiente algoritmo de manejo:



En cada ciclo de estimulación se solicitó Progesterona en los días 21-23, excepto si éste fue cancelado.

Si la paciente fue candidata a aplicación de hCG, o con ciclo cancelado, se indicó cita abierta a la consulta externa al presentar el siguiente sangrado catamenial o con una semana de retraso menstrual.

En la subsecuente consulta con retraso menstrual, se investigó embarazo mediante solicitud de Fracción Beta de Hormona Gonadotropina Coriónica y búsqueda



intencionada de saco gestacional por Ultrasonido endovaginal con amenorrea mayor de 4 semanas.

## Variables dependientes:

- OVULACIÓN:

*Definición conceptual:* Fenómeno que ocurre después de un adecuado desarrollo folicular y consiste en la protrusión de un ovocito del mismo.

*Definición operacional:* Se considerara indirectamente que ocurrió la ovulación, cuando las cifras de progesterona sérica sean  $>$  de 5 ng/ml en fase lútea media (día 6-8 después de la administración de hCG)

*Tipo de variable:* Cualitativa dicotómica. (Presencia, ausencia)

*Escala de medición:* Nominal

- EMBARAZO:

*Definición conceptual:* Resultado de la unión de los gametos masculino y femenino.

*Definición operacional:* Fracción beta de hGC cualitativa positiva ó la presencia de por lo menos un saco gestacional documentado por ultrasonido

*Tipo de variable.* Cualitativa dicotómica. (Presencia, ausencia)

*Escala de medición:* Nominal

- CICLOS CANCELADOS:

*Definición conceptual:* Aquellos ciclos estimulados con gonadotrofinas que por cualquier razón no terminaron con la aplicación de HCG (Gonadotrofina coriónica humana).

*Definición operacional:* Ciclos suspendidos antes de finalizar la aplicación de GCH.

*Tipo de variable.* Cualitativa dicotómica (si, no)

*Escala de medición:* Nominal

- SINDROME DE HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA:

*Definición conceptual:* Conjunto de eventos desencadenados por la inducción de ovulación con gonadotrofinas caracterizado en secuencia por: Sensación de inflamación y / o dolor, Incremento rápido de peso, Crecimiento ovárico mayor de 5 cm o más del doble de su tamaño basal, ascitis, edema pulmonar, hemoconcentración, derrame pleural, alteraciones de la coagulación, falla orgánica múltiple (renal, pulmonar, cardíaca, etc.). El SHEO se clasifica en 3 categorías clínicas (leves, moderadas, severas) y seis grados, dependiendo la severidad de los signos, síntomas y los hallazgos por laboratorio y en 1992 se propuso una clase más, el SHEO que compromete la vida de la paciente, caracterizado por la presencia de crecimiento variable de ovarios, SDRA, ascitis a tensión, hidrotórax, derrame pericárdico, oligo-anuria. Creatinina de 1.6 mg/dL o más, depuración de creatinina de menos de 50 mL/min, hemoconcentración severa (más de 55%), leucocitosis intensa (más de 25 mil) y fenómenos trombóticos. La clasificación se anota a continuación:

LEVE

**Grado 1:** Presenta niveles de estrógeno urinario mayor a 150 µg/24 horas y pregnanediol en orina mayor de 10 mg/24 horas pero sin quistes palpables o crecimiento ovárico.

**Grado 2:** Encontramos laboratorios similares al grado 1 con crecimiento ovárico y la presencia o no de quistes palpables. Actualmente, los esteroides urinarios no

son medidos y el SHEO se define como crecimiento ovárico, y los grados 1 y 2 ya no son usados.

#### MODERADO

**Grado 3:** Presencia de distensión abdominal y náuseas aunado a los laboratorios ya comentados y crecimiento ovárico con o sin quistes palpables.

**Grado 4:** Los mismos criterios que encontramos en grado 3 con presencia de vómito o diarrea.

#### SEVERO

**Grado 5:** Mismo cuadro y laboratorios ya comentados en grado 4 aunado a quistes ováricos, ascitis o hidrotórax.

**Grado 6:** Mismo cuadro que grado 5 aunado a cambios en la viscosidad sanguínea.

*Definición operacional:* Presencia de los criterios diagnósticos de SHEO referidos en la definición conceptual.

*Tipo de variable:* Cualitativa ordinal: Ausente, Leve, moderado, severo.

*Escala de medición:* Ordinal.

**Variables independientes:**

- FSH- rec.

Definición conceptual: Preparado de folitropina alfa, hormona folículo estimulante, producida en células de ovario de hámster chino (CHO), modificadas por ingeniería genética

Definición operacional: Gonal-F ® frasco ampula a dosis de 75 UI

- LH-rec.

Definición conceptual: Preparado de lutropina alfa, hormona luteinizante, que se produce en células de ovario de hámster chino (CHO), modificadas por ingeniería genética

Definición operacional: Luveris ® frasco ampula de 75 UI.

## Variables de confusión:

- EDAD

*Definición conceptual:* Número que hace referencia del tiempo de vida de una persona desde el nacimiento al momento de su medida.

*Definición operacional:* Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el último cumpleaños al momento de la inclusión.

*Tipo de variable:* Cuantitativa continúa

*Escala de Medición:* Escala de razón.

- INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

*Definición conceptual:* Resultado de la división del peso entre la talla en metros elevada al cuadrado. *Definición operacional:* Resultado de la división del peso (en kg) tomado al momento de la inclusión entre la talla (en metros) tomada al momento de la inclusión y ésta última elevada al cuadrado.

*Tipo de Variable:* Cuantitativa continua

*Escala de medición:* Escala de razón.

### **Análisis Estadístico:**

La descripción simple de los datos se realizó a través de medidas de tendencia central y de dispersión y para el análisis inferencial se utilizó ANOVA.

### **Consideraciones Éticas:**

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en base al Título segundo, capítulo I; y dentro de la clasificación III del artículo 17.

Se requirió de consentimiento de informado verbal y escrito firmado por la paciente y acorde con las normas institucionales.

El estudio no atentó contra la integridad, física, mental o moral de las participantes y procedió de acuerdo a las normas nacionales e internacionales en materia de investigación biomédica ética en seres humanos.

No se modificaron las normas institucionales establecidas en protocolos de esterilidad y anovulación crónica específicamente disfunción hipotálamo hipofisaria, ni el carácter asistencial de estos tratamientos.



## **Resultados:**

De acuerdo al diseño propuesto se formó el grupo de estudio (Grupo C) y se identificaron dos grupos comparativos adicionales (Grupo A y Grupo B) con los mismos criterios de selección y algoritmos de manejo; en los cuáles solo vario la dosis empleada de gonadotropinas. Encontrándose los siguientes resultados preliminares:

Grupo A. (n =5). Esquema FSH75 UI/LH 75UI. El rango de edad de las pacientes de este grupo fue de 27 a 38 años; con una edad promedio de  $33.6 \pm 4.9$  años. El 50% de los ciclos se realizaron en mujeres de 38 años. En total se realizaron ocho ciclos de estimulación ovárica. Tres pacientes del total que corresponde al 60%, completaron dos ciclos. El índice de masa corporal en las pacientes osciló entre 24.5 y 29  $\text{k/m}^2$ , con un promedio de  $26.6 \pm 1.6$ . La duración de la infertilidad en este grupo fue de  $3.3 \pm 1.3$  años.

Las concentraciones basales de FSH; LH y estradiol fueron de  $9.8 \pm 5.7$  mUI/ml,  $5.9 \pm 4.4$  mUI/ml y  $29.8 \pm 7.5$  pg/ml, respectivamente. El estradiol sérico del día 14 del ciclo de  $227.8 \pm 103$  pg/ml; el tamaño folicular promedio fue de  $17.1 \pm 3.9$  mm, con un rango de 10 a 21 mm y el grosor endometrial también al día 14 del ciclo tuvo un promedio de  $10.5 \pm 2.2$  mm con un rango de 6 a 13 mm.

La determinación de progesterona en fase lútea media (día 21 a 23 del ciclo) tuvo un promedio de  $14.5 \pm 7.2$  ng/ml, con un rango de 9 a 27 ng/ml.

La tasa de embarazo en este grupo de del 20%, el cual se logro en el primer ciclo de estimulación ovárica controlada.

Se cancelaron dos ciclos (25%), debido a falta de respuesta folicular. No se presentó ningún caso de síndrome de hiperestimulación ovárica en los ciclos estimulados.

Grupo B.- (n=6) Esquema FSH 150 UI/LH 37.5UI. La edad tuvo un rango de 25 a 36 años, con un promedio de  $29.8 \pm 4.02$  años. El índice de masa corporal en las pacientes oscilo entre 24.7 a 29, con un promedio de  $26.6 \pm 1.8$ . La duración de la infertilidad fue de  $5.5 \pm 2.9$  años, con una amplitud de 1 a 10 años. El número de ciclos de las pacientes incluidas en este grupo fue de 7.

Las concentraciones basales de FSH; LH y estradiol fueron de  $8.6 \pm 5.3$  mUI/ml,  $4.3 \pm 1.8$  mUI/ml y  $42.8 \pm 15.7$  pg/ml. El estradiol sérico del día 14 del ciclo de  $736 \pm 1000$  pg/ml; el tamaño folicular promedio fue de  $16.86 \pm 4.5$  mm, con un rango de 10 a 22 mm y el grosor endometrial también al día 14 del ciclo tuvo un promedio de  $10.14 \pm 1.9$  mm con un rango de 7 a 12 mm.

No se documentó ovulación ni embarazo en ningún ciclo estimulado con FSH/LH 150/37.5 UI, encontrándose un promedio de progesterona en fase lútea media de  $0.65 \pm 0.17$  ng/ml.

Se cancelaron 4 de los 7 ciclos (57.14%), 3 de los 4 ciclos cancelados (75% de los ciclos cancelados, y 42.85% del total de los ciclos) por presentar síndrome de hiperestimulación ovárica; y uno por falta de respuesta (25% de los ciclos cancelados, 14.2% del total de ciclos).

Todos los ciclos que presentaron síndrome de hiperestimulación ovárica se clasificaron como leve.

Grupo C (n=9) Esquema FSH 75UI/LH 75 UI. En el cuál se realizaron nueve ciclos en total. El promedio de edad fue  $32.5 \pm 4.9$  años, con un rango de 24 a 38 años. El IMC

promedio en estas pacientes fue de  $26.1 \pm 2$ , con un rango de 23.3 a 28.6  $\text{k/m}^2$ . En promedio, las pacientes contaban con  $5 \pm 2.5$  años de duración de infertilidad, con amplitud de 1 a 9 años.

Las concentraciones basales de FSH; LH y estradiol fueron de  $8.2 \pm 4.4\text{mUI/ml}$ ,  $7.9 \pm 5.8\text{mUI/ml}$  y  $47.2 \pm 39.3\text{ pg/ml}$ . El tamaño folicular alcanzado al día 14 del ciclo tuvo un promedio fue de  $14.3 \pm 7.8\text{ mm}$ , con un rango de 5 a 24 mm y el grosor endometrial también al día 14 del ciclo tuvo un promedio de  $7 \pm 1.5\text{ mm}$  con un rango de 4 a 9 mm.

La determinación de progesterona en fase lútea media (día 21 a 23 del ciclo) tuvo un promedio de  $13.4 \pm 11.1\text{ ng/ml}$ , con un rango de 1.9 a 32 ng/ml.

Se cancelaron 6 ciclos (66.66 %). Cuatro por falta de respuesta y dos por presentar datos de hiperestimulación ovárica: 66.70 % de los ciclos cancelados y 44.44% del total de ciclos, y 33.30% de los ciclos cancelados y 22.22% del total de ciclos, respectivamente. Ambos casos con SHEO se clasificaron como leve. Se logró embarazo en el 11% de pacientes.

En la tabla 1 se muestran los resultados preliminares e inferencia estadística de las diferentes variables estudiadas en cada uno de los esquemas de FSH/LH utilizados en este protocolo de investigación.

Tabla 1. Inducción de la ovulación con tres diferentes esquemas con FSH/LH de origen recombinante en pacientes infértiles con disfunción Hipotálamo Hipofisaria de acuerdo al Grupo II de la OMS.

Variables**	FSH/LH 75/75 ui Grupo A	FSH/LH 150/37.5 ui Grupo B	FSH/LH 75/37.5 ui Grupo C	P*
Edad ± DS	32.5 ± 4.9	30.7 ± 4.3	34.2 ± 4.5	0.35
Duración infertilidad ± DS	5.0 ± 2.5	5.5 ± 2.9	3.3 ± 1.3	0.18
IMC ± DS	26.1 ± 2.0	26.6 ± 0.6	26.3 ± 1.7	0.86
FSH basal ± DS	8.2 ± 4.4	8.6 ± 5.3	9.8 ± 5.7	0.83
FSH día 14 ± DS		6.5	5.3 ± 0.08	0.052
LH basal ± DS	7.9 ± 5.8	4.3 ± 1.8	5.9 ± 4.4	0.83
LH día 14 ± DS		6.3	4.5 ± 3.1	0.72
Estradiol basal ± DS	47.2 ± 39.3	42.8 ± 15.7	29.8 ± 7.5	0.37
Estradiol día 14 ± DS		736.9 ± 1000.9	227.8 ± 103.0	0.34
Tamaño folicular ± DS	14.3 ± 7.8	16.8 ± 4.5	17.13 ± 3.9	0.56
Grosor endometrial ± DS	7.00 ± 1.5	10.1 ± 1.9	10.5 ± 2.2	0.002
Progesterona en FLM*** ± DS	13.4 ± 11.1	0.65 ± 0.17	14.5 ± 7.2	0.207
Embarazo (%)	1 (11%)	0	1 (12.5%)	
Ciclos cancelados (%)	6 (66.66%)	4 (57.14%)	2 (25%)	
Ciclos con SHEO (%)	2 (22.22%)	3 (42.85%)	0	

\* ANOVA.

\*\*Desviación estándar

\*\*\*Fase Lútea Media.

## Discusión:

Los resultados preliminares obtenidos de la comparación de tres grupos piloto, demuestran homogeneidad de los grupos incluidos, ya que no hubo diferencias significativas con respecto a la edad, IMC y duración de la infertilidad.

En cuanto a las determinaciones hormonales se observó un promedio basal de FSH mayor en el grupo C, con valores similares en el grupo A y B. El nivel promedio basal de LH fue mayor en el grupo A en comparación con el grupo B y el C. El valor medio de estradiol basal fue menor en el grupo C, observándose valores similares en el grupo A y B; sin embargo estas observaciones no fueron estadísticamente significativas. El valor de FSH al día 14 fue significativamente mayor en el grupo B que en el C, no obstante la significancia estadística fue limítrofe ( $p < 0.05$ ). El valor medio de LH y de estradiol, igualmente al día 14 se observó mayor en el grupo B que en el C, no siendo estadísticamente significativos.

En el grupo C se observó un tamaño folicular mayor en comparación con el grupo A y B, el cual fue estadísticamente no significativo.

El grosor endometrial fue mayor en el grupo C que en el B, y éste mayor que el grupo A (10.5 vs 10.1 vs 7, respectivamente;  $p < 0.002$ ).

La progesterona, que es un indicador indirecto pero confiable de ovulación, mostró niveles mayores en el grupo C que en el grupo A (14.5 vs 13.4 ng/ml), demostrando valores anovulatorios en el grupo B. Finalmente el número de embarazos fueron similares en el grupo A y el C. El grupo con mayor frecuencia de SHEO fue el B, seguido por el A y no observándose el fenómeno en el grupo C.

Las mediciones hormonales fueron realizadas por duplicado en el laboratorio del hospital, a través de ELISA. Y el seguimiento folicular se realizó por los médicos tratantes, los cuales han sido previamente estandarizados. Lo que resta en cierto grado el carácter subjetivo de las observaciones.

Hasta donde nuestro conocimiento llega, no existen en la literatura evidencias de la utilidad de la administración de LH-rec en conjunto a FSH-rec en hiperestimulación ovárica controlada en pacientes infértiles con anovulación correspondiente al grupo II de la OMS en técnicas de baja complejidad, ya que todos los estudios realizados de la combinación de gonadotropinas se ha efectuado en pacientes seleccionadas en protocolo de técnicas de alta complejidad reproductiva, ni tampoco existe un consenso en cuanto a la dosis que se debe emplear de LH-rec que nos permita estandarizar o determinar el esquema más conveniente para estas pacientes y su relación costo-beneficio en comparación con esquemas de mono estimulación. Los resultados preliminares obtenidos y que corresponden a una muestra piloto muestran eficacia en inducción de la ovulación y baja tasa de embarazo, sin embargo la principal limitación de los mismos es el número de observaciones, por lo que actualmente se está incrementando el tamaño de la muestra; y se han estandarizado los esquemas de manejo, así como la homogeneización de criterios terapéuticos en este grupo de pacientes: sin embargo parecería ser que la adición de LH-rec pudiera tener un efecto benéfico en el crecimiento endometrial monitorizado a través de ultrasonografía.

## **Conclusiones:**

Los resultados preliminares obtenidos en la muestra piloto señalan que el esquema de inducción de la ovulación con 75 UI de LH-rec no demostró diferencia en cuanto a la tasa de ovulación en comparación con el grupo donde se empleo LH-rec a razón de 37.5 UI, y la proporción de embarazos fue igual en ambos grupos, lo que sugiere que la respuesta ovulatoria y tasa de embarazo pudiera ser independiente de la dosis de LH-rec empleada.

El grosor endometrial y el tamaño folicular alcanzado lograron niveles ideales de respuesta en los grupos de estudio con dosis bajas de LH-rec, por lo que se sugiere que el empleo de LH-rec puede ser beneficioso en los esquemas de inducción de la ovulación con FSH-rec, y ser independiente de la dosis.

El síndrome de hiperestimulación ovárica parecería estar relacionado directamente con dosis altas de FSH y ser independiente de la administración de LH-rec.

Se requiere incrementar el tamaño de la muestra, para demostrar la eficacia y/o beneficios de adicionar LH-rec a FSH-rec en hiperestimulación ovárica controlada en pacientes infértiles anovulatorias sometidas a técnicas de reproducción asistida de baja complejidad.

## **Referencias:**

1. Bellver, Requena. Manual Práctico sobre el uso de la Hormona Luteinizante en Reproducción Asistida. Editorial Médica Panamericana. 2009.
2. Levy DP, Navarro JM, Schattman GL, Davis OK and Rosenwaks Z. The role of LH in ovarian stimulation. Exogenous LH: let's design the future. Hum Reprod 2000;15(11):2258-2265
3. Franco JG, Baruffi R LR. Effects of recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: a matched case-control study. Reprod Biol Endocrinol 2009; 7: 58-65.
4. Baer G and Loumaye E. Comparison of Recombinant Human Luteinising Hormone (r-hLH) and Human Menopausal Gonadotropin (hMG) in Assisted Reproductive Technology. Curr Med res Opin 2003;19(2):83-88
5. Yarali H, Bukulmez O and Gurgan T. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic, chronic anovulation: a prospective randomized study. Fertil Steril 1999;72(2):276-281.
6. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Thompson PLM. Quincuagésima segunda edición 2006.
7. Loumaye E, Engrand P. Clinical evidence for an LH "ceiling" effect induced by administration of recombinant human LH during the late follicular phase of stimulated cycles in World Health Organization type I and type II anovulation. . Hum Reprod 2003; 18 (2): 314-322.



8. Hull ML, Livesey JH, Evans JJ and Benny PS. The effect of recombinant follicle stimulating hormone (Gonal-f) on endogenous luteinizing hormone secretion in women. *Hum Reprod* 1998;13(5):1139-1143
9. Young KA, Chaffin CL, Molskness and Stouffer RL. Controlled ovulation of the dominant follicle: a critical role for LH in the late follicular phase of the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2003;18(11):2257-2263
10. Nyboe Andersen A, Humaidan P. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during the final days of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. A multicentre, prospective, randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2008; 23 (2): 427-434.

## **ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**Proyecto:** Inducción de la ovulación con FSH-rec/LH-rec en pacientes infértiles y disfunción hipotálamo hipofisaria.

**Propósito del estudio:** Se me ha pedido que participe en este estudio clínico, el cual se está realizando en mujeres infértiles con anovulación crónica (ausencia de ovulación). El estudio consiste en la administración intramuscular o subcutánea del medicamento Hormona Folículo Estimulante recombinante (FSH-rec) en combinación con Hormona Luteinizante recombinante (LH-rec) cada 24 hs durante 10 a 15 días por ciclo según el esquema al que los investigadores me asignen con el objeto de producir la ovulación.

**Procedimiento del estudio:** Si decido participar, yo comprendo que, durante el ciclo de tratamiento, tendré que acudir para toma de muestra de sangre y realización de ultrasonido endovaginal durante los días que se me indiquen y que esto puede ocurrir hasta por dos ciclos consecutivos o no, dependiendo de mi respuesta al medicamento.

**Riesgos del estudio:** Yo comprendo que existen diversos riesgos al participar en este estudio.

Las inyecciones pueden causar incomodidad local y posiblemente moretones. FSH-rec y LH-rec son medicamentos potentes para inducir ovulación por lo que, dependiendo de la dosis, la forma de administración y mi respuesta al medicamento pudiera tener cefalea, reacción sistémica alérgica (enrojecimiento, edema y/o erupciones en la piel), un embarazo múltiple o desarrollar el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica a pesar de que el medicamento en cualquiera de los dos esquemas que me aplique, se considera entre los más seguros para evitar las complicaciones mencionadas. Estoy consciente de que, en una frecuencia baja, el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica es capaz de manifestarse en una forma severa por lo que deberé mantenerme en comunicación constante con mi médico tratante.

**Beneficios del estudio:** Se me ha explicado que puede haber varios beneficios para mí al participar en este estudio. El medicamento y los esquemas que se utilizarán son muy eficaces para inducir la ovulación y en menor grado para conseguir embarazo. Tendré una supervisión médica estrecha con el fin de prevenir las complicaciones mencionadas.

**Costos:** Yo comprendo que no pagaré nada por participar en este estudio.

**Compensación:** Se me ha explicado que no recibiré ninguna compensación monetaria por participar en este estudio.

**Confidencialidad:** Yo comprendo que seré informada de los resultados de los estudios que se me realicen conforme se vayan obteniendo. Las pruebas se discutirán conmigo y sus resultados serán confidenciales a menos que yo disponga lo contrario, mi identidad será mantenida en forma confidencial conforme a lo que señala la ley. El resto de las determinaciones serán consignadas en el expediente clínico. Además, autorizó al IMSS la revisión y análisis de los datos que del estudio provengan con fines científicos.

**La participación es voluntaria:** Me han explicado que la participación en este estudio es voluntaria. Puedo hacer cualquier pregunta relacionada con el mismo y tengo derecho a obtener respuestas adecuadas. Puedo abandonar o terminar este estudio en cualquier momento. Si decido abandonar el estudio, esto no será obstáculo para algún otro tratamiento que esté recibiendo o que tenga que recibir y no afectará mis consultas médicas actuales o futuras en el Servicio de Reproducción Humana del Hospital en que estoy recibiendo mi atención y tratamiento.

**Preguntas:** Yo comprendo que puedo ponerme en contacto con mi médico tratante si tengo alguna pregunta relacionada con la participación en esta investigación.

He discutido con mi médico tratante cada una de las partes que conforman el estudio y la explicación ha sido a mi entera satisfacción.

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre de la paciente: \_\_\_\_\_

Firma de la paciente: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del Testigo 1: \_\_\_\_\_

Nombre y firma del Testigo 2: \_\_\_\_\_

**ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

FECHA DE INICIO						
NOMBRE DE LA PACIENTE						
NUMERO DE SEGURIDAD SOCIAL						
EDAD		PESO		TALLA		IMC
NUMERO DEL CICLO:	1		2		3	
PARAMETROS	DIA DEL CICLO					RETRASO MENSTRUAL
	BASAL 1-3	7	9 - 10	13 -15	21 -23	
FSH						
HL						
PRL						
E2						
P4						
GROSOR ENDOMETRIO (mm)						
VOLUMEN OVARICO (cc) DERECHO						
NUMERO DE FOLICULOS OD						
TAMAÑO DE FOLICULOS OD						
VOLUMEN OVARICO (CC) IZQUIERDO						
NÚMERO DE FOLICULOS OI						
TAMAÑO DE FOLÍCULOS OI						
TA (mmHg)						
FC						
PESO						
SINTOMAS REFERIDOS						
CRITERIOS DE SHEO						
CANCELACIÓN DEL CICLO						
SACO GESTACIONAL POR USG						
FβHGCH						

• APLICACIÓN DE HGC. DIA \_\_\_\_\_ HORA \_\_\_\_\_ INSEMINACIÓN INTRAUTERINA HOMOLOGA. FECHA \_\_\_\_\_  
OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_