



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PREVALENCIA DE LOS TRASTORNOS QUE
CONSTITUYEN EL FACTOR ENDOCRINO OVÁRICO
COMO CAUSA DE INFERTILIDAD EN EL HOSPITAL
JUÁREZ DE MEXICO**

T E S I S
**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTADA POR

DR. MANUEL ORTEGA RAMÍREZ



**ASESORA:
DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN**

México, D.F.

AGOSTO DE 2013



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.

AUTORIZACIONES

Dr. Carlos Viveros Contreras

Titular de la Unidad de Enseñanza del Hospital Juárez de México

Dra. Imelda Hernández Marín

Jefe de servicio de Biología de la Reproducción Humana
Hospital Juárez de México

Profesora titular del curso universitario de postgrado de Biología de la Reproducción
Humana de la Universidad Nacional Autónoma de México
Revisora y asesora de tesis

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Por seguir a mi lado a pesar de la distancia, por su apoyo, por creer en mí, por ser el pilar de nuestra familia.

A mis hijos Por hacerme feliz en los pequeños momentos que pasamos juntos, por ser el motor que me impulsa a seguir adelante.

A mi padre y a mi madre Por su apoyo incondicional, siempre detrás de mí, apoyándome en todo momento.

A mi hermano Por ser ejemplo; su dedicación y ganas de superación siempre me motivan.

A la Dra. Imelda Hernández Marín Por darme la oportunidad de conocerla, de aprender de ella, de ser su alumno; por enseñarme más que conocimientos teóricos, una visión diferente de lo que significa ser médico; su ética, conocimiento, profesionalismo y superación son la semilla que ha dejado en mí.

A Dios Ya que siempre me has ayudado a culminar mis metas y mis sueños.

INDICE

I.	RESUMEN	5
II.	MARCO TEÓRICO	6
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
IV.	PREGUNTA DE INVESTIGACION	15
V.	JUSTIFICACIÓN	16
VI.	OBJETIVOS	17
VII.	HIPÓTESIS	18
VIII.	DISEÑO DE LA INVESTIGACION	19
IX.	RESULTADOS	26
X.	DISCUSIÓN	34
XI.	CONCLUSIONES	36
XII.	BIBLIOGRAFIA	37
XIII.	ANEXOS	39

I. RESUMEN

Introducción: La infertilidad se define como la incapacidad para conseguir un embarazo después de un año de relaciones sexuales regulares sin protección anticonceptiva. Se divide en primaria y secundaria, esta última se considera cuando se ha conseguido un embarazo con anterioridad. La prevalencia de amenorrea no debida a embarazo, lactancia o menopausia es aproximadamente de 3 a 4 %. Aunque la lista de causas potenciales es larga, la mayoría de los casos son debidos a cuatro condiciones: síndrome de ovario poliquístico, amenorrea hipotalámica, hiperprolactinemia y falla ovárica. En México no existen estudios recientes que determinen la prevalencia del factor endocrino ovárico y las diferentes entidades que lo constituyen, aun cuando participa en el 35 % de los casos de infertilidad.

Objetivo: Determinar la prevalencia del factor endocrino ovárico así como las diferentes entidades que lo constituyen en la población que acude al servicio de infertilidad del departamento de biología de la reproducción humana del Hospital Juárez de México.

Material y métodos: Se trata de un estudio prospectivo, transversal, descriptivo, el cual se llevará a cabo del 01 de Junio de 2012 al 31 de Mayo de 2013, en las pacientes con diagnóstico de infertilidad y factor endocrino ovárico alterado. Para las variables descriptivas se usaran medidas de tendencia central.

Para la descripción de la población estudiada se realizó mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Para establecer la asociación o entre variables OR y RR, se realizara análisis bivariado con tablas de 2x2 y multivariado con regresión logística múltiple, con su IC 95%.

II. MARCO TEORICO

Para muchas parejas, la incapacidad de concebir un hijo es una tragedia. Las expectativas personales, interpersonales, sociales, culturales y religiosas condicionan una sensación de falla, pérdida y exclusión de aquellos quienes son fértiles. La incidencia de infertilidad en una población tiene implicaciones demográficas y de salud importantes.¹

The UK Office of National Statistics muestra que, en 2000 solo 25 % de las mujeres madres por primera vez estuvieron por debajo de los 25 años, 58 % estuvieron entre los 25 y 35 años y 17 % estuvieron sobre los 35 años. En 1999, por primera vez, la edad promedio de mujeres con su primer embarazo estuvo por arriba de los 30 años, entre los 30 y 35 años de edad. La proporción de concepción continúa incrementándose a edades de 35-39 años y más de 40 años, y existe una caída en la edad de 25 años. El mayor incremento es en mujeres de 40 años y más.²

El número de gente joven que sufre de obesidad en el mundo occidental se incrementa inexorablemente. Es bien sabido desde hace años que el incremento del índice de masa corporal tiene un efecto adverso en la función ovárica, con el incremento de la posibilidad de anovulación y un incremento de la concentración de insulina circulante.²

Se define infertilidad como la incapacidad de conseguir un embarazo después de un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva. Se divide en primaria y secundaria. Se considera infertilidad primaria cuando nunca se ha conseguido un embarazo y secundaria cuando se ha conseguido un embarazo con anterioridad. Las causas de infertilidad, para su estudio, se dividen por factores, estos incluyen el factor masculino, factor vaginal, factor cervical, factor uterino, factor tubo peritoneal, factor inmunológico⁶.

La amenorrea se puede dividir en primaria o secundaria. La amenorrea primaria, por definición, se refiere a la ausencia de menstruación a la edad de los 16 años con desarrollo normal y características sexuales secundarias presentes o

ausencia de la menstruación a los 14 años de edad sin características sexuales secundarias. La amenorrea secundaria es más común y se define como la ausencia de la menstruación por 3 meses en una mujer que previamente menstruaba o por 9 meses en una menstruación con oligomenorrea previa.⁸

La prevalencia de amenorrea no debida a embarazo, lactancia o menopausia es aproximadamente de 3% a 4%. Aunque la lista de causas potenciales es larga, la mayoría de los casos son debidos a 4 condiciones: síndrome de ovario poliquístico, amenorrea hipotalámica, hiperprolactinemia, y falla ovárica. En los centros de referencia de alta especialidad, solo 10 a 15 % de las pacientes por año son vistas por amenorrea primaria, y un número similar con amenorrea secundaria. La OMS ha enlistado las causas: en el grupo I de la OMS no hay evidencia de producción de estrógenos endógenos, niveles normales o bajos de FSH, niveles normales de prolactina y no hay evidencia de lesión en la región hipotalámica; grupo II de la OMS asociado con evidencia de producción de estrógenos endógenos y niveles normales de prolactina y FSH; y el grupo III de la OMS incluye elevación de los niveles de FSH indicando falla gonadal. La amenorrea puede ocurrir con ambigüedad sexual o virilización, pero usualmente en estos casos la amenorrea no es la queja principal. La ambigüedad sexual o virilización deberían ser evaluados como desordenes separados. Las causas comunes de amenorrea primaria son: Con desarrollo mamario: agenesia mulleriana 10%, insensibilidad a los andrógenos 9 %, septo vaginal 2%, himen imperforado 1%, retraso constitucional 8%; sin desarrollo mamario y FSH alta: 46 XX 15%, 46XY 5%, anormal 30%; sin desarrollo mamario y FSH baja: retraso constitucional 10%, prolactinomas 5%, Síndrome de Kallman 2%, otras causas del sistema nervioso central 3%, estrés, pérdida de peso y anorexia 3%, síndrome de ovario poliquístico 3%, Hiperplasia suprarrenal congénita 3%, otros 1%. Las causas comunes de amenorrea secundaria son: con FSH baja o normal 66%, anorexia, causa hipotalámica no específica, anovulación crónica incluyendo síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, tumor de glándula pituitaria, síndrome de silla turca vacía, síndrome de Sheehan; falla gonadal: con FSH alta 12%, 46 XX, cariotipo anormal; hiperprolactinemia 13%,

causas anatómicas 7% síndrome de Asherman, estados hiperandrogénicos: 2%, tumor ovárico, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica.⁹

En México existe un análisis epidemiológico de infertilidad en el Hospital Juárez de México en el año 1999, publicado en la revista de ginecología y obstetricia de México en 2005, en donde se reportan los siguientes resultados: factor alterado endocrino ovárico en 82.7 %, cervical en 80.1%, masculino en 38.7% y tubo peritoneal en 29.3%. Las causas de alteraciones del factor endocrino ovárico en orden de frecuencia fueron: hiperandrogenismo en 42%, disfunción hipotálamo-hipófisis en 31.2%, insulinoresistencia en 13.5% y síndrome de ovario poliquístico en 12.5%.¹⁰

Los programas de prevención son una de las intervenciones de salud con mejor equilibrio en la relación costo-beneficio. Esto puede reducir significativamente la ocurrencia de infertilidad, y evitar tratamientos más complejos que implican mayores costos, tiempo y desgaste físico y emocional, beneficiando no sólo a los pacientes y al producto de su concepción, sino también al país al disminuir utilización de servicios médicos y evitar ausencia laboral y gastos médicos adicionales. Por las tendencias del mundo moderno, la incidencia de la infertilidad tiende a aumentar. La infertilidad es un problema de salud que no causa la muerte, incapacidad o dolor físico: sin embargo, es una crisis para las parejas que ven amenazados sus planes de vida y sufren no sólo en el momento del diagnóstico y durante los tratamientos, sino con múltiples situaciones cotidianas. El derecho a tener hijos forma parte de los programas de planificación familiar de todos los países, los que de acuerdo con sus prioridades y capacidades deciden hasta dónde apoyan en cobertura médica los tratamientos. En nuestro país, este tipo de medidas preventivas son ampliamente apoyadas por instituciones gubernamentales y privadas. Es decisivo que el gineco-obstetra y biólogo de la reproducción otorgue consejería adecuada a las parejas que aún no tienen hijos respecto de los riesgos y beneficios de las medidas preventivas en fertilidad, al igual que las potenciales consecuencias de ignorar estas medidas. También debe proveerse información apropiada y acciones oportunas en los

casos donde existan causas tratables de infertilidad. La trascendencia de la prevención en fertilidad radica en que, con ello, el logro del tan deseado embarazo se consigue en menor tiempo con recursos más sencillos y menos costosos. En ocasiones, se tiene la falsa impresión de que con los avances de la tecnología en reproducción asistida la fertilidad está asegurada y que puede posponerse para épocas más propicias o exponerse a diversas influencias nocivas sin consecuencias, nada más fuera de la realidad. Las principales causas de infertilidad donde podemos incidir positivamente con medidas preventivas son: efectos deletéreos de la edad en la fertilidad, pero inadecuado, adicciones, enfermedades de transmisión sexual, métodos anticonceptivos, iatrogenia y condiciones específicas que disminuyan la fertilidad. El objetivo general de la prevención antes de intentar el embarazo es mejorar las posibilidades de lograrlo sin necesidad de métodos terapéuticos más complicados que impliquen riesgos, costos y tiempo. De la misma manera, evitar que el paso del tiempo agrave condiciones patológicas preexistentes como: endometriosis, miomatosis, varicocele, síndrome de ovarios poliquísticos, obesidad. De acuerdo con la causa que ocasione la disminución de la fertilidad, las medidas preventivas pueden ser sencillas, como: evitar hábitos nocivos, hacer ejercicio, tomar suplementos nutricionales o intentar el embarazo antes de tener mayor de edad. En ocasiones, implican la utilización de medicamentos para suprimir el apetito y combatir la obesidad, otros para controlar el síndrome de ovarios poliquísticos o la endometriosis. La preparación para el embarazo implica la identificación oportuna de enfermedades neoplásicas, buen estado de salud, control de enfermedades crónicas, de preferencia con medicamentos no teratogénicos, peso adecuado, dieta sana, suplementos alimenticios, estilo de vida saludable y esquemas de vacunación completa. El incremento de la prevalencia de obesidad en el mundo es impresionante y no se limita a los países más ricos sino que es común en países en vías de industrialización, sobre todo en los que tienen malos hábitos alimenticios y vida sedentaria. Las consecuencias de ello y sus graves repercusiones en la salud la vuelven un serio problema de salud crónica, por lo que se están incrementando las medidas para prevenirla y combatirla desde la

infancia. Los efectos de la obesidad en el funcionamiento ovulatorio y las alteraciones endocrinas concomitantes se explican por la alteración del funcionamiento neuroendocrino condicionada por el incremento en la producción extraglandular de estrógenos por el exceso de tejido graso. En el síndrome de ovarios poliquísticos, la obesidad agrava la resistencia a la insulina, que puede diagnosticarse con pruebas sencillas, como el índice glucosa-insulina en ayunas. En mujeres con probable obesidad lo mejor es utilizar el índice de masa corporal y la relación cintura-cadera para determinar si existe o no obesidad y si esta es de tipo androide, lo que se asocia a complicaciones cardiovasculares. La anovulación hipotalámica característica de las pacientes obesas hace que cuando deseen un embarazo, requieran esquemas de inducción de la ovulación potentes, con los concomitantes riesgos de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica. En el síndrome de ovarios poliquísticos tan prevalente cada vez se logran mayores consensos y se reconocen factores de riesgo como obesidad y resistencia a la insulina. Se está de acuerdo en que el tratamiento tiene que ser integral, en lo referente al diagnóstico temprano hay que incrementar el índice de sospecha en adolescentes con trastornos menstruales y datos sugerentes de hiperandrogenismo o resistencia a la insulina. Insistir en los efectos benéficos de los anticonceptivos orales combinados, por su freno de la hormona luteinizante e incremento de la globulina fijadora de esteroides sexuales, circunstancia que disminuye la cantidad de testosterona circulante³.

Ya que la anovulación se presenta en forma única o asociada hasta en 30 a 40 % de las parejas infértiles, es imperativo realizar un examen completo de esta entidad que incluya evaluación básica inicial con interrogatorio completo y exploración física completa.

Existen varios tipos de anovulación los cuales los clasificamos como sigue:

Anovulación crónica hipotalámica.

Implica ausencia de anomalías intrínsecas del ovario y la potencialidad de regresar a un funcionamiento gonadal normal cuando se restaure el estímulo

gonadotrópico apropiado. La disfunción hipotalámica es la causa más frecuente de anovulación crónica, pero es imperativo descartar trastornos tumorales hipofisarios o hipotalámicos. Sin evidencia demostrable de anomalías anatómicas o funcionales en el eje hipotálamo-hipófisis ovario, ni de ninguna otra disfunción endocrina. Esta amenorrea es hipogonadotrópica, con un defecto preferencial sobre LH. Es conveniente descartar causas farmacológicas de la amenorrea ya que tranquilizantes, hipotensores, anorexígenos, productos hormonales, drogas, y tantos más, pueden ocasionar el problema.

Compresión o destrucción del hipotálamo por tumores. Los craneofaringiomas constituyen, aproximadamente, 3% de las neoplasias intracraneanas (son más frecuentes en hombres) y causan destrucción o compresión hipotalámica. Es más común la localización extraselar. Habitualmente son quísticos, aunque hay sólidos o mixtos. De manera habitual causan alteraciones visuales e hipopituitarismo.

Lesiones hipotalámicas adquiridas no tumorales. Entre éstas destacan la enfermedad de Hand-Schüller-Christian (histiocitosis X), cuya causa es un granuloma eosinofílico multifocal con lesiones hipotalámicas destructivas, hipopituitarismo (causa de pubertad retardada) y diabetes insípida.

Lesiones hipotalámicas hereditarias. Destacan en esta categoría los siguientes cuadros clínicos: síndromes de Laurence-Moon-Biedl, de Kallmann, de Johnson-McMillin, de Prader-Willi e hipogonadotropismo secundario a hipoplasia suprarrenal y trastornos psiconeuroendócrinos (anovulación dependiente de estrés, anovulación secundaria a pérdida de peso, anovulación asociada con ejercicio, vinculada a drogas, pseudociésis, síndrome de cuerpo lúteo persistente).

Anovulación crónica hipofisaria.

Secundaria a hiperprolactinemia. La causa más frecuente de anovulación crónica hipofisaria es la que depende de hiperprolactinemia; se presenta en 15 % a 20 % de las mujeres sometidas a evaluación por infertilidad. En algunos estudios la severidad de la hiperprolactinemia se correlaciona con el grado de disfunción

menstrual. En una clínica de infertilidad de Brasil, Bahaondes y colaboradores reportaron hiperprolactinemia en 55 % de las mujeres con amenorrea, en 37 % de las mujeres con opsomenorrea, y en 9 % de las pacientes con ciclos menstruales regulares. La hiperprolactinemia, de acuerdo con su gravedad, causa defectos en fase lútea, oligoovulación, anovulación y amenorrea. Los tumores hipofisarios secretores de prolactina son una causa común de amenorrea e infertilidad en la mujer. La terapia con agonistas dopaminérgicos disminuye la prolactina, disminuye el tamaño de los tumores, y restablece la función menstrual en más del 90 % de los casos.¹⁵

Dependiente de tumores. De los tumores intracraneanos, los hipofisarios constituyen de 10 a 15 % y de ellos los adenomas son el tipo más frecuente.

Síndrome de silla turca vacía. La silla turca aumenta de tamaño en forma simétrica y la hipófisis se encuentra aplanada en el piso de la misma.

Hipopituitarismo. Descrito como la deficiencia de una o más de una de las hormonas de la hipófisis anterior o posterior. El término panhipopituitarismo indica la pérdida de todas las hormonas de la glándula pituitaria pero frecuentemente es usado en la práctica clínica para describir pacientes con deficiencia de hormona del crecimiento, gonadotropinas, corticotropina y tirotropina en quienes la hipófisis posterior está intacta. El hipopituitarismo es una rara condición estimada en una población de España de 4.2 casos por 100,000. El hipopituitarismo post-necrosis aguda, se incluye como una de sus causas. El síndrome de Sheehan es la causa más frecuente de hipopituitarismo. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son involución mamaria rápida, ausencia de lactancia, astenia, fatiga fácil, hipotensión, palidez, pérdida de vello púbico y axilar y grados variables de deficiencias endócrinas periféricas.¹⁷

Lesiones hipofisarias compresivas no tumorales. Tuberculomas, infiltraciones linfocíticas, depósitos de grasa, aneurismas de la arteria carótida interna, obstrucción del acueducto de Silvio, etc.

Deficiencia aislada de gonadotropinas. En estos casos se encuentran anomalías en los genes que dan origen a la producción de hormonas o sus receptores.

Anovulación crónica por mecanismos de retroalimentación inadecuada.

Ocurre en los casos de hiperplasia suprarrenal congénita, la enfermedad de ovarios poliquísticos, los tumores funcionantes productores de andrógenos, obesidad y algunos casos de síndrome de Cushing. En el caso del síndrome de ovarios poliquísticos, el incremento de los andrógenos en la función ovulatoria puede ser sutil con algunos pacientes solo demostrando acortamiento del ciclo menstrual y/o defecto de fase lútea. Otras mujeres tienen un incremento en la duración del ciclo, con ovulación infrecuente o ausente^{11,12}. Existen resultados que demuestran que el exceso de andrógenos induce anormalidades en la morfología y función del desarrollo de los ovocitos, lo cual perjudica la división meiotica de los mismos¹³. Los niveles altos de andrógenos ováricos son frecuentemente evidentes en adolescentes y mujeres jóvenes tratadas con terapia insulínica intensa; le presencia y severidad del hiperandrogenismo parece ser primariamente relacionado a factores de riesgo comunes tales como edad, bajo peso al nacer, sobrepeso y obesidad¹⁴.

Anovulación de origen endocrino, inmunológico y metabolismo.

Disfunciones suprarrenales: Síndrome de Cushing e insuficiencia suprarrenal⁴. Disfunciones tiroideas: Hipertiroidismo, con una prevalencia en Estados Unidos de 1.2 %, del cual 0.7 % fue encontrado ser hipertiroidismo subclínico; hipotiroidismo, que junto con el hipertiroidismo son las principales enfermedades tiroideas que tienen efectos adversos en la función reproductiva y como casusa de trastornos menstruales, principalmente hipomenorrea y polimenorrea en hipertiroidismo, oligomenorrea en hipotiroidismo; en estudios recientes, se ha hecho evidente que no solo los cambios en los niveles de SHBG y esteroides sexuales son responsables de estos trastornos, sino también las alteraciones en el ámbito metabólico.^{7,16,18}

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia de las diferentes entidades, endócrinas y ováricas que participan solas o acompañadas en las pacientes que acuden a clínicas de reproducción por infertilidad no ha sido señalada con precisión en la literatura nacional. Los datos actuales, nacionales e internacionales, se limitan a englobar y no especifican cuál es la participación de cada una de ellas en la infertilidad. Saber cuáles son las características de la población que se presenta solicitando atención por infertilidad podría tener un impacto en el enfoque preventivo y abordaje del problema de salud, condicionando mejoras en el protocolo de estudio de los mismo en el servicio así como fortaleciendo los programas de educación, prevención y atención oportuna en los diferentes niveles de atención.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de los trastornos endocrino-ováricos como factor de riesgo asociados a infertilidad en pacientes tratadas en el departamento de biología de la reproducción humana del hospital Juárez de México?.

V. JUSTIFICACION DE LA INVESTIGACION

En México no existen estudios recientes que determinen la prevalencia del factor endocrino ovárico y las diferentes entidades que lo constituyen, aun cuando este participa en el 35 % de los casos de infertilidad. La anovulación participa como factor único o asociado a otros, en 30 a 40% de los casos de infertilidad, por lo que constituye la causa más frecuente de la misma. La anovulación es uno de los factores absolutos de infertilidad con mejores pronósticos debido a la disponibilidad de más y mejores inductores de ovulación, aunada a un conocimiento más profundo de la foliculogénesis y su regulación, lo que permite diseñar regímenes terapéuticos más fisiológicos y eficaces. Este trabajo de investigación establece las bases estadísticas y epidemiológicas que servirán como marco de referencia para futuros estudios enfocados a prevenir y corregir los problemas endocrinos y ováricos implicados como causa de infertilidad. Así mismo servirá para conocer resultados de los diferentes protocolos de estudio del servicio, su costo-beneficio y el éxito en el tratamiento empleado. El estudio tiene también como pronóstico mostrar las características epidemiológicas de las parejas que acuden al departamento de biología de la reproducción humana en el servicio de infertilidad con factor endocrino ovárico alterado.

VI. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

Objetivo General.

1. Determinar la prevalencia p de los trastornos endocrino-ovárico en la población que acude al servicio de infertilidad del departamento de biología de la reproducción humana del Hospital Juárez de México.

Objetivos particulares.

1. Determinar cuál es el factor endocrino ovárico más frecuente en la población tratada en la clínica de infertilidad asociado a infertilidad.
2. Determinar cuál es el principal factor de riesgo OR endocrino ovárico asociado a infertilidad.
3. Determinar el OR de los diferentes factores de riesgo endocrino ováricos para estimar su fuerza de asociación al problema de infertilidad.
4. Determinar el RR de los diferentes factores de riesgo endocrino ováricos para estimar el riesgo (probabilidad) que tienen los pacientes de poder presentar infertilidad.

VII. HIPOTESIS

El diseño de estudio propuesto y el objetivo del estudio no requieren de una hipótesis, ni de la contrastación de esta, pero se consideró dejar solo una hipótesis de trabajo la cual se menciona a continuación:

Hipótesis de trabajo

Los trastornos endocrino-ováricos si representan ser una causa frecuente en nuestra población y constituyen un factor de riesgo asociado a infertilidad.

VIII. DISEÑO DE LA INVESTIGACION Y TIPO DE ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO. Observacional, tipo transversal, analítico, prospectivo.

MATERIAL Y METODOS

TAMAÑO DE MUESTRA:

No se realizó cálculo para la determinación del tamaño de muestra necesario para realizar el estudio, asumiendo además que el diseño de estudio propuesto permite su realización sin esta estimación, y se ingresaran a todas los pacientes de forma consecutiva que sean atendidos en el servicio biología de la reproducción humana del Hospital Juárez de México del 1 de junio de 2012 al 31 de mayo del 2012, para estimar la prevalencia.

METODO DE MUESTREO:

Muestreo - no probabilístico.

El tipo de muestreo elegido para este estudio, es un muestreo de casos consecutivos, el cual consiste en estudiar a todas las pacientes accesibles que cumplan con los criterios de inclusión y se puedan identificar durante el tiempo en que se realiza el estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

A) INCLUSION.

1. Pacientes con rango de edad de 18 a 45 años
2. Pacientes con diagnóstico de infertilidad
3. Pacientes con trastornos endocrinológicos
4. Paciente con factor endocrino ovárico alterado demostrado con:
 - a. Clínicamente con opsomenorrea (ciclo menstrual \geq a 35 días)
 - b. Amenorrea (\geq a 90 días)
 - c. Hiperandrogenismo (escala de Ferriman Gallwey \geq 8 puntos)

- d. Disfunción tiroidea demostrada por laboratorio TSH ≥ 4.5 $\mu\text{U/mL}$
- e. Estado hiperprolactinémico Prolactina ≥ 20 ng/ml
- f. Estado hiperandrogénico: testosterona total ≥ 0.8 ng/mL, testosterona libre ≥ 3 pg/mL, Dehidroepiandrosterona total ≥ 10 ng/mL, Dehidroepiandrosterona sulfato ≥ 2700 ng/mL, androtenediona ≥ 2.7 ng/mL.

B) EXCLUSION.

- 1. Pacientes con diagnóstico de síndrome de anticuerpo anti fosfolípido.
- 2. Pacientes con cáncer
- 3. Pacientes con diabetes mellitus descontrolada
- 4. Pacientes en insuficiencia renal
- 5. Pacientes con HIV

C) ELIMINACION.

- 1. Pacientes que decidan abandonar el estudio antes de concluir el protocolo de estudio.
- 2. Pacientes con expediente clínico incompleto.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:				
VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Infertilidad	Incapacidad para conseguir un embarazo después de un año de relaciones sexuales regulares sin protección anticonceptiva.	Cualitativa	Nominal	1.- Primaria 2.- Secundaria

VARIABLE INDEPENDIENTE:				
VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Factor endocrino ovárico	<p>Consiste en alteraciones endocrinológicas que alteran cualquier etapa del ciclo ovárico normal, que conllevan a que los ovarios no se estimulen adecuadamente para producir óvulos.</p> <p>Esta anovulación crónica se debe a diversas circunstancias; la OMS (organización Mundial de Salud) las ha clasificado por grupos.</p>	Cualitativa	Nominal	1.- Grupo I o disfunción de la hipófisis y del hipotálamo. 2.- Grupo II o alteraciones de la secreción hipotálamo-hipofisaria (puede incluir el síndrome de ovario poliquístico. 3.- Grupo III , fallo ovárico primario o secundario. 5.- Grupo V , mujeres con hiperprolactinemia y lesiones en el centro hipotálamo-hipófisis. 6.- Grupo VI , mujeres con hiperprolactinemia y sin lesiones evidentes en el eje hipotálamo-hipófisis. 7.- Grupo VII , supresión del flujo menstrual.

Tabla No 1. Definición operacional de (variables) trastornos endocrinológicos asociadas a infertilidad. FACTOR ENDOCRINO-OVARICO

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Edad en años cumplidos que este documentado en el expediente clínico	Cuantitativa	Continua	1. ≥ 18
Peso	Kilogramos	Cuantitativa	continua	
Talla	Centímetros	Cuantitativa	continua	
Índice de masa corporal IMC ²	18.5 a 24.9 Kg/m ²	Cuantitativa	continua	
Glucosa en ayuno	< 100 mg/dL	Cuantitativa	continua	
TSH	0.5 – 2.5 mUI/L	Cuantitativa	Discreta	
Tiroxina libre	0.8 – 2.7 ng/dL	Cuantitativa	continua	
T libre	0.66 ng/dL	Cuantitativa	continua	
Cortisol	50 – 250 / 25 – 125 ng/mL, mg/dL	Cuantitativa	continua	
PRL	5 – 20 ng/mL	Cuantitativa	continua	
FSH	5 – 20 mUI/mL	Cuantitativa	continua	
17-OH progesterona	0.5 – 2 ng/mL	Cuantitativa	continua	
E ₂	50 – 241 pg/mL	Cuantitativa	continua	
PG	>10 ng/mL	Cuantitativa	continua	
DHEA	2 – 9 µg/l	Cuantitativa	continua	
DHEAS	50-275 / >7000 µg/dl o ng/ml	Cuantitativa	continua	
Delta 4- A	0.5 – 2.7 / 50 – 270 ng/ml o ng/dl	Cuantitativa	continua	

Variables dependientes cualitativas.

- a) Anovulación crónica hipotalámica: Tumores, histiocitosis x, Sx de Kallman, trastornos psicoendócrinos (estrés, pérdida de peso, ejercicio)
- b) Anovulación crónica hipofisaria: Hiperprolactinemia, Sx de silla turca vacía, Hipopituitarismo.
- c) Anovulación crónica por mecanismo de retroalimentación inadecuado: Sx de ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénica.
- d) Anovulación crónica de origen endócrino: obesidad, hipotiroidismo, Sx de Cushing.
- e) Otros.

VALIDACIÓN DE DATOS

Captura de la información.

La captura y procesamiento de la información se hará en una base de datos con el paquete estadístico SPSS versión 20.

La limpieza de la base de datos se realizará al término de la inclusión del último paciente ingresado en el estudio. Las inconsistencias detectadas se confirmarán y entonces, de ser ciertas, deberán corregirse por el investigador, fechando y firmando sobre las hojas de registro clínico la corrección hecha.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO PARA ESTUDIOS OBSERVACIONALES DE TIPO TRANSVERSAL.

MEDIDAS DE PREVALENCIA

Medidas fundamentales para cuantificar la prevalencia: prevalencia puntual y prevalencia lápsica.

- **Prevalencia Puntual (P):** probabilidad, de que un individuo en una población presente una determinada característica (p.e. enfermedad) en el tiempo t.

La **Prevalencia Lapsica (PL)**: probabilidad de que un individuo de una población sea un caso en cualquier momento del periodo (t_0 , t). Se estima por: casos incidentes.

Para las variables descriptivas se usaran medidas de tendencia central. En relación a la clasificación por subgrupos se usarán comparación de media a través de t de student. Para establecer la asociación de las diferentes patologías con la infertilidad se usará análisis de χ^2

ANÁLISIS DE ESTUDIOS TRANSVERSALES

El análisis de este tipo de diseño se basa en la obtención de la prevalencia global de la enfermedad, la prevalencia de la enfermedad en los expuestos y no expuestos al factor de riesgo en estudio y la prevalencia en el total de expuestos.

Solo se puede estimar de manera directa la Prevalencia **p** y la Razón de Momios (OR o RM)

Cuando se tiene una población en estado de equilibrio se puede estimar la Razón de Densidad de Incidencia RDI, utilizando la relación entre DI y P:

En los estudios de diseño transversal las medidas de asociación clásicamente descritas son la razón de odds (odds ratio, OR) y la razón de prevalencias (prevalence ratio, PR).

Estas dos medidas muestran el grado de asociación que existe entre una enfermedad o condición de interés y cierta exposición, pero difieren notablemente en su interpretación.

La PR la definiremos en términos de cuántas veces es más probable que los individuos expuestos presenten la enfermedad o condición respecto a aquellos individuos no expuestos. En cambio, la OR se define como el exceso o defecto de ventaja («odds») que tienen los individuos expuestos de presentar la enfermedad o condición frente a no padecerla respecto a la ventaja de los individuos no expuestos de presentar la condición frente a no presentarla.

ANALISIS ESTADISTICO

Para la descripción de la población estudiada se realizó mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión (media, moda, mediana, desviación estándar, rango inter cuartilico etc.

Análisis Bivariante y Multivariante.

Para medir las asociaciones o entre variables OR y RR, se realizara análisis bivariado con tablas de 2x2 y multivariado con regresión logística múltiple, con su IC 95%, con el objetivo de encontrar la fuerza de asociación entre las variables.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

Para mostrara los resultados obtenidos, se usarán tablas y/o gráficas (pastel, barras, histogramas, líneas, puntos, Etc.).

CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio se apega a las normas éticas, el reglamento y la ley general de salud y con la declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989, declaración de Ginebra, la declaración de Lisboa aprobada en 1981 y la de Venecia. De acuerdo a la ley general de salud en materia de investigaciones de seres humanos este trabajo es considerado **Investigación sin riesgo.**

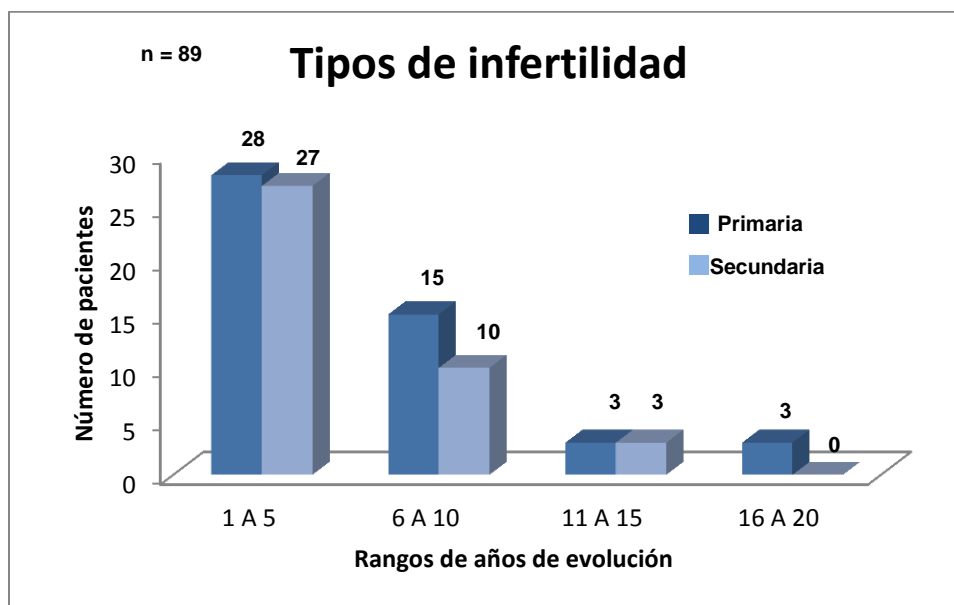
IX. RESULTADOS

De un total de 169 sujetos revisados se estudió una muestra de n 89 pacientes con diagnóstico de infertilidad, quienes cumplen con los criterios de inclusión y completaron el protocolo de estudio, que son tratadas en el Departamento de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México.

La media de edad de las pacientes estudiadas fue de 31.7 ± 4.9 años; una mínima de 20 y máxima de 43, la moda se encontró en 34.

49 (55.05%) de los casos corresponden a infertilidad primaria, el tiempo promedio de evolución en este grupo es de 6.1 ± 4.7 y 40 (44.9%) a secundaria con una media de tiempo de 4.3 ± 3.4 (**grafica 1**); siendo el grupo que acude a la clínica de infertilidad aquel que se encuentra dentro de los primeros cinco años de evolución.

Grafica 1



Grafica 1. Tipo de infertilidad y años de evolución registrados en la Clínica de Biología de la Reproducción del Hospital Juárez de México.

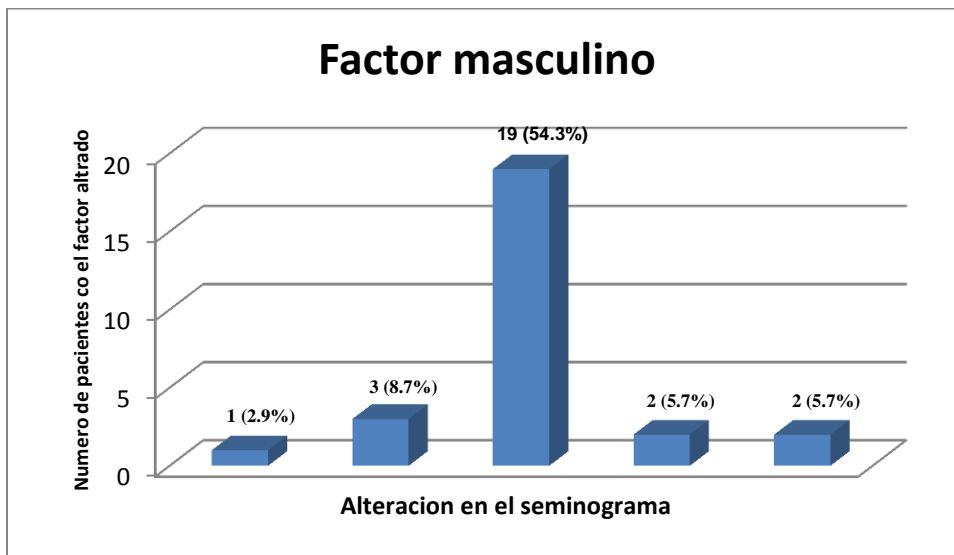
Los factores alterados en esta población que se encontraron, en primer lugar están aquellos relacionados con el factor masculino en 35 (19.02%) de los casos, seguido de Anovulación secundaria a mecanismo de retroalimentación alterado con 33 (17.9%) y el factor tubo peritoneal en 32 (17.3%); (**Cuadro 1**).

Cuadro 1. Frecuencia de factores alterados observados en pacientes con infertilidad (n = 89).

Factor alterado	Frecuencias	%
Tubo peritoneal	23	13.1%
Masculino	35	20.0%
Uterino	26	14.85%
Factor cervical	25	14.28%
Anovulación de origen endócrino	30	17.14%
Anovulación secundaria a mecanismo retroalimentación alterado	33	18.85%
Anovulación hipofisaria	3	1.71%

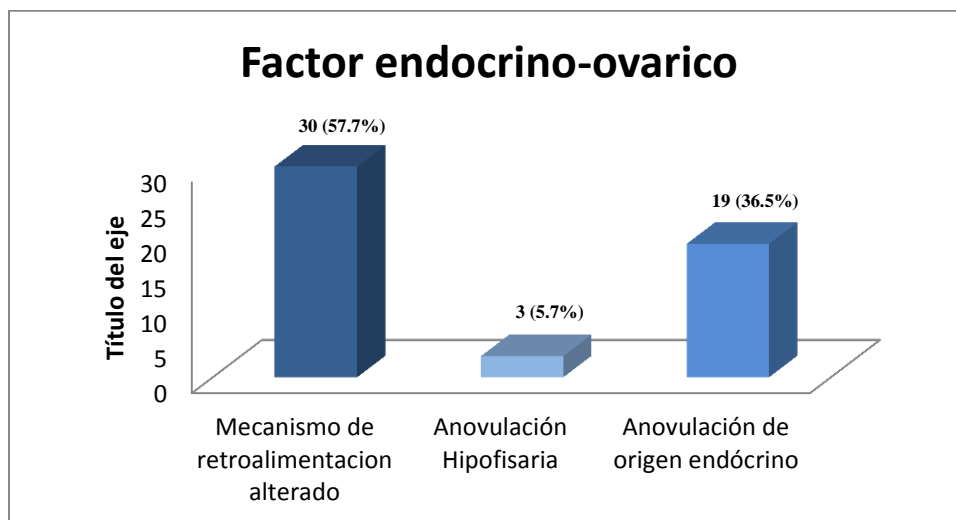
Las principal causa dentro de las alteraciones del factor masculino se encuentra: Total de Células Efectivas (TCE) disminuido en 19 (54.3%), seguido de Asteno teratozoospermia 3 (8.7%), oligozoospermia 2 (5.7%) y azoospermia 2 (5.7%), (grafica 2).

Grafica 2.



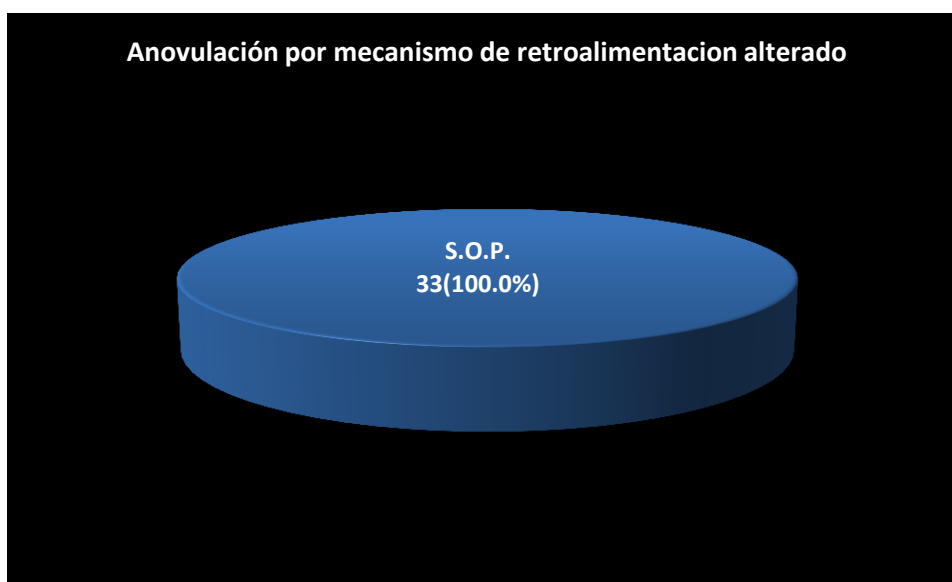
El factor endocrino ovárico más frecuentemente encontrado en el estudio es el que se da por mecanismo de retroalimentación alterado y representa 30(57.7%) de este factor, con 19(36.5%) de anovulación de origen endócrino y 3(5.7%) por anovulación hipofisaria, (**grafica 3**).

Grafica 3.



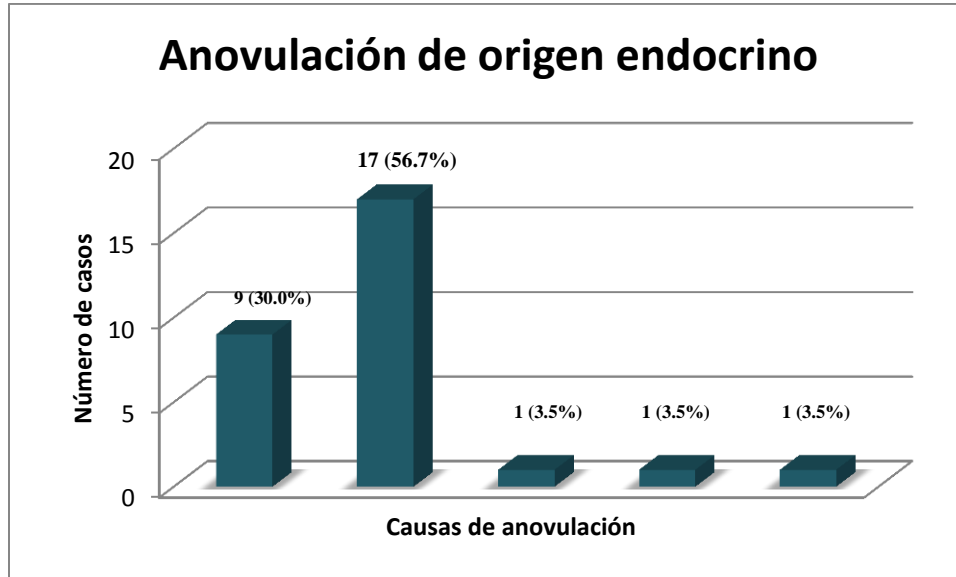
Las causas que generan anovulación por mecanismo de retroalimentación alterado incluyen: Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) como la principal alteración con 33(100%), (**grafica 4**).

Grafica 4

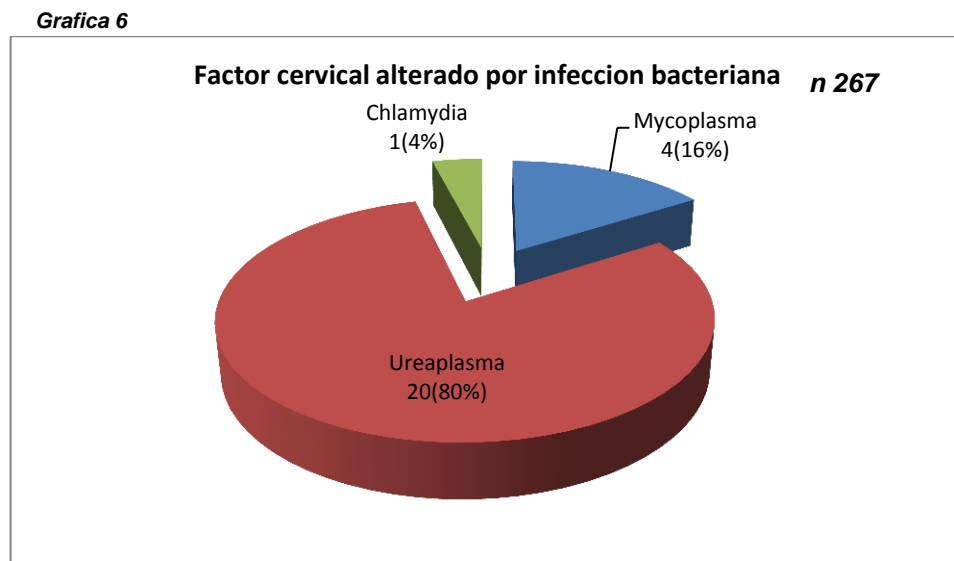


Dentro de las causas de anovulación de origen endocrino se encontraron las siguientes en la población de estudiada: 17(56.7%) correspondió a Obesidad grado 1, 9(30.0%) a hipotiroidismo subclínico, 1 (3.30 %) a Obesidad grado 1 con hipotiroidismo subclínico, 1 (3.30 %) a Obesidad grado 2 con hipotiroidismo subclínico, y 1 (30.3 %) a obesidad grado 3 con hipotiroidismo subclínico. (**grafica 5**).

Grafica 5

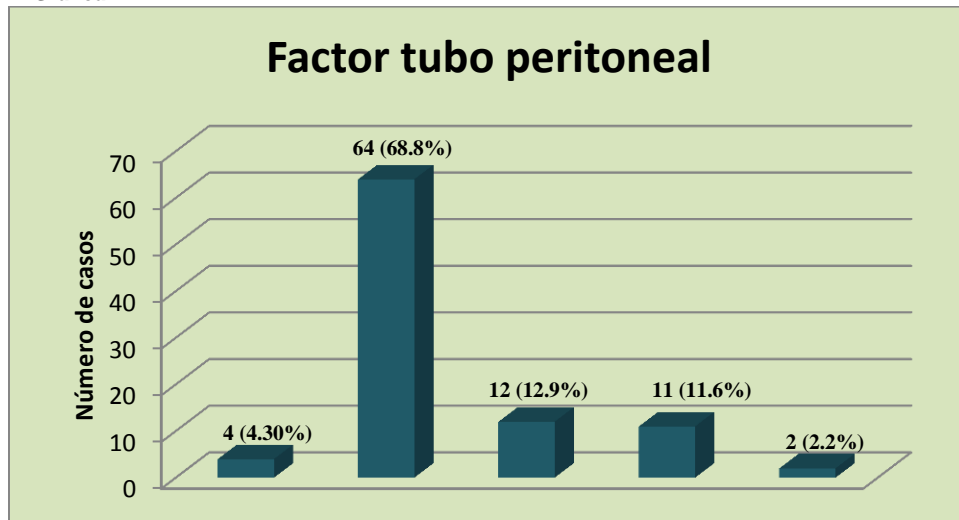


De un total de 267 muestras estudiadas en los 89 pacientes para aislamiento bacteriano que se realizaron, resultaron positivas 25 muestras, siendo la bacteria más frecuentemente encontrada con 20(80.0%) *Ureaplasma*, seguida de *Mycoplasma* 4(16.0%) (**grafica 6**).



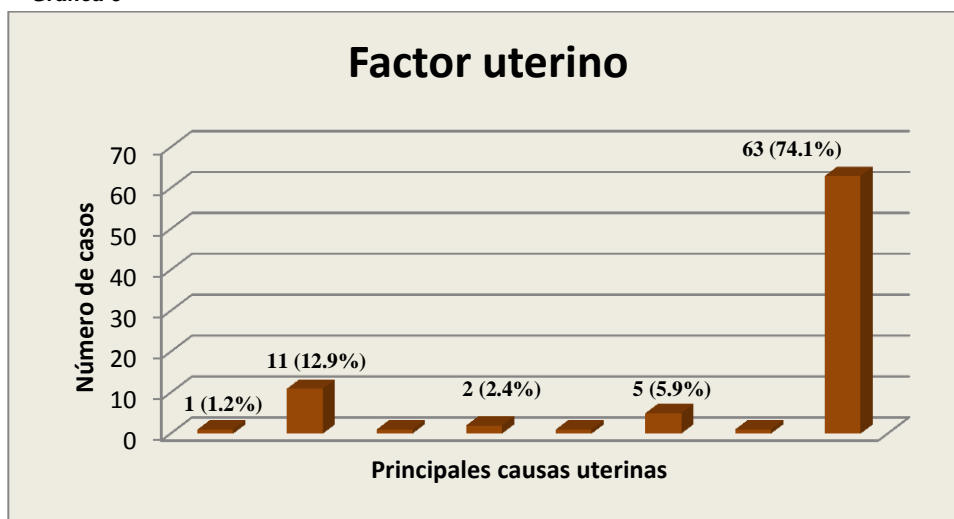
En lo que corresponde al factor tubo peritoneal, 64(68.8%) de los sujetos se encuentra normal, 12 (12.9%) se encontró que cursaba con una obstrucción tubaria bilateral, seguida de 11(11.8%) de una obstrucción tubaria unilateral, mientras que 4(4.3%) con hidrosalpinx y 2 (2.2%) contaba con una OTB consentida, (**grafica 7**).

Grafica 7



Por ultimo en relación con el factor uterino, encontramos que el 63(74.1%) se encontraba sin ninguna alteración al momento de realizar el estudio, 11(12.9%) de las pacientes se encontraba con miomatosis intramural, 5(5.9%) miomatosis subserosa, mientras que dos casos 2(2.4%) tiene una combinación de miomatosis intramural y subserosa el resto 1(1.2%) con alguna otra afectación, (**grafica 7**).

Grafica 6



Al realizar análisis bivariado para hallar la fuerza de asociación, entre infección por mycoplasma y obstrucción tubaria; encontramos un OR de 7.7 con IC95%, un límite inferior de 0.75 y superior de 79.0, por lo que podemos mencionar que existe un asociación a favor de que los pacientes infectados con esta bacteria desarrollen obstrucción tubaria. Se encontró un RR de 2.8 con un IC 95%, un límite inferior de 0.52 y superior de 15.8; se realizó una prueba exacta de Fisher con una $P > 0.05$ $p=0.08$, lo cual no demuestra una asociación causa estadísticamente significativa.

Mientras que asociación causal, entre infección por ureaplasma y obstrucción tubaria; se encuentra un OR de 0.3 con IC95%, un límite inferior de 0.07 y superior de 1.18, lo que demuestra que si hay un asociación a favor de que los pacientes infectados con esta bacteria desarrollen obstrucción tubaria. Se calculó un RR de 0.7 con un IC 95%, un límite inferior de 0.56 y superior de 0.98; se realizó una prueba Chi-square - Mantel-Haenszel de 3.1 encontrando una $p=0.07$, lo cual no demuestra una asociación causal estadísticamente significativa.

X. DISCUSION

La infertilidad es uno de los problemas a nivel mundial que se ha venido incrementando, principalmente por retraso en la búsqueda del embarazo condicionado por las altas exigencias que implica la vida moderna y que determinan que la mujer posponga el mismo. El Hospital Juárez de México es uno de los hospitales públicos que brinda atención a las parejas con infertilidad, y su abordaje es el estudio completo de ambos miembros de la pareja, con especial interés en los trastornos gineco-endócrinos. Este estudio tiene por objeto mostrar principalmente los trastornos endócrinos que participan como condicionantes de la infertilidad en las parejas que acuden al departamento de Biología de la Reproducción Humana, a las clínicas de gineco-endocrinología e infertilidad, y además muestra el panorama general de los otros factores implicados en la infertilidad. Es de resaltar que el último estudio publicado en nuestro país que muestra la epidemiología de la infertilidad fue en el año 2005, por lo tanto, el presente estudio brinda una actualización a la información con la que contamos.

En cuanto a la población que acude al servicio, la edad media fue de 31.7 ± 4.9 años, siendo principalmente infertilidad primaria con 55.05 % de los casos. En cuanto a lo publicado estos datos no han variado en estos últimos 10 años en relación a la edad de presentación de las pacientes, sin embargo, se ha incrementado la prevalencia de infertilidad secundaria. La mayoría de las parejas (61.7 %) busca atención por infertilidad en los primeros 5 años de esta. En cuanto al factor con mayor prevalencia encontramos al Endocrino-ovárico (74.15 %) que incluye los trastornos por mecanismo de retroalimentación alterada, anovulación de origen endócrino, anovulación hipofisaria e hipotalámica. En relación a lo publicado en nuestro país hace ya 10 años, no ha variado siendo la prevalencia en 2003 de 82.7 %. Es importante resaltar que de los trastornos incluidos en el factor endocrino-ovárico el más importante y con mayor prevalencia (57.7 %) es el síndrome de ovario poliquístico, una entidad genética, metabólica, endócrina con alta repercusión no solo en la esfera de la fertilidad sino también con grandes implicaciones cardiometabólicas; otros trastornos implicados en este factor lo

fueron la obesidad (grado 1, 56.7 %), hipotiroidismo subclínico (30.0 %), cifras alarmantes si consideramos que la principal causa de mortalidad en nuestro país es la enfermedad cardiovascular. El factor masculino participa en forma importante como lo demuestran publicaciones recientes, en nuestro estudio representó el 20 % de los factores alterados. Cuando se realizó el análisis de las diferentes alteraciones en el seminograma el total de células efectivas (TCE) fue el parámetro mayormente alterado, y aunque no es considerado por la OMS, nosotros hacemos notar su alta implicaciones en la infertilidad, por lo que se requerirán otros estudios enfocados a la potencia de asociación de este parámetro con la infertilidad. En cuanto al factor tuboperitoneal, llama la atención que solo una paciente presentó infección por Chlamydia siendo el agente infeccioso más frecuentemente encontrado en este estudio el ureaplasma, y al realizar su asociación con obstrucción tubaria encontramos de 3 de 4 pacientes con dicha infección presentaron alteración del factor tubario. Para determinar si el ureaplasma se asocia con significancia estadística a la obstrucción tubaria se requiere una mayor muestra. La prevalencia de miomatosis uterina es de 29.2 % siendo la localización más frecuente la intramural. En conclusión consideramos que las alteraciones gineco-endócrinas constituyen el factor más frecuentemente alterado, lo que implica el estudio profundo de las pacientes, no solo con intención de conseguir un embarazo sino también de realizar la corrección metabólica, endócrina, mejorando así su capacidad reproductiva y disminuyendo su riesgo cardiovascular.

XI. CONCLUSIONES

1. La edad media fue de 31.7 años.
2. La infertilidad primaria se presentó en el 55.05 % de los casos.
3. El 61.7 % de las parejas buscó atención por infertilidad en los primeros 5 años de evolución.
4. El principal factor alterado en nuestra población de estudio fue el endocrino-ovárico: prevalencia de 74.15 %.
5. El principal trastorno endocrino ovárico fue el síndrome de ovario poliquístico: prevalencia de 57.7 %.
6. La prevalencia del factor masculino alterado fue de 20.0 %.
7. La prevalencia del factor uterino alterado fue de 14.8 %.
8. La prevalencia del factor tuboperitoneal alterado fue de 13.
9. La prevalencia del factor cervical alterado fue de 14.28 %

XII. BIBLIOGRAFIA

- 1) DH comparatives reports 9. OMS. 2004
- 2) RBM Online. VOL 18 Suppl.2 2009 11-14 Reproductive Bio Medicine Online
- 3) Lineamientos de infertilidad. Ginecol Obstet Mex 2011;79(11):659-673.
- 4) Lineamientos de infertilidad. Ginecol Obstet Mex 2011;79(11):683-696
- 5) Fritz MA. Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams-Wilkins. Eighth Edition. 1137-1190
- 6) Perez Peña. Atención Integral de la Infertilidad. Endocrinología, cirugía y Reproducción Asistida. 3ra Edición. Editorial Médica Panamericana 185-228, 295-320.
- 7) Gracia C, Morse C, Chan G, et al. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization. Fertility and sterility. Vol 97, No.3 March 2012 528-591.
- 8) Heiman DL. Amenorrhea. Prim Care Clin Office Pract 36 (2009) 1- 17.
- 9) Current evaluation of amenorrhea. Fertility and Sterility.90, Suppl 3, November 2008.219-25.
- 10) Vite V JA, Ortiz N DA, Hernández, MI, Tovar R JM, Ayala AR. Análisis epidemiológico de la infertilidad en la población mexicana. Ginecol Obstet Mex 2005; 73:360-4
- 11) The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. Fertility and sterility. Vol 82, Suppl. 1, September 2004.
- 12) Fanchin r, Frydman N, Pharm D, Even M. Androgens and poor responders: are we ready to take the plunge into clinical therapy? Fertility and Sterility. Vol 96, No 5, November 2011.
- 13) Tamuri W, Tsukamoto S, Okutsu Y, et al. Androstenedione induces abnormalities in morphology and function of developing oocytes wich impairs oocyte meiotic competence. Fertility and Sterility vol.97, No 2, February 2012.

- 14) Bizzarri C, Benevento D, Rava L, et al. Ovarian hyperandrogenismo in adolescents and young women with type 1 diabetes is primarily related to birth weight and body mass index. *Fertility and Sterility* Vol. 96, December 2011.
- 15) Shibli-Rahhal A, Schlechte J. Hyperprolactinemia and Infertility. *Endocrinol Metab Clin N Am* 40 (2011) 837-846.
- 16) Nayak B, Hodak S. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 26 (2007) 617-656.
- 17) Toogood a, Stewart P. Hypopituitarism: Clinical Features, diagnosis, and Management. *Endocrinol Metab Clin N Am* 37 (2008) 235-261.
- 18) Dittrich R, Beckmann M, Oppelt P, et al. Thyroid hormone receptors and reproduction. *Journal of Reproductive Immunology* 90 (2011) 58-66.

III. ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Meses	Validación de protocolo	Recolección de datos	Análisis estadístico	Presentación de resultados
Junio 2012		01.JUNIO.2012		
Julio 2012				
Agosto 2012				
Septiembre 2012				
Octubre 2012				
Noviembre 2012				
Diciembre 2012				
Enero 2013				
Febrero 2013				
Marzo 2013				
Abril 2013				
Mayo 2013		30.MAYO.2012		
Junio 2013				
Julio 2013				

RECURSOS

PERSONAL: Médico residente de 5º grado.

MATERIAL: Expedientes clínicos, archivo clínico.

FINANCIERO:

Se empleará el programa de Excel. Office Hogary. Estudiantes. 2010 Costo de \$ 500.

En la siguiente tabla se presentan los costos (en pesos) de los estudios realizados en el Hospital Juárez de México para el estudio de la paciente con infertilidad, solo incluyendo aquellos relacionados con anormalidad endócrina-metabólica:

ESTUDIO	COSTO \$	ESTUDIO	COSTO \$	ESTUDIO	COSTO \$
FSH	89	LH	124	E2	124
PG	139	TSH	89	T ₄	89
T ₄ LIBRE	89	T ₃	89	PRL	139
A	49	GLUCOSA	32	INSULINA	124
CORTISOL	124	T _{TOTAL}	169	T _{LIBRE}	124
COLESTEROL	52	HDL-C	52	LDL-C	52
TG	69	GLUC. POSPRANDIAL	37	HbA1c	20

Perfil de andrógenos: en promedio \$ 800⁰⁰ en laboratorios certificados. No se realizan en el Hospital Juárez de México.