



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**

TESIS:

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL USO DE LETROZOL, FOLITROPINA Y
LETROZOL+FOLITROPINA EN PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN
CICLOS DE BAJA COMPLEJIDAD EN PACIENTES DE 30 A 39 AÑOS DE EDAD EN
EL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DEL CMN
“LA RAZA”**

No. DE REGISTRO R-2023-3504-026

**PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:
DR. JOSÉ JAVIER CASAS ROMÁN**

**ASESOR DE TESIS:
DRA. ZARELA LIZBETH CHINOLLA ARELLANO**

**CO-ASESORES
DR. FELIPE DE JESÚS COMPEÁN BÁEZ
DRA. YAHÉL ANAHÍ RUIZ VELAZCO BENÍTEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 2023



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.

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL USO DE LETROZOL, FOLITROPINA Y
LETROZOL+FOLITROPINA EN PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA
EN CICLOS DE BAJA COMPLEJIDAD EN PACIENTES DE 30 A 39 AÑOS DE
EDAD EN EL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DEL
CMN "LA RAZA"**

No. De Registro R-2023-3504-026

**DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ
DIRECTO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DRA. PATRICIA ALANIS LOPEZ
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD**

**DRA. ABRIL ADRIANA ARELLANO LLAMAS
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN**

**DRA. ZARELA LIZBETH CHINOLLA ARELLANO
ASESOR DE TESIS**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3504**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COPEPRIS **17 CI 09 002 136**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 009 2018072**

FECHA **Martes, 26 de septiembre de 2023**

Doctor (a) Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación de la eficacia del uso de letrozol, folitropina y letrozol + folitropina en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30 a 39 años de edad en el servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3504-026

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3504

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INVESTIGADORA RESPONSABLE

Nombre: Zarela Lizbeth Chinolla Arellano
Área de adscripción: Directora médica en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social
Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular: 5550734784
Correo electrónico: zchinolla@gmail.com
Matrícula IMSS 98383968

INVESTIGADOR ASOCIADO ADSCRITO AL IMSS

Nombre: Felipe de Jesús Compeán Báez
Área de adscripción: Servicio de Biología de la Reproducción Humana
Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular: 5543628232
Correo electrónico: drfelipecompean@gmail.com
Matrícula IMSS 98360893

Nombre: Yahel Anahí Ruiz Velazco Benítez
Área de adscripción: Servicio de Medicina Materno Fetal
Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular: 3111137978
Correo electrónico: Anaisa_14_9@hotmail.com
Matrícula IMSS 98322959

Nombre: José Javier Casas Román
Área de adscripción: UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia N.3 La Raza, CMN La Raza "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez"
Domicilio: Calzada Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990.
Teléfono celular: 2292646412
Correo electrónico: kzas02@hotmail.com
Matrícula IMSS 98340785

UNIDADES Y DEPARTAMENTOS DONDE SE REALIZARÁ EL PROYECTO

Unidad:	UMAЕ Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”; Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS. Ciudad de México
Delegación:	Norte CDMX
Dirección:	Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza Delegación Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P. 02990.
Ciudad:	Ciudad de México
Teléfono	55-57-24-59-00

DEDICATORIA

Gracias a Dios que me muestra el camino y me esfuerza, a aquellos mis seres de luz que ya no están presentes conmigo en cuerpo pero si en espíritu.

A mis padres la Dra. María Isabel Román Palafox y el Dr. Javier Casas Rosado, a mis hermanos el futuro Dr. Casas Jr y a mi hermanita Mané, la mejor odontóloga, que sin ellos nada de esto sería posible, en ellos he encontrado mi motivación, el aliento para resistir y la resiliencia para mejorar y levantarme un día más.

A la Dra. Zarela Libeth Chinolla Arellano, mi maestra de biología de la reproducción humana pero sobretodo en cuestiones de crecimiento personal, mi eterna gratitud por esforzarme y mostrarme que siempre se puede más.

Al Dr. Guillermo Goitia Landeros, simplemente gracias por estar en los momentos más oscuros de la subespecialidad, mostrarme que no estaba solo, de verdad gracias hermano.

Al Dr. Felipe de Jesús Compeán Báez, por ayudarme cuando la regaba y por siempre estar al pendiente, por mostrarme un lado de la biología de la reproducción humana que es bonito.

A la Dra. Anahí Ruíz Velazco Benítez, por su apoyo en la formación, estructura y calidad de esta tesis.

A mis maestros del servicio de biología de la reproducción humana. Dra. Violeta Machuca Hernández, Dra. Iliana Caballero Castañeda, Dr. José Vite Bautista, Dra. Yanet Huerta Reyero, Dra. Cecilia Camacho Ríos, Dra. Liliana Fernández Ruíz, su paciencia y experiencia siempre serán invaluablees en el resto de mi carrera profesional.

A mi hermana de especialidad Azeneth Arreaga Hernández, we did it!

INDICE

APARTADO		PÁGINA
Resumen		1
Marco Teórico		3
Justificación		11
Planteamiento del problema		12
Objetivo(s)		13
Hipótesis		14
Material y métodos		15
	Diseño	15
	Universo de trabajo	15
	Lugar donde se desarrollará	15
	Descripción general del estudio	16
	Aspectos estadísticos	17
	Variables	19
Aspectos éticos		22
Recursos, financiamiento y factibilidad		24
Resultados		26
Discusión		30
Conclusiones		32
Referencias bibliográficas		33
Anexos		36
	Excepción de la carta de consentimiento informado	37
	Instrumento de colección de datos	38

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL USO DE LETROZOL, FOLITROPINA Y LETROZOL + FOLITROPINA EN PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN CICLOS DE BAJA COMPLEJIDAD EN PACIENTES DE 30 A 39 AÑOS DE EDAD EL SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DEL CMN “LA RAZA”

Chinolla- Arellano Z, Compeán-Báez F, Ruiz Velazco-Benítez Y. Casas-Román J.

RESUMEN

Antecedentes: La disfunción ovulatoria se considera como la ausencia de ovulación o una ovulación anormal, siendo causa frecuente de infertilidad. De este modo, el tratamiento de primera línea para la infertilidad es la estimulación ovárica más inseminación intrauterina. La estimulación ovárica con Letrozol (L) y/o Folitropina (F), han demostrado efectividad por sus menores costo y riesgo de gestaciones múltiples, respecto a las gonadotropinas. Sin embargo, no se han realizado estudios comparativos sobre la eficacia del uso de F, L, y Letrozol+Folitropina (LF) en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en el servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza.

Objetivo: Comparar de la eficacia (generación de un folículo de >17mm después de 10-12 días de tratamiento) del uso de L, F y LF en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30 a 39 años de edad el servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo, longitudinal. La eficacia se midió como la generación de un folículo de >17mm después de 10-12 días de tratamiento, se incluyeron todas las mujeres atendidas con L, F y LF en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en el periodo enero 2020 a diciembre 2022.

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media, mediana con desviación estándar y percentiles intercuartílicos); Se ocupó estadística inferencial con la prueba t de Student y/o U de Mann Whitney para encontrar diferencias entre las variables cuantitativas; para la comprobación de hipótesis se realizó Chi Cuadrada, Pi y V de Cramer para asociar variables

categorías y Prueba de Kruskal-Wallis. El intervalo de confianza fue de 95%. Para todas las pruebas estadísticas mencionadas. Se consideró valor crítico de $p < 0.05$ para la significancia estadística. Se analizaron los datos a través del programa SPSS ver. 25.

Resultados: Se revisaron 282 expedientes clínicos. Las características generales de la muestra fueron: edad 34 [p25 31 – p75 36] años, sobrepeso 69.9% (n=197), infertilidad primaria 79.4%, tiempo de evolución de infertilidad 3 años [p25 2 – p75 5]. El número de ciclos de estimulación ovárica predominante fue 2 (n=163; 57.8%). La tasa global de eficacia del tratamiento fue de 83% (n=234). Los grupos terapéuticos analizados se conformaron por F (n=135; 47.87%), L (n=108; 38.30%) y LF (n=39; 13.83%). La eficacia de tratamiento presentó diferencias significativas ($p=0.023$) entre los grupos; siendo de 109 (80.7%) con F, 97 (89.8%) con L, y 28 (71.8%) con LF. El tiempo de estimulación fue significativamente menor en aquellas pacientes que presentaron eficacia al tratamiento [eficacia (n=234) 12.87 ± 0.84 días vs no eficiencia (n=48) 13.17 ± 0.95 ; $p=0.048$].

Conclusión: En monoterapia, el uso de L fue superior a F. El uso de la combinación LF fue la menos eficaz, pero se usó en pacientes con falla previa a la monoterapia, por lo que en este grupo se pre-seleccionan las pacientes con la menor posibilidad de responder.

Palabras Clave: ciclos de estimulación ovárica, infertilidad primaria, infertilidad secundaria,

MARCO TEÓRICO

Definición

La infertilidad es una enfermedad históricamente definido por la imposibilidad de lograr un embarazo exitoso después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares y sin protección o debido a un deterioro de la capacidad de una persona para reproducirse, ya sea como individuo o con su pareja.¹

El estudio de la infertilidad podría comenzar después de 6 meses en caso de contar con factores asociados tales como la edad de la mujer, mas de 35 años, anormalidades menstruales, conocimiento o sospecha de enfermedad uterina o trompas uterinas, endometriosis o cirugías pélvicas o edad de la pareja o conocida como subfétil.²

Epidemiología

El INEGI indica que en México hay 1.5 millones de parejas que padecen infertilidad. En México, una de cada seis parejas que desean tener un hijo, tiene problemas para concebir, ya sea de manera temporal o permanente.²

La prevalencia de la infertilidad en mujeres en edad reproductiva es de una de cada siete parejas en el mundo occidental y de una de cada cuatro parejas en los países en desarrollo.³ En algunas regiones del mundo, incluido el sur de Asia, algunos países de África subsahariana, Medio Oriente y África del Norte, Europa central y oriental y Asia central, las tasas de infertilidad pueden llegar al 30 %.⁴

Diagnóstico

La historia relevante debe incluir la siguiente:

Duración de la infertilidad y resultados de cualquier evaluación y tratamiento previo.
Antecedentes menstruales (edad de la menarquia, duración del ciclo y características, presencia de molimina, y comienzo/ severidad de la dismenorrea).

Antecedentes de embarazo (gravidad, paridad, resultado del embarazo y asociados complicaciones). Métodos anticonceptivos anteriores. Frecuencia coital y disfunción sexual. Cirugía anterior (procedimientos, indicaciones y resultados), cirugía previa, hospitalizaciones, enfermedades graves o lesiones, enfermedad pélvica inflamatoria o exposición a infecciones de transmisión sexual; enfermedad tiroidea, galactorrea, hirsutismo, dolor pélvico o abdominal, y dispareunia; pruebas de Papanicolaou anormales anteriores y cualquier tratamiento posterior. Medicamentos actuales y alergias. Antecedentes familiares de defectos de nacimiento, retraso en el desarrollo, menopausia temprana o problemas reproductivos. Ocupación y exposición a conocidos peligros ambientales. Consumo de tabaco, alcohol y drogas recreativas o ilícitas.⁵

Factor endocrino-ovárico

La falta de ovulación se debe a una variedad de influencias no reproductivas que incluyen la enfermedad tiroidea, enfermedad pituitaria, andrógenos elevados por hiperplasia suprarrenal, obesidad y estrés. La anovulación se diagnostica por una concentración sérica de progesterona lútea media $<3\text{ng/ml}$, aunque los niveles de progesterona sérica lútea media suelen ser superiores a 7ng/ml y se debe sospechar cuando los ciclos son irregulares y ocurren con más frecuencia que cada 21 días y con menos frecuencia que cada 36 días.⁶

La intervención en el estilo de vida y dieta pueden mejorar las tasas de embarazo espontáneo o en paciente bajo tratamiento de reproducción asistida hasta en un 60% ⁷

Los niveles séricos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se analizan de forma rutinaria en mujeres con infertilidad dado el impacto negativo de la enfermedad tiroidea en la función ovárica. Las mujeres con hipotiroidismo clínico (niveles de TSH $> 4,2\text{ uIU/mL}$) se tratan con reemplazo tiroideo.⁸

Factor uterino

Los pólipos endometriales, los leiomiomas intracavitarios, las sinequias intrauterinas y las anomalías mullerianas con distorsión asociada de la cavidad endometrial pueden estar asociados con la infertilidad. Superior a la HSG en la detección de anomalías uterinas, la sonohisterografía detecta pólipos o leiomiomas intrauterinos con una sensibilidad y especificidad del 91% y 84%, respectivamente. Se puede utilizar la visualización directa mediante histeroscopia para confirmar el diagnóstico. El tratamiento para eliminar la masa deformante es quirúrgico.⁹

Factor tuboperitoneal

Como parte del estudio de la pareja infértil el factor tuboperitoneal es uno de los más importantes, dado que representa aproximadamente 35% de los casos de infertilidad.¹⁰

En general, la IIU como tratamiento para una paciente con enfermedad tubárica unilateral conduce a una menor probabilidad de embarazo clínico y una mayor probabilidad de embarazo ectópico en comparación con pacientes con infertilidad idiopática. Las diferencias en la tasa de embarazo clínico se atenúan cuando se utilizan gonadotropinas para la inducción de la ovulación. En cambio, estos pacientes podrían beneficiarse del acceso inmediato al TAR.¹¹

Factor cervical

La infertilidad por factor cervical está implicada en aproximadamente el cinco por ciento de las parejas infértiles y puede ser un diagnóstico difícil de tratar.¹²

Se informa que la incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres en edad reproductiva es de 47.3 por 100 mil mujeres. Las pautas actuales recomiendan la cirugía conservadora de la fertilidad para el cáncer de cuello uterino en etapa temprana, que idealmente debería realizarse solo en pacientes adecuadamente seleccionados en centros altamente especializados. El reciente ensayo Laparoscopic Approach to Cervical Cancer demostró que incluso en estudios prospectivos aleatorizados, los resultados deben interpretarse con cautela según lo

informado por J. Donnez, porque las prácticas y técnicas quirúrgicas pueden ser muy heterogéneas, al igual que la experiencia del cirujano. En la mayoría de las regiones del mundo, las tasas de cesáreas continúan creciendo, alcanzando >40% en América Latina y el Caribe. China ha experimentado el mayor repunte de solo el 3 % en 1988 al 39 % en 2008 y al 34,9 % en 2014. Una de las consecuencias iatrogénicas de este aumento de la tasa es el aumento significativo de la tasa del defecto de la cesárea, también llamado nicho o istmocele. Otra condición médica que afecta a una mujer durante su vida reproductiva es la insuficiencia cervical que conduce a la pérdida del segundo trimestre o al parto prematuro.¹³

Factor masculino

Los trastornos de la fisiología masculina ocurren en el 35% de las parejas infértiles y son el único factor en el 17% de las parejas. Al igual que en la mujer, en el hombre, la FSH y la LH estimulan los testículos para producir testosterona y desarrollar los gametos inmaduros. A diferencia de los ovocitos, los espermatozoides maduran durante tres meses en el aparato reproductor masculino antes de ser eyaculados. La disfunción hormonal masculina puede surgir de todas las áreas de la fisiología reproductiva masculina. Cuando la testosterona es baja pero no está ausente, la disfunción eréctil y la disminución de la libido suelen acompañar a los parámetros alterados del semen, lo que resulta en infertilidad. La insuficiencia testicular también produce azoospermia. Además, la falta concomitante de testosterona da como resultado una disminución de la libido y disfunción eréctil. A medida que van disminuyendo las concentraciones de testosterona en el hombre, aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca, hiperlipidemia, osteopenia y pérdida de masa muscular. La insuficiencia de testosterona se diagnostica por niveles bajos de testosterona sérica y niveles elevados de LH y FSH. Por supuesto, la corrección de cualquier anomalía hormonal y la detección de trastornos relacionados deben preceder al tratamiento. El diagnóstico de infertilidad por factor masculino comienza con un análisis de semen completo y bien recolectado realizado en un laboratorio de andrología certificado. La muestra de semen se recolecta mejor en el laboratorio,

pero cuando debe recolectarse en casa, debe entregarse al laboratorio a temperatura corporal dentro de los 30 a 60 minutos posteriores a la eyaculación.¹⁴

Tratamiento de baja complejidad

La estimulación ovárica con inseminación intrauterina se acepta generalmente como tratamiento de primera línea para la infertilidad. El objetivo es maximizar la concepción al aumentar la cantidad de ovocitos presentes para la fertilización y, al mismo tiempo, aumentar la cantidad de espermatozoides presentes en el oviducto. El uso de agentes orales (citrato de clomifeno y letrozol) generalmente se prefiere como terapia de primera línea debido a su menor costo y menor riesgo de gestaciones múltiples en comparación con la terapia con gonadotropinas.¹⁵

Letrozol

Es un inhibidor de aromatasa que actúa mediante dos mecanismos, inhibiendo la conversión de androstenediona a estrona y testosterona a estradiol, además, previene la biosíntesis de estrógenos a nivel sistémico. Es así como se logra generar una retroalimentación hacia el eje hipotálamo-hipófisis que resulta en un aumento de las gonadotropinas y por ende, en la inducción de la ovulación. Además, este fármaco no tiene efecto en el endometrio ni en moco cervical. El riesgo de desarrollo multifolicular en este caso es menor, pues el sistema de retroalimentación entre el hipotálamo y la hipófisis está intacto, a diferencia de lo que sucede con el CC, donde la inhibición se da en los receptores de estrógeno hipotalámicos.¹⁶ Por lo que se refiere a la evidencia, la revisión más reciente de Cochrane indica que la tasa de embarazo es mayor cuando se compara letrozol contra citrato de clomifeno en coito programado (RM 1.63, IC 95% 1.31 a 2.03) e inseminación intrauterina (RM 1.71, IC 95% 1.30 a 2.25).¹⁷ Concluyen que letrozol parece incrementar la tasa de nacidos vivos y de embarazo en mujeres anovuladoras con síndrome de ovario poliquístico comparado con citrato de clomifeno, pero considerando que la calidad de la evidencia era baja y los resultados debían tomarse con reserva.¹⁸

El principal hallazgo fue la tasa de embarazo con letrozol con mayor tasa acumulada de nacimientos: 27.5 vs 19% ($p=0.007$), sin diferencias en el porcentaje de

anormalidades congénitas. La tasa acumulada de ovulación también fue mayor en el grupo de letrozol (62%) que en el de clomifeno (48%, $p < 0.001$). No hubo diferencias significativas en pérdidas gestacionales: 32 vs 29% o en embarazos gemelares: 3 y 7% con letrozol y clomifeno, respectivamente. En lo que respecta a efectos adversos, clomifeno estuvo mayormente asociado con bochornos y letrozol con fatiga y mareo.¹⁹

Ciclo estimulado con Letrozol

Este protocolo está indicado en pacientes que tienen indemnidad del eje hipotalámico-hipofisario-ovárico. Usualmente se realiza en pacientes con SOP (Disfunción ovulatoria II de la OMS). Se realiza el control ecográfico entre el 1 y 3 día del ciclo menstrual, en la cual debemos evidenciar un grosor endometrial $< 5\text{mm}$ y folículos antrales $< 10\text{mm}$. Se puede iniciar con inhibidores de la aromatasa (5 mg) empezando el 3 día por 5 días. Se realizará el seguimiento ecográfico cada 2 a 3 días desde el día 11 del ciclo, hasta obtener un folículo $> 20\text{mm}$, cuando se indicará hCGr 250ug.²⁰

Folitropina

Las gonadotropinas controlan la función ovárica, permitiendo el desarrollo folicular, acelerando la producción de hormonas esteroideas y péptidos gonadales. Estas normas son usadas en tratamientos de alta complejidad, permitiendo un desarrollo folicular múltiple, determinando una mayor cantidad de ovocitos para ser utilizados en FIV.²⁰

La FSH exógena estimula la disminución de células de la granulosa y el crecimiento folicular y, junto con la LH, estimula la producción de estradiol. La LH estimula la producción de andrógenos en las células de la teca que posteriormente son aromatizados a destrucción por las células de la granulosa. El objetivo de la ovulación en inducción es promover el crecimiento y desarrollo de un solo folículo maduro.²¹

Las gonadotropinas están indicadas para tratar la infertilidad causada por anovulación, ya sea como tratamiento primario o después del fracaso de otros medicamentos para inducir la ovulación. Las gonadotropinas están indicadas para el hipogonadismo hipogonadotrópico y el eugonadismo eugonadotrópico, también definidas como amenorrea tipo I y tipo II por la Organización Mundial de la Salud. El hipogonadismo hipergonadotrópico o insuficiencia ovárica primaria (amenorrea tipo III de la OMS) generalmente no responde a las gonadotropinas exógenas. El enfoque recomendado en el primer ciclo de búsqueda de dosis es comenzar con una dosis baja de gonadotropina, generalmente de 37,5 a 75 UI/día, y aumentar en pequeños incrementos después de siete días o más si no se ha desarrollado un folículo > 10 mm. Los dispositivos de pluma permiten una dosificación incremental más precisa. En ciclos posteriores, el tratamiento generalmente comienza en el umbral de respuesta previamente determinada. Aunque lo típico es un total de 7 a 12 días de tratamiento, es posible que se requiera una duración más prolongada del tratamiento. Una vez que se ha desarrollado un folículo maduro, se administra hCG exógena para estimular la ovulación.²²

Los paradigmas de tratamiento para la infertilidad inexplicada han incluido envejecimiento la estimulación ovárica con inseminación intrauterina (OS-IUI) seguida de FIV para aquellas que no tuvieron éxito con estas intervenciones menos invasivas. Clásicamente, estos tratamientos comienzan con medicamentos orales (citrato de clomifeno o, más recientemente, letrozol) varios ciclos seguidos de tratamientos con gonadotropina-IUI. El mecanismo por el cual se cree que estos tratamientos mejoran las tasas de embarazo es aumentar la cantidad de ovocitos disponibles para la fertilización a través del proceso de estimulación ovárica, mientras que la IUI aumenta la cantidad de espermatozoides en el útero para fertilizar los ovocitos. Desafortunadamente, el mismo mecanismo que aumenta la posibilidad de embarazo también aumenta el riesgo de embarazo de gestación múltiple.²³

Zolton y cols., hacen una contribución importante a nuestra comprensión de la ecuación riesgo/beneficio en los tratamientos con gonadotropina-IUI. En su revisión

sistemática y metanálisis, realice un análisis de sensibilidad que profundice en el papel de la dosis de gonadotropina y los criterios de cancelación en relación con los resultados del tratamiento. Determinaron que los estrictos criterios de cancelación (es decir, no más de 3 folículos >14 mm) y los protocolos de dosis bajas (es decir, 75 UI por día o menos) no estaban asociados con un mayor riesgo de embarazo de gestación múltiple en comparación con la SG con medicamentos orales. También se asociaron con tasas de embarazo similares a las observadas con medicamentos orales con IUI. Por el contrario, los criterios de cancelación flexibles y los protocolos de gonadotropina en dosis más altas aumentan la probabilidad de embarazo en comparación con los medicamentos orales, pero a expensas de un mayor riesgo de embarazo de gestación múltiple.²²

Se realizó un estudio en China en el cual se estudiaron 14.519 ciclos de IIU en 8.583 parejas. En comparación con la IIU de ciclo natural (6,2 %), las tasas de nacidos vivos fueron significativamente más altas en los ciclos de IIU estimulados con el uso de CC (8,9 %), letrozol (9,4 %) y gonadotropinas (9,5 %). La tasa de embarazo múltiple resultante de los ciclos naturales fue del 0,7 %, en comparación con el 4,6 % en los ciclos de CC, el 1,3 % en los ciclos de letrozol y el 4,2 % en los ciclos de gonadotropina. Las tasas acumuladas de nacidos vivos después de tres ciclos de IIU fueron del 18,4 % después de la IIU de ciclo natural y del 25,7 %, 26,2 % y 23,7 % con el uso de CC, Letrozol y gonadotropinas, respectivamente.²⁴

Situación en la Unidad de Biología de la Reproducción

En promedio cada año 12 mil parejas reciben tratamiento contra la infertilidad en la Unidad de Biología de la Reproducción del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional La Raza. Siendo las alteraciones en la ovulación el causante más común.²⁵ En este sentido, el IMSS ha establecido guías como la referente al Diagnóstico de la pareja infértil y tratamiento con técnicas de baja complejidad.²⁶

JUSTIFICACION

El uso de los fármacos en los protocolos de coito programado y de inseminación intrauterina garantiza el proceso de la ovulación y el éxito de la búsqueda del embarazo. Sin embargo, siempre es de considerarse que una correcta selección de paciente, tomando en cuenta un abordaje individual de cada de las pacientes, teniendo en cuenta que los principales criterios de cancelación actuales son el síndrome de hiperestimulación ovárica y bajas respuesta, considerando cada una de las variables que tienen acción directa sobre el pronóstico como el esquema de estimulación ovárica, maduración ovocitaria y adecuado desarrollo folicular, además de las características de la infertilidad, tiempo de evolución, edad, etc. Sin embargo, la respuesta que presentan las pacientes a los fármacos utilizados en el Servicio de Biología de la reproducción es fundamental para tener un panorama real del porcentaje de ciclos que culminen en tratamientos de baja complejidad. Ya que ante la gran cantidad de opciones terapéuticas es necesario verificar la respuesta de nuestras pacientes a los fármacos con los que contamos en la unidad. Considerando también el costo beneficio respecto al uso de las folitropinas, por lo que es necesario determinar la eficacia de cada uno de los fármacos usados y su respuesta esperada según la literatura.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México contamos con información limitada sobre la respuesta del uso de Letrozol y Folitropina para la estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad, comprendiendo exclusivamente los programas de coito programado e inseminación intrauterina, ya que se busca la respuesta mono folicular o con un máximo de tres folículos en este tipo de procedimientos. Existe evidencia del uso de Letrozol y Folitropinas a dosis elevadas en ciclos de alta complejidad, los cuales pueden ser contra-regulados con antagonistas de GnRh. Por lo que este protocolo se desarrolla de la necesidad del conocimiento de protocolos que demuestren ser efectivos en población mexicana y la respuesta a los mismos. Asimismo, el uso de Letrozol para protocolos de estimulación ovárica es relativamente reciente, ya que ha sustituido el uso de citrato de Clomifeno al no presentar efectos deletéreos en el endometrio y al parecer con una mayor eficacia para la respuesta y crecimientos de los folículos reclutados. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia del uso de Letrozol versus Folitropina versus Letrozol+ Folitropina en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30 a 39 años de edad el servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar de la eficacia del uso de Letrozol, Folitropina y Letrozol+Folitropina en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30 a 39 años de edad el servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la eficacia del crecimiento folicular con el uso de Letrozol.
2. Determinar la eficacia del crecimiento folicular con el uso de Folitropina.
3. Determinar la eficacia del crecimiento folicular con el uso combinado de Letrozol+Folitropina.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Porcentaje de embarazos con el uso de Letrozol, Folitropina y Letrozol+Folitropina en coito.
2. Porcentaje de embarazo con el uso de Letrozol, Folitropina y Letrozol+Folitropina en inseminación.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA

Existen diferencias al comparar la eficacia del uso de Letrozol, Folitropina y Letrozol+Folitropina en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30 a 39 años de edad del servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza.

HIPÓTESIS NULA

No existen diferencias al comparar la eficacia del uso de Letrozol, Folitropina y Letrozol+Folitropina en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30 a 39 años de edad del servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza.

MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

El diseño del estudio es retrospectivo, comparativo, longitudinal.

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.

En el servicio de Biología de la Reproducción Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional “La Raza”.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se revisaron los expedientes de las pacientes que recibieron tratamiento de inducción de la ovulación para ciclos de baja complejidad (coito programado e inseminación); como parte de su protocolo de fertilidad en el servicio de Biología de la Reproducción Humana, en el periodo de enero 2020 a diciembre 2022. Se contemplaron tres grupos de estudio:

Grupo 1. Ciclos de estimulación con Letrozol 2.5 a 5.0 mg diarios para inducción de la ovulación.

Grupo 2. Ciclos de estimulación con Folitropina 37.5 a 75 UI diarios para inducción de la ovulación.

Grupo 3. Ciclos de estimulación con Letrozol 5.0 mg + Folitropinas 75 UI diarios para inducción de la ovulación

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes de 30 a 39 años
- Expedientes de pacientes con ciclos de estimulación con desarrollo folicular adecuado e inadecuado.

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria

Criterios de no inclusión

- Expedientes de pacientes con síndrome de ovario poliquístico
- Expediente de pacientes menores de 30 años o mayores de 40 años

Criterios de exclusión.

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de endometriosis severa
- Expedientes de pacientes con antecedente de ooforectomía unilateral
- Expedientes de pacientes que hayan recibido quimioterapia o radioterapia previamente.

Forma de selección de los participantes

Se incluyeron todos los expedientes de las pacientes que cumplieron con los criterios de selección durante el periodo de estudio.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez aprobado el estudio por el Comité Local de Investigación en Salud y por el Comité Local de Ética en Investigación en Salud, se realizó la selección de expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de selección; recolectando información referente a edad, IMC, infertilidad primaria, infertilidad secundaria, tiempo de evolución de la infertilidad, fármaco para estimulación ovárica, tiempo de estimulación ovárica, tipo de inseminación, número de ciclos de estimulación ovárica, desarrollo multifolicular, número de folículos dominantes, falla a la estimulación, eficacia de tratamiento y nacidos vivos.

Las actividades fueron realizadas y distribuidas:

1. La Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano y el Dr. José Javier Casas Román acudió a los censos de biología de la reproducción humana para identificar a pacientes con infertilidad primaria y secundaria.
2. Una vez elaborado el listado, acudió al archivo clínico a solicitar los expedientes.
3. El Dr. José Javier Casas Román buscó en los expedientes clínicos las variables a estudiar.
4. El Dr. José Javier Casas Román y Dr. Felipe de Jesús Compeán Báez llenaron las hojas de recolección de datos.
5. El Dr. José Javier Casas Román y Dr. Felipe de Jesús Compeán Báez transcribieron estos datos a una hoja de Excel por duplicado para evitar errores en la recopilación de datos.
6. La Dra. Yahel Anahí Ruiz Velazco Benítez quien asesoró y el Dr. José Javier Casas Román elaboraron y transcribieron los datos al software estadístico SPSS Ver. 25 y llevaron a cabo el análisis de datos.
7. La Dra. Yahel Anahí Ruiz Velazco Benítez y el Dr. José Javier Casas Román redactaron el informe final y el manuscrito para publicación de los resultados.

ASPECTOS ESTADÍSTICOS

Procesamiento de datos

Se capturó la información en una base de datos en el programa Excel para Mac, con doble verificación de la información, posteriormente fue analizada con el programa SPSS ver 25. Se evaluó el tipo de distribución de las variables cuantitativas por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov, las que registraron un valor de $p < 0.05$ fueron consideradas como con distribución libre. En el caso de las cualitativas (clasificación de edad, clasificación de IMC, infertilidad primaria, infertilidad secundaria, fármaco para la estimulación ovárica, tratamiento de baja complejidad, desarrollo multifolicular, falla a la estimulación ovárica y eficacia de tratamiento) se utilizó frecuencias y porcentajes para organizar los datos. En el

análisis descriptivo para las variables cuantitativas (edad, IMC, tiempo de evolución de la infertilidad, tiempo de estimulación ovárica, número de ciclos estimulación ovárica y número de folículos dominantes) en caso de tener una distribución libre, se utilizaron estadísticos descriptivos la mediana y el rango intercuartilar, para los datos que tuvieron distribución normal se describieron mediante media y desviación estándar. Se ocupó estadística inferencial con la prueba t de Student y/o U de Mann Whitney para encontrar diferencias entre las variables cuantitativas; para la comprobación de hipótesis se realizó Chi Cuadrada, Pi y V de Cramer para asociar variables categóricas y Prueba de Kruskal-Wallis. El intervalo de confianza fue de 95%. Para todas las pruebas estadísticas mencionadas. Se consideró valor crítico de $p < 0.05$ para la significancia estadística.

Tamaño de muestra

Dado que se estudiaron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección atendidos en el periodo de tiempo propuesto no se calculó tamaño de muestra.

VARIABLES

Variable dependiente

Desarrollo multifolicular

Número de folículos dominantes

Falla a la estimulación ovárica

Eficacia de tratamiento

Nacidos vivos

Variable Independiente

Letrozol

Folitropina

Letrozol + Folitropina

Variables intervinientes

Pacientes de 30-39 años de edad.

Definición y operacionalización de variables

Tabla 1. Definición conceptual y operacional de variables en estudio.

Descriptoras				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico causal de infertilidad registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa / Intervalo	Años 1.- 30-34 años 2.- 35-39 años

Índice de masa corporal (IMC)	Es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla. Se obtiene dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros (kg/m ²) (OMS, 2006).	IMC registrado en el expediente clínico; o se calculara a partir del peso y talla registrados en el expediente clínico.	Cuantitativa / Intervalo	Kg/m ² 1.- Bajo: <18.5 2.- Normal: 18.5-24.9 3.- Sobrepeso: 25-29.9 4.- Obesidad grado I: 30-34.9 5.- Obesidad grado II: 35-39.9 6.- Obesidad grado III: ≥ 40
Infertilidad primaria	Incapacidad para producir un embarazo posterior a 12 meses de relaciones sexuales constantes sin método de planificación familiar.	Infertilidad primaria registrada en el expediente clínico.	Cualitativa / Dicotómica	1.- Si 2.- No
Infertilidad secundaria	Incapacidad para producir un embarazo posterior a 12 meses de relaciones sexuales constantes sin método de planificación familiar con antecedente de embarazo previo.	Infertilidad secundaria registrada en el expediente clínico.	Cualitativa / Dicotómica	1.- Si 2.- No
Tiempo de evolución de la infertilidad	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infertilidad en la unidad médica hasta la fecha.	Tiempo de evolución desde el diagnóstico de infertilidad en la unidad médica hasta la fecha registrado en el expediente clínico.	Cualitativa / Discreta	Meses

Intervención				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Fármaco para estimulación ovárica	Fármacos utilizados para la estimulación ovárica como Letrozol y Folitropina. Administrados solos o en combinación.	Fármaco o fármacos para estimulación ovárica registrados en el expediente clínico.	Cualitativa / Ordinal	1.- Letrozol 2.- Folitropina 3.- Letrozol + Folitropina

Tiempo de estimulación ovárica	Periodo de tiempo administrando fármacos de estimulación ovárica.	Tiempo de estimulación registrado en el expediente clínico.	Cuantitativa / Discreta	Días
Tratamiento de baja complejidad	Proceso mediante el cual se hace llegar semen al útero con el propósito de fecundación.	Tipo de tratamiento de baja complejidad registrada en el expediente clínico.	Cualitativa / Ordinal	1.- Coito programado 2.- Inseminación intrauterina

Número de ciclos de estimulación ovárica	Cantidad de tratamientos administrados fármacos de estimulación ovárica.	Número de ciclos de estimulación ovárica registrados en el expediente clínico.	Cuantitativa / Discreta	Número de ciclos de estimulación ovárica
--	--	--	-------------------------	--

Desenlace				
Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala de medición	Unidades de medición o posibles valores
Desarrollo multifolicular	Ciclos de estimulación ovárica controlada en el cual se encuentra con más de tres folículos dominantes.	Desarrollo multifolicular registrado en el expediente clínico.	Cualitativa / Dicotómica	1.- Si 2.- No
Número de folículos dominantes	Folículo (s) de mayor tamaño que se produce en cada ciclo de estimulación ovárica.	Número de folículos dominantes registrados en el expediente clínico.	Cuantitativa / Discreta	Número de folículos dominantes
Falla a la estimulación ovárica	Ciclos de estimulación ovárica controlada en el cual no se presenta desarrollo folicular.	Falla a la estimulación ovárica registrada en el expediente clínico.	Cualitativa / Dicotómica	1.- Si 2.- No
Eficacia de tratamiento	Ciclos de estimulación ovárica con desarrollo folicular adecuado con un diámetro mayor de 17 mm.	Eficacia de tratamiento registrada en el expediente clínico.	Cualitativa / Dicotómica	1.- Si 2.- No

ASPECTOS ETICOS

El presente proyecto de investigación fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación en Salud y por el Comité Local de Ética en Investigación en Salud del Hospital de Gineco Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Ciudad de México Norte. Se apegó a la Ley General de Salud, a las buenas prácticas de investigación en salud de la International Conference on Harmonization (Conferencia Internacional de Armonización), Código Núremberg e Informe Belmont.

De acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación para la salud en México (Secretaria de Salud 2014); En su título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”. La presente investigación se consideró sin riesgo de acuerdo a lo establecido en el capítulo I Disposiciones comunes, Artículo 17 Párrafo 1:

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Lo anterior, secundario a que se obtuvo la información con base en expedientes clínicos. Para proteger la privacidad de los participantes, el instrumento de recolección de datos no integró nombre ni dirección, se tuvo apego a las fracciones I, VI, VII y VIII. Respecto al consentimiento informado, al tratarse de una investigación retrospectiva, se solicitó al Comité Local de Investigación en Salud (CLIS) y Comité Local de Ética en Investigación en Salud (CLEIS) del Hospital de Gineco Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Ciudad de México Norte la Excepción de

la Carta de Consentimiento. Este estudio tuvo base en los doce principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial; “Guía de recomendaciones para los médicos biomédica en personas” Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, Junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, Octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, Octubre de 1983, la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, Septiembre de 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000, Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002, Nota de Clarificación, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008, 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos Humanos

Investigador Principal: Dra. Zarella Lizbeth Chinolla Arellano.

Categoría: Médico no Familiar, Especialista en Ginecología y obstetricia, Subespecialista en biología de la reproducción humana, Profesor titular del curso de especialidad de biología de la reproducción humana. Directora médica en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Matricula: 98383968. Teléfono: 5550734784. Correo Electrónico: zchinolla@gmail.com. Función: Investigador principal.

Investigador Asociado:

Dr. Felipe de Jesús Compeán Báez.

Categoría: Medico adscrito al servicio de biología de la reproducción humana en el Centro Médico Nacional "La Raza". Matricula: 98360893. Teléfono: 5543628232. Correo Electrónico: drfelipecompean@gmail.com. Función: Evaluación del protocolo y su correcto desarrolló realizando aportaciones clínicas y metodológicas.

Dra. Yahel Anahí Ruiz Velazco Benítez.

Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 CMN "La Raza". Adscrita de Medicina Materno Fetal. Dom. Calz. Vallejo esquina Antonio Valeriano SN. Colonia La Raza. Alcaldía Azcapotzalco, Ciudad de México. CP 02990. Teléfono: 3111127978. Correo electrónico: anaisa_14_9@hotmail.com. Matrícula: 98322959. Función: Asesor metodológico.

Alumno: José Javier Casas Román

UMAЕ Hospital de Gineco-Obstetricia No. 3 "La Raza", CMN "La Raza" "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez". Matricula: 98340785. Teléfono: 2292646412. Función: Recolección de información, creación de base de datos y

análisis de resultados.

Recursos Físicos

Servicio de biología de la reproducción humana del Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” CMN “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Ciudad de México Norte.

Recursos Materiales

Material de papelería.

Computadora.

Cedula de recolección de datos.

Recursos Financieros

Los recursos en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Ciudad de México Norte son suficientes para realizar la investigación.

Financiamiento

El estudio no requirió recursos adicionales a los proporcionados por el instituto.

Factibilidad

Este estudio se considera viable por la disponibilidad de recursos.

RESULTADOS

A continuación, se muestran los principales resultados obtenidos en la investigación, presentando un breve análisis dividido en datos recopilados con enfoque cuantitativo o cualitativo, y la discusión de estos.

La muestra de estudio estuvo conformada por 282 expedientes de pacientes vistas en Biología de la Reproducción Humana en el Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 La Raza, la recolección de datos se hizo del periodo de octubre a noviembre 2023. Se evaluaron tres grupos de medicamentos; 31 expedientes de pacientes manejadas con letrozol, 34 con Folitropina y 38 con Letrozol+Folitropina.

En la Tabla 1, se muestra las características basales de la población. La edad mediana fue 34 años [p25 31 – p75 36]. La mayoría registró un IMC de sobrepeso [n=197; 69.9%], seguidos por las de peso normal [n=68; 24.1%] y obesidad grado I [n=17; 6%]. La causa de infertilidad primaria predominó [n=224; 79.4%]. El tiempo de evolución de la infertilidad fue de 3 años [p25 2 – p75 5]. El tratamiento otorgado en su mayoría fue F [n=135; 47.9%], seguido por L [n=108; 38.3%] y LF finalmente [n=39; 13.8%].

Tabla 1. Características de las mujeres evaluadas.

Característica	Valor
*Edad (años); mediana (RIC)	34 (31-36)
Estado nutricional n (%)	
Normal	68 (24.1)
Sobrepeso	197 (69.9)
Obesidad grado I	17 (6)
Causa de infertilidad n (%)	
Primaria	224 (79.4)
Secundaria	58 (20.6)
*Tiempo de evolución de infertilidad, años	3 (2-5)
Tratamiento otorgado	
L	108 (38.3)
F	135(47.9)
LF	39 (13.8)
Frecuencias y porcentajes	
*Mediana con rango intercuartil percentil (p25-p75)	

En la Tabla 2, se muestra la respuesta global al tratamiento administrado. La tasa global de éxito fue de 83% respecto al desarrollo folicular. La mediana del tiempo de estimulación ovárica fue de 13 días [p25 2 – p75 5]. La mayoría de las pacientes recibió 2 ciclos de estimulación ovárica [n=163; 57.8%], seguido por 1 ciclo [n=62; 22%], 3 ciclos [n=50; 17.3%] y 4 ciclos [n=7; 2.5%]. Los tratamientos cancelados por desarrollo multifolicular fueron 8 (2.8%).

Tabla 2. Respuesta global al tratamiento.

Característica	Valor
Tasa global de eficacia n (%)	234 (83)
*Tiempo de estimulación ovárica (días); Mediana (RIC)	13 (2-9)
Número de ciclos de estimulación ovárica n (%)	
1	62 (22)
2	163 (57.8)
3	50 (17.7)
4	7 (2.5)
Desarrollo multifolicular	8 (2.8)

Frecuencias y porcentajes

*Mediana con rango intercuartil percentil (p25-p75)

Se presentaron diferencias significativas en la edad respecto a los tratamientos, siendo mayor en LF [38 años p25 31 – p75 36; p=0.000]. El estado nutricional se asoció estadísticamente (p=0.000) con el tratamiento administrado; las mujeres con sobrepeso recibieron principalmente L [n=111]. La causa de infertilidad se asoció con el tratamiento otorgado [p=0.045], siendo F [n=101] el fármaco más utilizado en el tipo primario. El tiempo de evolución de infertilidad presentó diferencias respecto al tratamiento otorgado, siendo mayor en las mujeres bajo tratamiento LF [7 años p25 12 – p75 13; p=0.000]. El tiempo de estimulación ovárica fue mayor en las mujeres que recibieron LF [14 días p25 2 – p75 5; p=0.000]. El número de ciclos de estimulación ovárica [p=0.000] y número de folículos dominantes [p=0.000] presentaron diferencia significativa respecto al tratamiento. La eficacia se asoció significativamente respecto al tratamiento [p=0.023]; siendo en F de 109, seguido por L con 97, y LF con 28. El desarrollo folicular únicamente se presentó en mujeres

a quienes se les administró F (n=8; p=0.011). El tipo de procedimiento por inseminación predominó, asociándose con el tratamiento [p=0.000] (Tabla 3).

Tabla 3. Eficacia del manejo por grupos terapéuticos.

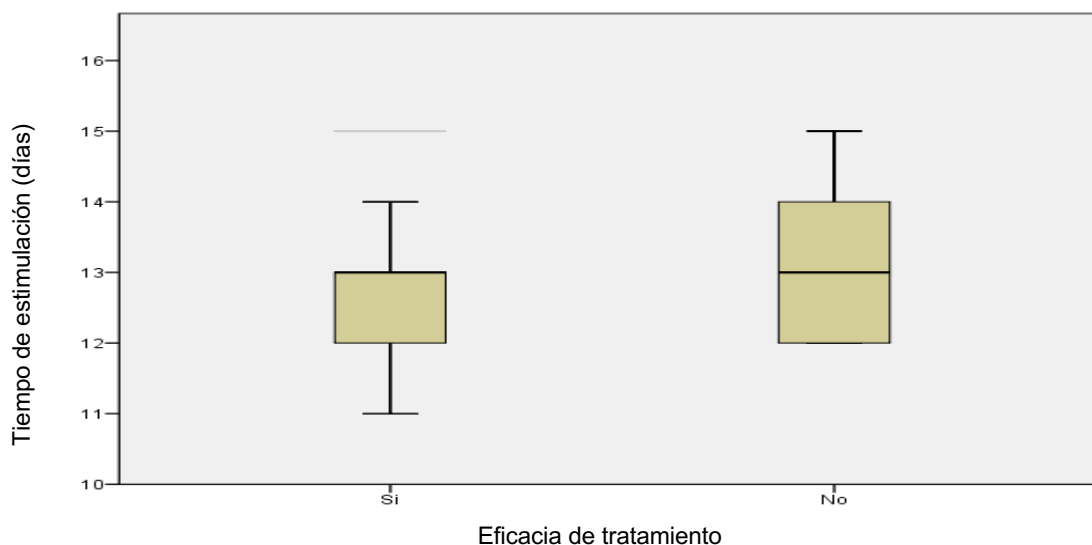
Variable	L	F	LF	Valor p
*Edad	31 (31-36)	34 (31-36)	38 (31-36)	0.000
+Estado nutricional (IMC)				
Normal	40 (37%)	20 (15%)	8 (21%)	0.000
Sobrepeso	58 (54%)	111 (82%)	28 (72%)	
Obesidad Grado I	10 (9%)	4 (3%)	3 (7%)	
+Causa de infertilidad				
Primaria	94 (87%)	101 (75%)	29 (74%)	0.045
Secundaria	14 (13%)	34 (25%)	10 (26%)	
*Tiempo de evolución de infertilidad	2 (12-13)	4 (12-13)	7 (12-13)	0.000
*Tiempo de estimulación ovárica	13 (2-5)	13 (2-5)	14 (2-5)	0.000
*Número de ciclos de estimulación ovárica	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	0.000
*Número de folículos dominantes	1 (2-2)	1 (2-2)	1 (2-2)	0.000
+Eficacia de tratamiento	97	109	28	0.023
Desarrollo Folicular	-	8	-	0.011
+Tipo de procedimiento				
Coito	28 (26%)	13 (10%)	2 (5%)	0.000
Inseminación	79 (72%)	122 (90%)	37 (95%)	
*Prueba de Kruskal-Wallis				
+Chi- cuadrada				

En la Tabla 4 se muestra la comparación de las características de mujeres que registraron desarrollo folicular respecto a las que no. La edad [p=0.769], tiempo de evolución de la infertilidad [p=0.990] y tiempo de estimulación ovárica [p=0.823] no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. El número de ciclos de estimulación fue mayor en las mujeres con desarrollo folicular [p=0.000]. El estado nutricional [p=0.169] y la causa de infertilidad [p=0.144] no se asoció con el desarrollo folicular. El tiempo de estimulación fue significativamente menor en aquellas pacientes que presentaron eficiencia al tratamiento [eficiencia (n=234) 12.87±0.84 días vs no eficiencia (n=48) 13.17±0.95; p=0.048] (Grafica 1).

Tabla 4. Comparación de características de personas que lograron desarrollo folicular.

Variable	Con desarrollo folicular	Sin desarrollo folicular	Valor p
*Edad	34 (31-36)	34 (31-36)	0.769
+Estado nutricional (IMC)			
Normal	-	68	0.169
Sobrepeso	8	189	
Obesidad Grado I	-	17	
+Causa de infertilidad			
Primaria	8	216	0.144
Secundaria	-	58	
*Tiempo de evolución de infertilidad	3.5 (2.25-4.75)	3 (2-5)	0.990
*Tiempo de estimulación ovárica	12 (12-13)	12 (12-13)	0.823
*Número de ciclos de estimulación ovárica	2 (2-2)	1 (2-2)	0.000

*Prueba de Kruskal-Wallis
+Chi- cuadrada



Grafica 1. Tiempo de estimulación (días) respecto a la eficacia

DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación muestran que existen diferencias al comparar la eficacia del uso de F, L y FL en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30 a 39 años de edad del servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza. La administración sola de L o F mostraron eficacia. Las pacientes con eficacia de tratamiento recibieron menor tiempo de estimulación ovárica. De esta forma, se lograron los objetivos planteados.

La mediana de edad (34 años) encontrada en esta investigación se encuentra dentro del rango típico de edad reproductiva, como se ha documentado en estudios de fertilidad. Se reconoce que la edad materna avanzada puede afectar la fertilidad debido a la disminución de la calidad de los óvulos. En este sentido, Vander y cols., en su estudio epidemiológico de la infertilidad, mencionan que las mujeres con edad entre 30-39 años han mostrado mayor incidencia de infertilidad, siendo factores determinantes aspectos sociodemográficos, culturales y de acceso a los servicios de salud influyen sobre la resolución de esta problemática ⁴. De este modo, altos valores del IMC se ha relacionado con infertilidad, acentuándose en países con elevada prevalencia de obesidad ⁷. La predominancia de sobrepeso en la muestra estudiada (69.9%) destaca la importancia de considerar el IMC en la evaluación de la fertilidad. La relación entre el sobrepeso y la infertilidad ha sido reconocida en estudios anteriores. Las cifras de mujeres con sobrepeso coincide con lo reportado por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 [78.8% en mujeres 30 a 39 años], lo que refleja la inexistencia de una especial concentración de este padecimiento en el grupo estudiado. Al realizar la estratificación de tratamientos respecto al IMC se observó mayor frecuencia de sobrepeso administrando F ²⁷.

Los resultados encontrados en la frecuencia de infertilidad primaria (79.4%), coincide con lo reportado por Hammer y cols., quienes mencionan que es una afección común debido a que intervienen diversos factores en las mujeres como alteraciones de glándula tiroides, obesidad, anovulación y síndrome de ovario poliquístico ¹¹. De esta forma, el tiempo de evolución de la infertilidad encontrado en esta investigación (mediana de 3 años) coincidió con lo reportado por Zolton y cols.,

quienes señalan que la información al respecto es diversa debido a que las variables determinantes dependen de las condiciones geográficas y sociodemográficas, siendo fundamental brindar información a las mujeres en edad fértil, ya que, 67% de los problemas de infertilidad están asociadas con ellas ²³.

La mayor frecuencia de utilización de inseminación artificial (57.8%) corresponde a las recomendaciones internacionales en los programas de biología de la reproducción ²². Los fármacos evaluados mostraron eficacia (>80%) al administrarse sin combinación, al registrar menor tiempo y ciclos de estimulación ovárica, lo cual coincide con lo reportado por Velando y cols., Hansen y cols., y Zolton y cols., quienes enfatizan la utilidad de L y F en el tratamiento de infertilidad en ciclos de baja complejidad, al mejorar la tasa de embarazos y mínimos efectos secundarios. Sin embargo, enfatizan la importancia de considerar factores individuales de cada paciente como IMC, edad, alteraciones hormonales etc. De este modo, el mayor número de ciclos asociados con el desarrollo folicular encontrados en esta investigación reitera la necesidad de realizar un estudio exhaustivo e individualizado ^{20,22,23}.

En resumen, los resultados de este estudio coinciden con la literatura actual sobre fertilidad y tratamientos. La edad, el estado nutricional, la causa de la infertilidad y la persistencia en los tratamientos son factores clave que deben considerarse para optimizar resultados. Sin embargo, se destaca la necesidad de una evaluación individualizada y un enfoque multidisciplinario para abordar la complejidad de la infertilidad

En diversos países se han implementado políticas y programas para el tratamiento de la infertilidad. Sin embargo, en países Latinoamericanos aún se requiere consolidar estrategias. El CMN La Raza del IMSS anual mente brinda cerca de 12 mil tratamientos para la infertilidad, por lo que realizar este tipo de investigaciones aportan elementos para mejorar la calidad y eficiencia de la atención ^{25,26}.

CONCLUSIONES

Los resultados encontrados mostraron la existencia de diferencias de eficacia en el uso de F, L y FL en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30-39 años de edad del servicio de Biología de la Reproducción Humana del CMN La Raza. La administración sola de L o F mostraron eficacia. Sin embargo, la diferencia significativa en cuanto a la fertilidad respecto a los tratamientos evaluados exige realizar ensayos clínicos controlados para determinar su eficacia de forma individual, y de esta forma mejorar el uso de recursos económicos y humanos para el instituto.

La información generada en la presente investigación, si bien fortalece la toma de decisiones terapéuticas en pacientes sometidas a protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad, se debe de considerar sesgos en las características como edad, tipo de infertilidad, IMC, así como preferencias clínicas del médico tratante. que podrían influir en el resultado. Así mismo al tratarse de un estudio retrospectivo en el cual no es posible homogeneizar los grupos, podría servir como parámetro para futuros protocolos de investigación en los cuales se realicen ensayos clínicos aleatorizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Infertility. [Consultado febrero 2023]. [\[Link\]](#)
2. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Evidencias y Recomendaciones: Diagnóstico de la pareja infértil y tratamiento con técnicas de baja complejidad [Consultado febrero 2023]. [\[Link\]](#)
3. Villaverde V. Epidemiology of infertility. The impact of environmental factors. Rev Iberoamericana de Fertilidad. 2014; 31(2):1-2. [\[Link\]](#)
4. Vander BM, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018; 62:2-10. [\[Link\]](#)
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertility and sterility. 2015; 103(6):e44-e50. [\[Link\]](#)
6. Carmina E, Stanczyk FZ, Lobo RA. Evaluation of hormonal status. In Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology. 2019; 887-915. [\[Link\]](#)
7. Belan M, Carranza-Mamane B, AinMelk Y, Pesant, MH, Duval K, Jean-Denis F, et al. A lifestyle intervention targeting women with obesity and infertility improves their fertility outcomes, especially in women with PCOS: a randomized controlled trial. Fertility and Sterility. 2019; 112(3):e40. [\[Link\]](#)
8. Bustillo M, Collazo I, Palmerola KL, Gerkowicz SA, Eisermann J, Hendon N, Arora H. Impact pre ivf TSH levels on pregnancy outcomes. Fertility and sterility. 2020; 114(3):e262. [\[Link\]](#)
9. Bittencourt CA, dos Santos Simões R, Bernardo WM, Fuchs LFP, Soares Júnior JM, Pastore AR, Baracat EC. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding:

- systematic review and meta-analysis. *Ultrasonido Obstet Gynecol.* 2017; 50 (1): 32–39. [\[Link\]](#)
10. Kably A. Diagnóstico y tratamiento del factor tuboperitoneal. *Ginecol Obstet Mex.* 2011; 79(11):725-731.
 11. Hammer KC, Vagios S, Sacha CR, Hsu JY, Bormann CL, Souter I. Ovulation Induction and Intrauterine Insemination for Tubal Factor Infertility: To do or not to do?. *Fertility and Sterility.* 2020; 113(4):e34-e35. [\[Link\]](#)
 12. Hur CE, Goldberg JM. Laparoscopic transfundal approach to cervical dilation: a novel treatment for cervical stenosis and cervical factor infertility. *Fertility and Sterility.* 2022; 118(4):e300. [\[Link\]](#)
 13. Donnez J. An update on uterine cervix pathologies related to infertility. *Fertility and Sterility.* 2020; 113(4):683-684. [\[Link\]](#)
 14. Kallen A, Carson SA. El diagnóstico de la pareja infértil. *Contemp OB/GYN.* 2020; 65(09):1-10. [\[Link\]](#)
 15. Wessel JA, Danhof NA, van Eekelen R, Diamond MP, Legro RS, Peeraer K, et al. Ovarian stimulation strategies for intrauterine insemination in couples with unexplained infertility: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Human reproduction update.* 2022; 28(5):733-746. [\[Link\]](#)
 16. Chaves FO, Quirós SL, Morera MR. Manejo de infertilidad por anovulación en síndrome de ovario poliquístico. *Revista Médica Sinergia.* 2021; 6(2):6. [\[Link\]](#)
 17. Piña ARE, Sondón GZG, Moreno GJD. The rise of Letrozole as the drug of election in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción.* 2015; 7(4):141-144. [\[Link\]](#)
 18. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2. [\[Link\]](#)

19. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 371:119-129. [\[Link\]](#)
20. Velando EE, Batisttini MA, Paredes NR. Estimulación ovárica en procedimientos de baja complejidad. *Interciencia médica*. 2021;11(2): 36- 41. [\[Link\]](#)
21. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020; 113(1):66-69.
22. Hansen KR. Gonadotropins with intrauterine insemination for unexplained infertility—time to stop?. *Fertility and Sterility*. 2020; 113(2):333-334. [\[Link\]](#)
23. Zolton JR, Lindner PG, Terry N, DeCherney AH, Hill MJ. Gonadotropins versus oral ovarian stimulation agents for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2020; 113(2):417-425. [\[Link\]](#)
24. Huang S, Wang R, Li R, Wang H, Qiao J, Mol BWJ. Estimulación ovárica en mujeres infértiles tratadas con el uso de inseminación intrauterina: un estudio de cohorte de China. *Fertil Steril* 2018; 109:872–8. [\[Link\]](#)
25. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). IMSS Atiende Cada Año a 12 mil Parejas que no Pueden Embarazarse, No.320/2017. [Consultado junio 2023]. [\[Link\]](#)
26. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico de la pareja infértil y tratamiento con técnicas de baja complejidad. [Consultado febrero 2023]. [\[Link\]](#)
27. Secretaria de Salud – Instituto de Salud Pública. Encuestas Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19 Resultados Nacionales. [Consultado Noviembre 2023]. [\[Link\]](#)

ANEXOS

Anexo I. Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

“Comparación de la eficacia del uso de Letrozol, Folitropina y Letrozol+Folitropina en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30 a 39 años de edad en el servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza”
--

Ciudad de México a septiembre 2023

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al **Comité de Ética en Investigación en Salud** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación “**Comparación de la eficacia del uso de Letrozol, Folitropina y Letrozol + Folitropina en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30 a 39 años de edad en el servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza**”, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos: Edad, IMC, infertilidad primaria, infertilidad secundaria, tiempo de evolución de la infertilidad, fármaco para estimulación ovárica, tiempo de estimulación ovárica, tipo de inseminación, número de ciclos de estimulación ovárica, desarrollo multifolicular, número de folículos dominantes, falla a la estimulación, eficacia de tratamiento y nacidos vivos.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo “**Comparación de la eficacia del uso de Letrozol, Folitropina y Letrozol + Folitropina en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30 a 39 años de edad en el servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza**” cuyo propósito es producto

comprometido (tesis, artículo, cartel, y/o presentación). Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Dra. Zarela Lizbeth Chinolla Arellano

Directora médica en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco
Obstetricia No 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro
Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social

Anexo II. Instrumento de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No 3
“DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

“Comparación de la eficacia del uso de Letrozol, Folitropina y Letrozol+Folitropina en protocolos de estimulación ovárica en ciclos de baja complejidad en pacientes de 30 a 39 años de edad en el servicio de biología de la reproducción humana del CMN La Raza”

Folio: _____

Edad (años):_____	IMC (kg/m ²):_____	Infertilidad primaria: 1.- Si 2.- No
Infertilidad secundaria: 1.- Si 2.- No	Tiempo de evaluación de la infertilidad (meses):_____	Fármaco para estimulación ovárica: 1.- Letrozol 2.- Folitropina 3.- Letrozol + Folitropina
Tiempo de estimulación ovárica (días):_____	Tipo de inseminación: 1.- Coito programado 2.-Inseminación intrauterina	Número de ciclos de estimulación ovárica:_____
Desarrollo multifolicular: 1.- Si 2.- No	Número de folículos dominantes:_____	Falla a la estimulación ovárica: 1.- Si 2.- No
Eficacia de tratamiento: 1.- Si 2.- No		