



11217

36

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE GINECOBISTETRICIA N° 3  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

INDUCCION DE LA OVULACIÓN CON FSH RECOMBINANTE  
EN PACIENTES CON DISFUNCION HIPOTÁLAMO HIPOFISIARIA  
CON RESISTENCIA AL CITRATO DE LCLOMIFENO, COMPARACIÓN  
DE DOS ESQUEMAS.

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER ÉL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

36 DIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

PRESENTA:

**DRA. MARÍA CECILIA ENRIQUEZ MIRANDA**

ASESOR:

**DR. CARLOS HINOJOSA CRUZ**



MÉXICO D.F.

2003

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

A



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.

*Para Aldebarán Y Beatriz por la felicidad que me han otorgado, que  
ha sido, es y será mi fuerza para seguir adelante.*

Envío a la Dirección General de Bibliotecas  
NAM a difundir en formato electrónico e impreso  
interido de mi trabajo recepcionado  
NOMBRE Mrs Cecilia  
Aldebarán Y Beatriz  
FECHA: 18/11/03  
FIRMA: [Signature]

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

3

## INDICE

Introducción .....	2-12
Justificación .....	13
Planteamiento del Problema .....	14-15
Hipótesis .....	16-17
Objetivos .....	18
Material Y Métodos .....	19-29
Resultados .....	30-44
Discusión .....	45-47
Conclusión .....	48
Referencias .....	49-55
Anexo (1) .....	56-57
Anexo (2) .....	58 -59

1

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

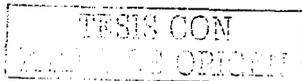
## INTRODUCCIÓN

La esterilidad se presenta entre el 10% y el 20% de la población (1), dependiendo del nivel en donde se localiza la alteración, la anovulación crónica puede ser clasificada de acuerdo a los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisados por Lunenfeld e Insler en 1989 (2). En esta clasificación, la causa más frecuente de anovulación (60%-80% de todos los casos) es la que corresponde al grupo II que incluye a la disfunción hipotálamo hipofisaria con secreción inapropiada de gonadotropinas aislada o asociada al Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), con niveles séricos de gonadotropinas, hormona estimulante de la tiroides y prolactina normales (3). La inducción de la ovulación es el tratamiento de elección en estas pacientes; y los objetivos de dicha inducción son el propiciar desarrollo monofolecular, la ovulación subsecuente y el embarazo.

Entre los múltiples fármacos diseñados para corregir la disfunción hipotálamo hipofisaria, los más ampliamente usados son el citrato de clomifeno (CC) y las gonadotropinas.

### CITRATO DE CLOMIFENO

De manera tradicional se ha utilizado el CC como fármaco de primera línea, utilizado para inducir la ovulación por más de 30 años, su mecanismo de acción a la fecha no se conoce en detalle, sin embargo, se postula que ocupa receptores estrogénicos en hipófisis e hipotálamo bloqueando el mecanismo de retroalimentación negativo del estradiol.

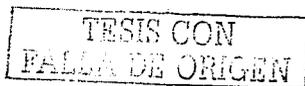


Consecuentemente los niveles de hormona foliculo estimulante (FSH) se elevan y producen desarrollo folicular con aumento de la producción de estradiol. Este fármaco actúa también en otros órganos periféricos como el útero, moco endocervical y el endometrio en donde tiene una acción antiestrogénica (4). Con el CC se obtienen tasas acumuladas de ovulación hasta del 75% (después de por lo menos tres ciclos de tratamiento), la tasa de ovulación por ciclo es de 20% (5), con una tasa acumulada de embarazo de 50% a 56% (6,7) después de 6 ciclos. Mas aún se ha sugerido que el CC altera la calidad ovular y como resultado las tasas de embarazo. La complicación más frecuente relacionada con el uso de este fármaco es el embarazo múltiple. En los embarazos inducidos por clomifeno un embarazo gemelar o un triple puede esperarse en el 9% y el 0.3% respectivamente (8). Cuando no ocurre ovulación con los esquemas y a las dosis recomendadas se habla de resistencia (aproximadamente un 25% de las pacientes) y es entonces cuando las gonadotropinas son utilizadas para inducir la ovulación en este grupo de pacientes.

### GONADOTROPINAS

La historia de las gonadotropinas se remonta a los inicios del siglo XX, lapso caracterizado por un adelanto científico y tecnológico único. Es así, que a principios de la primera década del siglo, se demostró que la hipofisectomía parcial (anterior) de un perro adulto provocaba la atrofia de los órganos reproductores; se observó también, que si se realizaba la hipofisectomía a perros inmaduros, los órganos dedicados a la reproducción, no se desarrollaban (9,10).

En 1912, Cushing reportó una interacción entre la hipófisis y la gónada; se tuvo entonces la firme comprobación de que los órganos reproductores masculinos y femeninos están bajo el



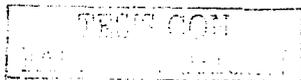
control de la glándula pituitaria (11,12). Lo anterior se basó en la demostración de que la implantación de la glándula anterior pituitaria provocó rápido desarrollo sexual en animales inmaduros (11,13).

Estas observaciones dieron pauta clara a investigaciones posteriores, que llegaron a aislar de manera individual a las gonadotropinas llamadas en ese entonces "factores gonadotróficos". El objetivo de dichas investigaciones era aislar el factor gonadotrófico individual, con el fin de observar los efectos de su deficiencia y mostrar por lo tanto su actividad biológica.

Estas hormonas inicialmente, se obtuvieron de hipófisis de animales y de la extracción de suero de yeguas embarazadas (10,11); la observación de los hallazgos obtenidos y mencionados anteriormente encaminó hacia la hipótesis de que podrían embarazarse mujeres infértiles a quienes se inyectaran esos extractos. Desde 1938 se logró inducir la ovulación en mujeres por medio de gonadotropinas de origen animal. (14).

A pesar de ello, las gonadotropinas de origen animal no se usaron por largo tiempo, debido a que rápidamente se producían anticuerpos contra ellas, los cuales neutralizaban sus efectos (14). Estas observaciones, junto con la escasa o nula efectividad ovulatoria, obligaron a suspender la utilización de gonadotropinas de este origen.

En 1958 Gemzell y colaboradores obtuvieron hipófisis de cadáveres humanos (13). Esta sustancia se llamó *Human Pituitary Gonadotropin (HPG)*, gonadotropina pituitaria humana. La HPG fue empleada, sobre todo, por Bettendorf, en Alemania, y por su



inventor, Gemzell, en Suecia. (12) Los primeros embarazos logrados con HPG fueron obtenidos a finales de la década de los cincuenta (13).

Se necesitaban enormes cantidades de hipófisis humanas para obtener los pequeños extractos de HPG que se ocupaban; también, se seguían formando múltiples anticuerpos lo cual imposibilitaba aún más su manejo debido a los efectos colaterales que se provocaban.

Paralelamente en Francia en 1954 se demostró que los extractos de caolín de orina de mujeres postmenopáusicas contenían FSH y LH (10,11,13,14,15) sin embargo en ese momento no se excluyó la utilización de HPG, debido a que aproximadamente en una glándula pituitaria había igual cantidad de FSH que la contenida en 2 a 5 litros de orina de mujer postmenopáusica lo cual era más difícil de obtener (16).

Además de brindar la opción para el tratamiento de la infertilidad, estos extractos prevenían la atrofia de las células de Leydig y ajustaban la espermatogénesis en ratas hipofisectomizadas, por lo cual las investigaciones en cuanto a su uso continuaron y en 1957 se demostró que esos extractos inducían el crecimiento folicular y la presentación del cuerpo lúteo. (11,17).

Por otro lado el extracto urinario inicial fue preparado por medio del método de caolín-acetona purificado. Primero: se obtuvo mediante etanol acetato de amonio; después, por cromatografía (12). Esta preparación es un estimulante ovárico potente en seres humanos (15). Sin embargo aquellas preparaciones de orina de mujer postmenopáusica eran de 3% a un 4% de pureza y contenían más de 97% de proteínas urinarias.

TESIS CON  
M. DE ORIGIN

El extracto recibió el nombre de *human menopausal gonadotropin* (hMG), gonadotropina menopáusica humana, menotropinas (11.18). Estas sustancias fueron ocupadas, no sólo para la inducción de la ovulación, sino también en casos de amenorrea e incluso de infertilidad masculina.

Fue en 1962 cuando Bruno Lunenfeld obtuvo los tres primeros embarazos con hMG, después de 16 ciclos de tratamiento en 10 mujeres anovuladoras (19,20).

La utilización de esta nueva opción fue tan inmediata que ya para 1970 se publicó un meta-análisis con los resultados obtenidos en aproximadamente 100 investigaciones clínicas (21).

Sin embargo, la falta de pureza y las cantidades enormes de orina de mujer postmenopáusica que se tenían que reunir para obtener pequeñas cantidades efectivas de gonadotropinas, hizo que se insistiera en la obtención de gonadotropinas de mejor calidad (22,23).

Se atribuyó a la LH que contenía la hMG el provocar esa alta incidencia de hiper-respuesta, por lo cual se intentó obtener únicamente la FSH del extracto urinario, así, como tiempo atrás ya se había obtenido FSH pura de extracto hipofisiario (24,25).

Se utilizaron anticuerpos anti-hGC para causar la absorción de LH en columnas de gel y obtener FSH purificada de extractos de hMG. El resultado fue la *Urinary Follicle Stimulating Hormone* (hormona foliculo estimulante urinaria, FSHu), urofólitropina, (metrofín). Se realizaron múltiples estudios para su uso; sin embargo, la FSHu contenía todavía múltiples contaminantes urinarios (26). Fue aprobada para su uso en noviembre de 1986 (14) pero debido a su alta cantidad de contaminantes, casi inmediatamente se realizaron esfuerzos para la obtención de una preparación más pura.

A la siguiente década, gracias a los avances en las técnicas de purificación y al empleo de anticuerpos monoclonales, se desarrolló la *Urinary Follicle Stimulating Highly Purified*, FSHu HP (hormona foliculo estimulante altamente purificada, metrodin HP), y que contenía menos de 0.1 IU de actividad LH y menos de 5% de proteínas urinarias en comparación con su antecesora, que contenía mayor cantidad de LH y de proteínas urinarias (14,27).

Fue introducida en 1990, con el deseo de obtener el mismo éxito pero menor riesgo de reacciones alérgicas e hiperestimulación (28).

Los estudios controlados y prospectivos que compararon FSHu y hMG sugirieron que las tasas de ovulación y embarazo fueron comparables y que no hubo una ventaja significativa con FSHu HP. Sin embargo, las complicaciones, las tasas de abortos, la hiperestimulación y el embarazo múltiple fueron menores con el uso de FSHu HP que con hMG (29-32).

### HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE RECOMBINANTE

Con el descubrimiento de las técnicas, en 1982 del DNA recombinante y la inquietud por obtener una hormona Foliculo Estimulante más pura : en 1987 Walkins et al. clonaron y secuenciaron por primera vez la FSH rec por medio del plásmido pBR322 de células de ovario de hámster chino (33).

La hormona foliculo estimulante es una glucoproteína heterodimérica cuyo tamaño es de 35 a 45KD: está formada por dos subunidades sin relación covalente entre si, la subunidad alfa

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

y la subunidad beta: contiene cuatro cadenas de carbohidratos, dos en la subunidad alfa y dos en la subunidad beta. La presencia de estas cadenas de carbohidratos proporciona a la FSH su perfil como isohormona, conocido como microheterogenicidad, especialmente en lo que respecta al grado de sialación (34).

La FSH humana de la hipófisis anterior puede dividirse por lo menos en 20 fracciones de isohormonas (35), las cuales muestran aproximadamente siete niveles distintos de actividad relacionada con la unión a los receptores (36).

Las diferentes formas (isohormonas) de FSH pueden ser identificadas por su vida media o por la técnica isoeléctrica, la cual, separa a las proteínas dependiendo de su carga. Las formas con una vida media mayor exhiben un punto isoeléctrico más ácido, como resultado de un incremento en la molécula de la cantidad del carbohidrato o azúcar terminal, el ácido siálico (37).

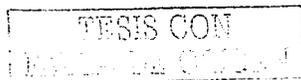
Se ha mostrado que durante el ciclo menstrual hay un cambio en la carga de la FSH secretada por la hipófisis anterior, por lo cual en diferentes etapas del ciclo menstrual hay diferentes isohormonas. Cuando los residuos de ácido siálico son removidos de la FSH, la galactosa terminal de la molécula se une al receptor asialoglicoproteína (que se encuentra sobre el hígado o el riñón) tomado fuera de la circulación (38); las moléculas con menos ácido siálico quedan expuestas en mayor grado a los residuos galactosa y salen de la circulación con mayor rapidez, además se ha visto que durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual se observa la mayor variedad de formas ácidas; en la mitad del ciclo se observa un cambio y predominan las formas básicas (43); posteriormente, en la fase lútea,

las formas ácidas vuelven a predominar (39). Este cambio es fisiológico y es necesario para el desarrollo folicular normal (38,39).

La retroalimentación negativa de la menstruación produce en la hipófisis grandes cantidades de FSH cargada con abundante ácido siálico provocando isoformas ácidas con una vida media plasmática más ácida lo que asegura que el mensaje de la hipófisis llegue a los ovarios. Una vez que los ovarios comienzan a responder a la señal de la actividad larga de la FSH, se comienza a secretar estradiol, inhibina y otros factores que retroalimentan a la hipófisis. Esto causa no solamente una disminución en el total de la cantidad de FSH que está siendo secretada, sino también un cambio hacia formas más básicas, formas con actividad más corta. Así, se limita la cantidad y duración del estímulo de la FSH para el desarrollo de las cohortes de folículos: solamente los folículos que han crecido más rápido continúan creciendo. Esto ayuda a seleccionar el folículo dominante (40,41).

La eficacia de la FSH para inducir la ovulación está relacionada principalmente con la proporción y la cantidad de las isoformas ácidas que presente y con el grado de complejidad molecular (40).

Con el advenimiento de la FSH rec es posible desarrollar una generación de productos de FSH, por lo cual es posible administrar FSH con vida media larga para protocolos de fertilización *in vitro*, ya que remueven el mecanismo de selección del folículo dominante y permiten el desarrollo de múltiples folículos. Por el contrario, también estos productos permiten la utilización de isoformas con actividad más corta para tener el control del desarrollo folicular momento por momento y obtener así el éxito en la inducción de la ovulación (40,41).



Para la producción de FSH-rec se necesita el aislamiento y la clonación de dos diferentes genes, la subunidad alfa y la subunidad beta, utilizando una línea celular de ovario de hámster chino transfectada con un plásmido que contiene dos subunidades de los genes codificadores de la FSH humana (42).

El fragmento de la subunidad alfa genómica usada para la expresión está formado por 11 kilopares en longitud y se deriva de un clon 17-kb genómico. El gen promotor endógeno se remueve del sitio BamHI en el exón I. La construcción y transcripción del gen alfa se dirige por el promotor MMT-1 del ratón y la poliadenilación endógena fue usada por el procesamiento 3' del RNAm. (43).

La región de la subunidad beta de la FSH se obtiene por los mismos pasos por medio del promotor D del-Sau3AI. La poliadenilación de FSHB se remueve también por el procesamiento 3'(44).

Para la expresión y la purificación de la FSH-rec se seleccionan varias colonias y los cultivos son ampliados por el incremento de cantidades de metrotéxate, a fin de obtener grandes niveles de FSH. Se escoge la célula clonada con mayor expresión, y se le utiliza para la bioproducción de la molécula de FSH-rec. La FSH-rec expresada por esta línea celular clonada se purifica por tres pasos, los cuales incluyen cambio aniónico, inmunoafinidad y exclusión por cromatografía; se logra una pureza de 99.9% y una bioactividad mayor de 10 000 UI por mg de proteína (40).

El primer estudio clínico que empleó FSH-rec como agente terapéutico, publicado en 1992, informó en sus reportes de caso que la FSH-rec sola estimula el crecimiento ovárico y la secreción de estradiol (45). Posteriormente Devroey *et al.* y al mismo tiempo Germond *et al.* publicaron reportes acerca de los primeros bebés nacidos después del tratamiento con

FSH-rec (46,47). Inicialmente se utilizó para la fertilización *in vitro* .subsecuentemente se realizaron estudios con pacientes anovuladoras crónicas, algunas de ellas resistentes al citrato de clomifeno (48). No fue sino hasta 1995 que la primera preparación de FSH-rec fue registrada en Europa (Suiza), la follitropina alfa. Más tarde, en 1996, fue registrada la follitropina beta (49).

Aunque la FSH-rec fue obtenida tan solo un año después que la FSHu HP, se realizaron múltiples estudios y comparaciones. Con ellos se demostró que la FSHr contiene un porcentaje por lo menos dos veces más alto de isoformas básicas que la FSHu HP (ph>4.7. 32.0% vs 17.0 %) y un porcentaje dos veces más bajo de isoformas ácidas (ph<4.1. 14.7% vs 31.4%). Lo anterior produce un efecto directo en la actividad biológica y, en consecuencia, la mimetización en el ciclo folicular desde las fases más tempranas hasta las últimas de la ovulación (40).

#### **INDUCCION DEL DESARROLLO FOLICULAR CON GONADOTROPINAS Y RESULTADOS**

La evolución de las gonadotropinas desde sus extractos hipofisarios hasta la FSH recombinante obtenida mediante tecnología del DNA ha permitido una amplia variedad de alternativas en el extenso campo de la inducción de la ovulación. La FSH-rec tiene una pureza del 99%, es muy estable, por lo que presenta larga actividad biológica, no contiene actividad de LH y , además contiene más isoformas básicas que la FSH de origen natural . Con este fármaco se obtienen tasas acumuladas de ovulación de entre 62% y el 98% y tasas de embarazo por ciclo del 10% al 20% así como de embarazo por paciente del 26% al 75% (51,52).



De manera general los protocolos de inducción de la ovulación con gonadotropinas utilizan esquemas de dosis altas que se ajustan a la respuesta ovárica monitorizada ultrasonográficamente y hormonalmente. Así como esquemas que inician con dosis bajas que se incrementan paulatinamente en relación a la monitorización paraclínica. La eficacia farmacológica con ambos esquemas es muy parecida. Sin embargo la presencia del síndrome de hiperestimulación ovárica y el embarazo múltiple siguen siendo las complicaciones más frecuentes del uso de gonadotropinas (53). Al contrastar los diferentes protocolos de manejo de FSH-rec, se ha encontrado que con el esquema con dosis altas y con el de bajas dosis se alcanzan tasas de embarazo de 24% y 40% respectivamente; y el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO) en un 33% y 11% (52).

Recientemente se ha propuesto el uso racional de FSH-rec en inducción de ovulación utilizando bajas dosis, con el objeto de mimizar la sincronía fisiológica del eje neuroendocrino reproductivo disminuyendo los efectos colaterales del uso de gonadotropinas y mejorando las tasas de ovulación y embarazo al lograr un control armónico de la foliculogénesis ovárica (54,55).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## JUSTIFICACIÓN

La anovulación crónica es una de las principales causas de infertilidad. Su manejo farmacológico está supeditado a la inducción de la ovulación.

Con el esquema clásico con Citrato de Clomifeno se obtienen buenas tasas de ovulación, pero alrededor del 25% de las pacientes inducidas de esta manera se catalogarán como resistentes a dicho fármaco. Este porcentaje de pacientes con anovulación crónica serán candidatas al uso de gonadotropinas. Las complicaciones de la inducción de la ovulación con gonadotropinas son el Embarazo múltiple y el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. Ambas, son capaces de comprometer la función y la vida tanto de la madre como de los productos involucrados. Ante la necesidad de inducir la ovulación en mujeres con incapacidad para concebir, es prioritaria la búsqueda de estrategias para disminuir las complicaciones. Más aún las diferentes modalidades de inducción de la ovulación, que inician con altas o bajas dosis y se ajustan a la monitorización para-clínica, no han demostrado ventajas en relación a riesgo beneficio, esto hace necesario ensayar esquemas fisiológicos de inducción de la ovulación tratando de mimizar el funcionamiento sinérgico del eje neuroendocrino reproductivo corteza-hipotálamo-hipófisis-ovario, disminuyendo los efectos colaterales ya conocidos del uso de estos fármacos sin alterar las tasas de ovulación y embarazo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

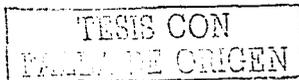
## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque el objetivo de inducir la ovulación es recrear el desarrollo monofolicular natural. Los fármacos utilizados tienen como efectos colaterales, en mayor o menor grado, riesgo de EM y el desarrollo de SHEO. Para disminuir estas complicaciones se han establecido varias estrategias que incluyen :

- a) Monitor ultrasonográfico.
- b) Vigilancia bioquímica estricta.
- c) La cancelación de ciclos ante la aparición de signos de riesgo.
- d) Desarrollo de fármacos para inducir la ovulación.
- e) Diferentes esquemas para su aplicación.

A pesar de todas estas medidas, ambas complicaciones pueden presentarse, sobre todo cuando se utilizan gonadotropinas. Por otro lado, la incapacidad de muchas parejas para concebir, ha justificado el uso de estos medicamentos a pesar del riesgo para estas complicaciones, y la probabilidad de disminuir las tasas globales de embarazo, al utilizar los esquemas de bajas dosis e incremento gradual, han hecho que su uso sea restringido para cierto tipo de pacientes.

En el Instituto Mexicano del Seguro Social se cuenta con dos fármacos para inducir ovulación, el citrato de clomifeno (CC) y la FSII-rec. Esta última es la gonadotropina de elección cuando existe resistencia al CC o no ocurre el embarazo después de tres a seis ciclos ovulatorios con este fármaco, por lo que determinar las verdaderas probabilidades de



éxito en función de embarazo así como la probabilidad de desarrollar EM y SHEO con diferentes dosis y esquemas es primordial para disminuir la morbilidad materno-fetal relacionada, sin detrimento de conseguir un embarazo de alto riesgo.

**PREGUNTA 1.**

¿La inducción de la ovulación con Hormona Foliculo estimulante recombinante (FSH-rec) , en un esquema de dosis bajas e incremento gradual, disminuye la frecuencia de SHEO y de EM en comparación con el esquema de disminución escalonada de la dosis, en mujeres con disfunción hipotálamo hipofisiaria y resistencia al CC?

**PREGUNTA 2:**

¿La inducción de la ovulación con FSH-rec , en un esquema de dosis bajas e incremento gradual de la dosis , disminuye las tasas de ovulación y de embarazo en comparación con el esquema de disminución escalonada de la dosis, en mujeres con disfunción hipotálamo-hipofisiaria y resistencia al CC?

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **HIPÓTESIS**

### **HIPÓTESIS ALTERNA 1.**

La inducción de la ovulación con Hormona Folículo Estimulante Recombinante en un esquema de dosis bajas e incremento gradual disminuye en un 19% la frecuencia de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica y en un 21% Embarazo Múltiple en comparación con el esquema de disminución escalonada de la dosis , en mujeres con disfunción hipotálamo hipofisiaria y resistencia al citrato de clomifeno .

### **HIPÓTESIS NULA:**

La inducción de la ovulación con Hormona Folículo Estimulante Recombinante en un esquema de dosis bajas e incremento gradual produce la misma frecuencia de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica y de Embarazo Múltiple en comparación con el esquema de disminución escalonada de la dosis , en mujeres con disfunción hipotálamo hipofisiaria y resistencia al citrato de clomifeno .

### **HIPÓTESIS ALTERNA 2:**

La inducción de la ovulación con Hormona Folículo Estimulante Recombinante en un esquema de dosis bajas e incremento gradual disminuye en un 20% la tasa de ovulación por ciclo no cancelado y en un 10% la tasa de embarazo por ciclo no cancelado en comparación con el esquema de disminución escalonada de la dosis, en mujeres con disfunción hipotálamo hipofisiaria y resistencia al citrato de clomifeno .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## HIPÓTESIS NULA

La inducción de la ovulación con Hormona Folículo Estimulante Recombinante en un esquema de dosis bajas e incremento gradual produce las mismas tasas de ovulación y embarazo por ciclo no cancelado en comparación con el esquema de disminución escalonada de la dosis, en mujeres con disfunción hipotálamo hipofisiaria y resistencia al citrato de clomifeno .

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL 1:**

Comparar las frecuencias de Síndrome de Hiperestimulación ovárica (SHEO) y embarazo múltiple (EM) en mujeres con disfunción hipotálamo hipofisiaria y resistencia a clomifeno, que reciben FSII-rec como inductor de la ovulación, en un esquema a dosis bajas e incremento gradual con aquellas que reciben FSII-rec como inductor de la ovulación en un esquema de disminución escalonada de la dosis.

### **OBJETIVO GENERAL 2:**

Comparar las tasas de ovulación y embarazo en mujeres con disfunción hipotálamo hipofisiaria y resistencia a clomifeno, que reciben FSII-rec, como inductor de la ovulación en un esquema de dosis bajas e incremento gradual con aquellas que reciben FSII-rec como inductor de la ovulación, en un esquema de disminución escalonada de la dosis.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### *Diseño*

Ensayo clínico controlado, aleatorizado y ciego.

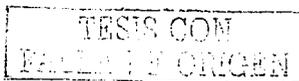
La dureza de las variables dependientes no requiere el que el estudio sea doble ciego.

### *Universo de Trabajo*

La población de estudio estuvo formada por pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisiaria que se encontraban en estudio y tratamiento en el Servicio de Biología de la Reproducción del HGO # 3 del CMN "La Raza" del IMSS en el periodo de tiempo comprendido entre abril de 2001 a octubre del 2002, que reunieron los criterios de inclusión y aceptaron participar a través del consentimiento informado (Anexo 1).

### *Criterios de inclusión*

- Estudio completo de infertilidad , incluyendo laparoscopia. Diagnóstico de disfunción hipotálamo-hipofisiaria de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS en el estudio de la amenorrea.
- Resistencia al Citrato de Clomifeno.
- Otros factores de infertilidad ya corregidos.
- Aceptaron participar voluntariamente a través de carta de consentimiento informado.



### *Criterios de exclusión*

- Infertilidad multifactorial.
- Mujeres con patología sistémica : Diabetes Mellitus, Lupus Eritematoso Sistémico, cualquier tipo de Cardiopatía o Neumopatía, Artritis Reumatoide e Hipertensión Arterial Sistémica.
- Hipersensibilidad conocida a algún componente del fármaco a utilizar.
- Tres o más ciclos previos de Inducción de la Ovulación con FSHr en los últimos seis meses.

### *Criterios de eliminación*

- Mujeres que no completaron por lo menos un ciclo inducido.  
Se tomó como referencia la aplicación de HGC y el intento de embarazo a través de relaciones sexuales entre 24 y 96 horas después de aplicación de la misma.
- Pacientes que decidieron abandonar el estudio.
- Identificación.

### *Procedimiento.*

Las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión las cuales contaron con historia clínica completa incluyendo determinación de IMC así como estudio básico de pareja infértil: en la mujer se efectuó estudio por factores neuroendocrino, tuboperitoneal, uterino y cervicovaginal, se realizaron determinaciones hormonales de FSH, LH y estradiol, TSH, testosterona y prolactina séricas determinadas por radioinmunoensayo, análisis directo en

semen con parámetros dentro de la normalidad de acuerdo a la OMS e histerosalpingografía (HSG) en donde se documentó cavidad uterina normal y ambas trompas permeables. Debieron contar con laparoscopia documentando pelvis, útero y trompas normales con documentación de permeabilidad tubaria bilateral sin o después de corrección quirúrgica..

Todos los datos se consignaron en un formato ex profeso ( Anexo 2).

Las pacientes fueron asignadas en forma consecutiva para cada esquema, el médico tratante conoció el esquema que se estaba utilizando hasta la realización del primer ultrasonido.

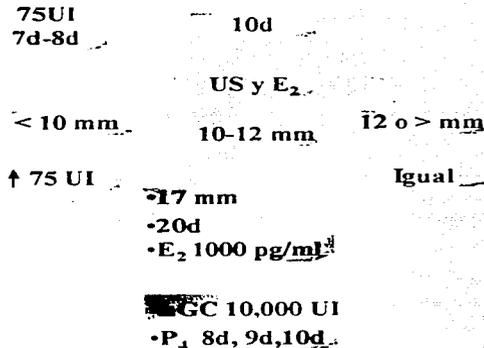
Para el primer ciclo, después de una menstruación de características normales se realizó determinación de FSH, LH y estradiol séricos en un día 3 del ciclo y en todos los ciclos, un rastreo ultrasonográfico para descartar patología ovárica o quistes residuales de inducciones previas. Se asignó aleatoriamente a las pacientes para cada uno de los dos esquemas de inducción de la ovulación y dependiendo del caso se inició la administración de FSH-rec ese mismo día 3 por la noche con dosis según el esquema :

Esquema 1:

Se iniciaron 75 UI de FSH-rec intramuscular o subcutánea hasta el día 7-8 del ciclo posteriormente se realizaron determinación de estradiol sérico y ultrasonido transvaginal, se registraron los resultados de ambos estudios y se continuó con la misma dosis hasta completar 14 días de estimulación. Ese día se realizaron nuevas determinaciones ultrasonográfica y de estradiol sérico. Si los folículos fueron menores de 12 mm. Se

incremento la dosis en 37.5 a 75 UI, si fueron de 12 a 15 mm se continuó la misma dosis y si rebasaron los 15 mm. Se suspendió la aplicación de FSH-rec y se aplicó la HGC. En los casos en los que, en cualquier momento, se encontraron cualquier número de folículos menores de 10 mm se procedió a incrementos de 37.5 UI a 75 UI cada 7 días hasta llegar a 225 UI. Una re-evaluación del ciclo se realizó al llegar a los 21 días de estimulación. En cualquiera de los casos, si por lo menos un folículo llegó a los 16 mm de diámetro y de no haber criterios para no administrar HGC, está se aplicó en forma intramuscular en dosis de 10 000UI.

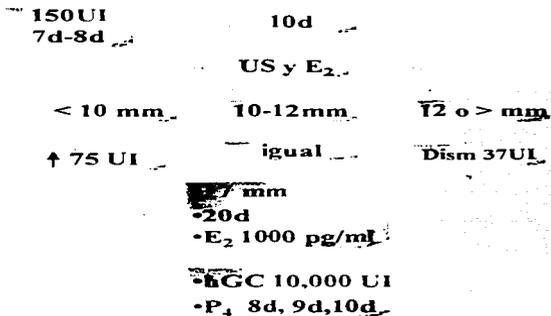
## ESQUEMA I



## Esquema 2:

Se iniciaron 150 UI de FSH-rec intramuscular o subcutánea hasta el día 7-8 del ciclo cuando se realizó determinación de estradiol sérico y ultrasonido transvaginal, se registraron los resultados de ambos estudios y si existieron folículos de 10 mm o mayores se continuó con la misma dosis y monitores ultrasonográficos y de estradiol séricos cada tercer día. Al documentar folículos por lo menos de 12 mm sin exceder de 15 mm. Se inició la disminución de la dosis en 37.5 UI a 75 UI. En el momento en que se determinen dimensiones foliculares de 16 mm o más se suspende la aplicación de FSH-rec y se aplicó la HGC a dosis de 10 000 UI intramuscular. Si después de 7 días de estimulación con 150 UI no se documentó por lo menos un folículo de 10 mm se iniciaron incrementos graduales de 37.5 UI a 75UI (step up) y se continuó de la misma que en el esquema 1.

## ESQUEMA 2



Para ambos esquemas :

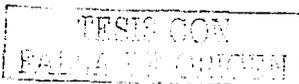
Cuando de 1 a 3 folículos alcanzaron por lo menos 16 mm de diámetro se aplicaron 10 000 UI de hGC intramuscular y se indicó calendario coital o se programó inseminación intrauterina , según el caso. En estos casos se determino progesterona sérica en un día 8,9 o 10 después de la administración de hGC y se esperó menstruación o retraso menstrual (iniciando 15 días posterior a la administración de hGC) .De ocurrir retraso menstrual se realizó la determinación de subunidad beta de hGC en sangre u orina y cuando resultó positiva, tres semanas después se realizó rastreo ultrasonográfico para corroborar o descartar embarazo clínico.

Durante cada visita se interrogó y se buscaron síntomas y signos de SHEO y estos se registraron por el investigador responsable sin conocimiento del médico tratante.

Para el esquema 1 (dosis baja con incremento gradual) de no haber ovulación en el primer ciclo , las pacientes fueron incluidas en el esquema 2.

Para el esquema 2 (disminución escalonada de las dosis) de no haber ovulación en el primer ciclo, las pacientes fueron incluidas en el esquema 1. Si existió ovulación, desarrollo de SHEO y no embarazo, en cualquier ciclo, las pacientes fueron incluidas en el esquema 1.

Para los últimos dos incisos aplica el no haber incluido ciclos que no cumplieron estrictamente con los incrementos o disminuciones comentadas previamente o que fueron cancelados equivocadamente.



*Criterios de aplicación de Hormona Gonadotrofina Coriónica (hGC).*

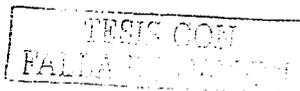
Se aplicaron 10.000 UI de hGC, ante la presencia ultrasonográfica de un folículo de 16 a 22mm, endometrio mayor de 8mm y/o estradiol de 200pg/ml por cada folículo y/o estradiol total de  $\leq$  1000 pg/ml.

*Criterios de suspensión del Esquema de FSHr.*

- 20 días de aplicación diaria de 75UI de la FSHr sin signos ultrasonográficos adecuados de crecimiento folicular habiendo llegado a la dosis máxima de 225 UI o haber llegado a esta dosis sin respuesta considerada como adecuada en cualquier momento del ciclo estimulado.
- Antes o después de los 20 días. Presencia ultrasonográfica de 4 o más folículos ováricos mayores de 12mm en cualquier día del ciclo menstrual. (En casos de respuesta irregular con ciclos previos cancelados por esta u otra razón, la decisión de aplicar o no HGC se consideró con la pareja)
- Estradiol sérico total de  $\geq$  1000 pg/ml. (Correlacionando con ciclos previos y desarrollo folicular ultrasonográfico esta cifra pudo ser mayor en algunos casos)

*Determinaciones.*

Se midieron las concentraciones séricas de FSH, LH, TSH, estradiol, progesterona, testosterona y prolactina, en condiciones basales, por punción venosa se obtuvieron 10 ml de sangre, que a temperatura ambiente se dejaron coagular (20 a 30 min). Al formarse un



coágulo, éste se extrajo con un hisopo. El suero se centrifugo durante 10 minutos a una fuerza centrifuga relativa de 850 a 1000 g. Este suero se etiquetó, analizó y almacenó hasta su análisis completo utilizando estuches comerciales (Cis Sorin, París Francia).

*Definición conceptual y operacional de las variables.*

#### **Variabes independientes.**

- Tratamiento para inducción de la ovulación con Hormona Folículo Estimulante Recombinante.

Definición conceptual: tratamiento con Hormona Folículo Estimulante obtenida mediante tecnología recombinante procesada en células de ovario de Hámster chino, envasada en ampulas que contienen 75UI de la hormona. Aplicada en dosis bajas sostenidas e incremento gradual.

Definición operacional: Estimulación ovárica con Hormona Folículo Estimulante recombinante iniciando con 75UI a partir del día 3 del ciclo y sin ajuste de dosis por lo menos por 14 días y estimulación por 20 días.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Escala de medición: nominal.

## **VARIABLES DEPENDIENTES.**

- Ovulación.

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

Definición operacional: concentración de progesterona sérica  $>$  de 4 ng/ml en fase lútea media.

Tipo de variable : Cualitativa dicotómica (presencia . ausencia).

Escala de medición: nominal.

- Embarazo.

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

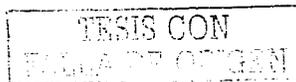
Definición operacional: Fracción beta de hGC positiva (niveles mayores de 50mUI/ ml) y la presencia de por lo menos un saco gestacional documentado por ultrasonido.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica (presencia . ausencia).

Escala de medición : nominal.

- Síndrome de Hiperestimulación Ovárica.

Definición conceptual: Conjunto de eventos desencadenados por la inducción de la ovulación con gonadotropinas caracterizado en secuencia por :



Sensación de inflamación y/ o dolor.

Incremento rápido de peso.

Crecimiento ovárico mayor de 5 cm o más del doble de su tamaño basal.

Líquido de ascitis.

Edema pulmonar .

Hemoconcentración

Derrame pleural

Alteraciones de la coagulación

Falla orgánica múltiple (renal, pulmonar ,cardíaca)

Clasificable en leve, moderada y severa de acuerdo a los criterios de Golan .

Definición operacional:

**Leve :** Sensación de distensión abdominal con dolor y edema leves

Crecimiento ovárico no mayor a 5 cm o el doble del volumen basal.

**Moderado:** Lo anterior más incremento rápido de peso ( más de 1kg por día).

Incremento rápido del diámetro abdominal (más de 1 cm por día)

Documentación ultrasonográfica de líquido de ascitis.

Hemoconcentración.

Ovarios aumentados de tamaño entre 5 y 10 cm.

**Severo:** Lo anterior más disnea , neumotórax , oliguria , trastornos de la coagulación

Falla orgánica múltiple.

Tipo de variable. Cualitativa ordinal : leve ,moderado, severo.

Escala de medición: ordinal.

### **Variables de confusión.**

#### **Edad.**

Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el último cumpleaños al momento de la inclusión. Cuantitativa continua y fue medida en escala de razón.

#### **Índice de masa corporal.**

Resultado de la división del peso entre la talla en metros elevada al cuadrado. Cuantitativa continua que fue medida en escala de razón.

#### ***Estadística***

Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión. para las variables nominales se calcularon frecuencias. para las variables cualitativas dicotómicas se utilizó  $\chi^2$  y variables ordinales se utilizó  $\chi^2$ .

## Resultados .

La edad promedio al momento de inclusión de nuestro grupo de estudio fue de 30 años con un mínimo de 24 años, un máximo de 39 años y desviación estándar (DE) de 3.5 años, el análisis por grupos reveló un porcentaje mayor entre 26 a 31 años (60%). Las pacientes que se encontraron en el esquema 1 tuvieron una media de edad de 30.1 años con una desviación estándar de 3.8 años, en las pacientes del esquema 2, la edad promedio fue de 29.8 años con una desviación estándar (DE) de 5.2 años (tabla 1).

La talla promedio de nuestras pacientes fue de 1.54 m con un rango de 1.44 m a 1.65 m. No hubo diferencia significativa al comparar la talla de ambos grupos, la estatura promedio de las pacientes del esquema 1 fue de 1.51 m y en el grupo del esquema 2 de 1.56 m (tabla 1).

El peso promedio de nuestras pacientes fue de 63 kg con una desviación estándar de 11 kg, observando que en un 25% de nuestras pacientes se encontraban en el rango de 60 a 65 kg.

El índice de masa corporal (IMC) tuvo un promedio de 26.5 kg/ m<sup>2</sup>, sin diferencias en cuanto a los grupos de estudio, en el grupo 1 (esquema 1) la media de IMC fue de 27 kg/ m<sup>2</sup> con una DE de 5 kg/ m<sup>2</sup>, en el grupo 2 (esquema 2) la media del IMC fue de 26 kg/ m<sup>2</sup> con una DE de 12 kg/ m<sup>2</sup>.

El tipo de infertilidad, se analizó por esquemas , encontrando que en el esquema 1 el 53% de las pacientes presentaron infertilidad primaria y el 47% infertilidad secundaria; en el esquema 2 el 70% de las pacientes tuvieron infertilidad primaria y el 30% secundaria (tabla 1).

El tiempo promedio de evolución de la infertilidad fue de 73 meses ( 6 años ) con un rango de 24 a 102 meses . En el grupo 1 el tiempo promedio fue de 67 meses con una DE de 31.3 meses y en el grupo 2 de 84 meses con una DE de 31 meses (tabla 1).

Las variables de ovulación, embarazo, embarazo múltiple , Síndrome de Hiperestimulación Ovárica y Clasificación del Síndrome de Hiperestimulación ovárica se analizaron por ciclos, comparándolos entre los dos esquemas (Cuadro 1).

La Ovulación por ciclo tuvo una tasa de 72 % . En el primer ciclo (tabla 2) tuvo un porcentaje de 71.8% (ovularon 28 de 39 pacientes) . Al comparar los dos esquemas (tabla 5) se encontró que en el esquema 1 el 74% de las pacientes ovularon y en el esquema dos un 75%.

En el segundo ciclo (tabla 3) ovularon el 69.2% ( 18 de 26 pacientes) . al comparar los dos esquemas (tabla 6) se encontró que en el esquema 1 ovularon un 71.4% y en el esquema dos 67% .

En el tercer ciclo (tabla 4)el porcentaje fue de 66.6% (ovularon 6 de 9 pacientes) , en el esquema 1 ovularon 60% y en el esquema dos 25% (tabla 7) .

La tasa de embarazo fue de 43.5% para el total de las pacientes . En el primer ciclo (tabla 2) se embarazaron el 23% ( 9 de 39) . Al comparar por esquemas (tabla 8) se encontró en el esquema 1 un 16% de las pacientes . (3 de 19) se embarazaron y en el esquema dos el 30% de los pacientes (6 de 20), en el segundo ciclo (tabla 3) un 27% (7 de 26) se embarazaron. al comparar los esquemas en el esquema 1 se encontró que en un 28.6% se embarazaron (4 de 14) y en el esquema dos, 25% (3 de 12) : en el tercer ciclo se embarazó el 11.1 % de la pacientes ( 1 de 9) . la cual perteneció al esquema 1.

El embarazo múltiple ocurrió en el 5% del total de los ciclos (cuadro III), en 10.2% ( 4 de 39) del total de las pacientes, en el 23% ( 4 de 17) de los embarazos y analizado por esquema y número de ciclo queda como sigue: (tabla 8) en el ciclo 1 en donde el esquema 1 presentó solo un embarazo múltiple (gemelar ) y el esquema 2 presentó igualmente un solo embarazo gemelar .

En el segundo ciclo se presentó el embarazo múltiple en un 7.6% (2 de 26), uno de los embarazos pertenecía al esquema 1 y el otro al esquema 2.

El tercer ciclo no tuvo embarazos múltiples.

En nuestro estudio no se presentó ningún embarazo de alto orden.

El Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO) se presentó en el 26% del total de nuestras pacientes ( cuadro 1). En un 30.8% para el primer ciclo (tabla 2) encontrándose únicamente SHEO leve . Cinco pacientes para el esquema 1 (tabla 11) y 7 para el esquema dos representando 26.3 % y 35% respectivamente.

En el segundo ciclo (tabla 3 ) el SHEO leve se presentó en un 19% . en el esquema 1 (tabla 12) se presentó en 2 pacientes y en el esquema 2 en 3 . lo que correspondió a 14.2 y 25% respectivamente. En este ciclo también dos pacientes presentaron SHEO moderada (7.6%) una paciente del esquema 1 (7.1%) y una del esquema 2 (8.3%) .

En el tercer ciclo se presentó en un 11. 1% .solo una paciente presentó SHEO leve . que correspondió al esquema 1 (Tabla 13).

**Datos Generales. Tabla 1.**

<b>Edad</b>	30.1±3.7	29.8±3
<b>Talla</b>	1.51±.43	1.56±5.2
<b>Peso</b>	63±12	65±4.4
<b>Imc</b>	27±5	26±13
<b>Infertilidad 1ria</b>	53 %	70 %
<b>Infertilidad 2ria</b>	47 %	30 %
<b>Duración infertilidad (meses)</b>	67±31.3	84±31

**Resultados. Cuadro I.**

Esquemas	Total	Primer ciclo		Segundo ciclo		Tercer ciclo	
		Esquema 1	Esquema 2	Esquema 1	Esquema 2	Esquema 1	Esquema 2
<b>Ovulación</b>	72%	74%	75%	71.4 %	67%	60%	25%
<b>Embarazo</b>	43.5%	15.7 %	30%	28%	25%	20%	0
<b>Embarazo múltiple</b>	10.2%	5%	5%	7%	8%	0	0
<b>SHEO</b>	26%	26.2 %	35%	21%	33%	11%	0

### **Significancia Estadística. Cuadro II.**

	Esquemas	Primer ciclo	Significancia	Segundo ciclo	Significancia	Tercer ciclo	Significancia
Ovulación	1	74%	P=0.92	71%	P=0.79	60%	P=0.32
	2	75%		67%		25%	
Embarazo	1	15.7%	P= 0.29	28%	P=0.59	20%	P=0.77
	2	30%		25%		25%	
Embarazo múltiple	1	5%	P=0.25	7%	P=0.59	0	P=0.72
	2	5%		8%		0	

### **Síndrome de Hiperestimulación Ovárica. Cuadro III.**

SHEO	Esquemas	Primer ciclo	Segundo ciclo	Tercer ciclo
Leve	1	26%	14%	25%
	2	35%	25%	0
Moderada	1	0	7%	0
	2	0	8%	0
Severa	1	0	0	0
	2	0	0	0

### Embarazo múltiple. Cuadro IV.

	Esquemas	Primer ciclo	Segundo ciclo	Tercer ciclo
Embarazo de bajo orden fetal	1	1	1	0
	2	1	1	0
Embarazo de alto orden fetal	1	0	0	0
	2	0	0	0

Primer ciclo. Tabla 2.

<u>Categoría</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Ovulación	28/39	71.8%
Embarazo	9/39	24%
Emb Multi	2/39	5%
SHEO leve	12/39	30.8%
SHEO mod		0%
SHEO seve		0%

Segundo Ciclo. Tabla 3.

<u>Categoría</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Ovulación	18/26	69.2%
Embarazo	7/26	27%
Emb Multi	2/26	7.6%
SHEO leve	5/26	19%
SHEO mod	2/26	7.6%
SHEO seve		0%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tercer Ciclo. Tabla 4.

<b>Variable</b>	<b>Porcentaje</b>	
<b>Ovulación</b>	<b>6/9</b>	<b>66.6%</b>
<b>Embarazo</b>	<b>1/9</b>	<b>11.1%</b>
<b>Emb Multi</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>SHEO leve</b>	<b>1/9</b>	<b>11.1%</b>
<b>SHEO mod</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>
<b>SHEO seve</b>	<b>0</b>	<b>0%</b>

Ovulación. Primer ciclo Tabla 5.

	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>Esquema 1</b>	<b>14/19 74%</b>	<b>26%</b>
<b>Esquema 2</b>	<b>15/20 75%</b>	<b>25%</b>

TESIS CON  
FOLIO DE ORIGEN

Ovulación. Segundo ciclo. Tabla 6.

		<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>Esquema 1</b>	10/14	71.4%	21%
<b>Esquema 2</b>	8/12	67%	25%

Ovulación Tercer ciclo. Tabla 7

		<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>Esquema 1</b>	3/5	60%	40%
<b>Esquema 2</b>	1/4	25%	75%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

SHEO. Primer ciclo. Tabla 8.

	<b>SHEO leve</b>	<b>SHEO mod.</b>	<b>SHEO severa</b>
<b>Esquema 1</b>	5/19	0	0
<b>Esquema 2</b>	7/20	0	0

SHEO. Segundo Ciclo. Tabla 9.

	<b>SHEO leve</b>	<b>SHEO mod.</b>	<b>SHEO severa</b>
<b>Esquema 1</b>	2/14	1/14	0
<b>Esquema 2</b>	3/12	1/12	0

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

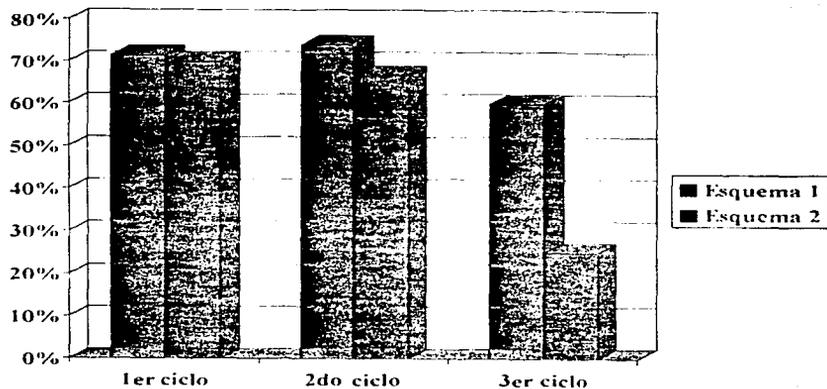
SHEO. Tercer ciclo. Tabla 10.

	<i>SHEO</i> <i>leve</i>	<i>SHEO</i> <i>mod.</i>	<i>SHEO</i> <i>severa</i>
Esquema 1	1/4	0	0
Esquema 2	0	0	0

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

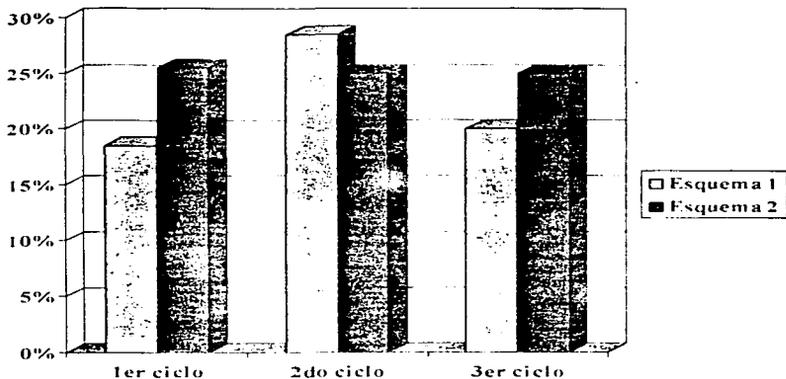
41

## OVULACIÓN



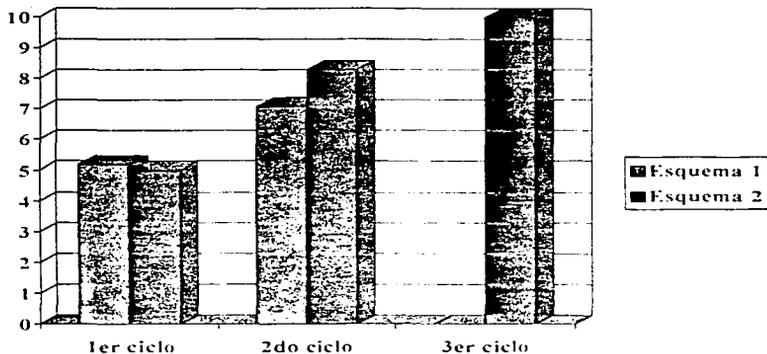
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# EMBARAZO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## EMBARAZO MÚLTIPLE



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

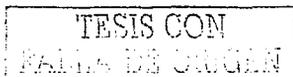
## DISCUSIÓN.

La anovulación crónica es responsable de alrededor del 40% de las causas que provocan infertilidad. El objetivo de su corrección, la inducción de ovulación, tiene como fin el simular la fisiología ovárica para producir un desarrollo monofolicular o lo más cercano a este. Las complicaciones de la inducción de la ovulación como son el embarazo múltiple y el Síndrome de Hiperestimulación no han podido ser abatidas en los programas de inducción de ovulación con gonadotropinas a pesar de múltiples esfuerzos y se han postulado diferentes razones para que esto ocurra:

- 1- Decisión de la pareja a continuar a pesar del riesgo.
- 2- Falta de experiencia en el manejo de las gonadotropinas.
- 3- Uso de gonadotropinas poco controlables y explosivas (menotropinas)
- 4- El no apego estricto a los criterios de cancelación.

Los programas de Reproducción Asistida han logrado disminuir notablemente las tasas de embarazo múltiple de alto orden fetal (3 o más embriones) a través de la mejora en las técnicas de laboratorio y las transferencias en etapa de blastocisto, que favorecen la transferencia de no más de tres embriones. Esto no ha sido posible en los programas de inducción de ovulación en donde se reportan tasas de embarazo múltiple: gemelar y de alto orden de hasta 77% y 72% respectivamente (56, 57)

Estas cifras producen mayor impacto si se analizan en relación al porcentaje de incremento relacionado con tecnologías para mejorar el potencial fértil: En la década pasada los embarazos gemelares se incrementaron un 52%, los triples un 142% y los cuádruples un



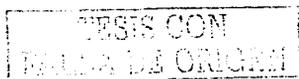
123% (58). La responsabilidad de este incremento parece corresponder, por lo menos en parte, al desarrollo tecnológico relacionado con las terapias para mejorar el potencial reproductor. Se puede esperar que ocurra un embarazo triple en el 30% de los casos en los que se induce ovulación (59), sobre todo cuando se utilizan gonadotropinas.

En nuestro trabajo logramos documentar que las tasas globales de ovulación y de embarazo no disminuyen independientemente del esquema utilizado y de hecho para los dos esquemas comparados fueron similares y hasta el momento de este reporte preliminar no son significativas. Sin embargo tuvimos, en el primer ciclo una diferencia en la tasa de embarazo de un 16% contra un 30% lo cual pudiera deberse a la curva de experiencia en la aplicación de los esquemas de inicio con baja dosis e incrementos graduales por periodos más largos que los convencionalmente utilizados.

El objetivo fundamental de intentar inducción de ovulación con diferentes esquemas, fármacos y dosis, además de lograr embarazo es disminuir la incidencia de embarazo múltiple y SHEO (3.56). En el presente trabajo el embarazo múltiple ocurrió en el 5% del total de los ciclos, todos ellos gemelares (bajo orden fetal). Una de las pacientes incluidas en este trabajo consiguió un embarazo triple en el tercer ciclo de estimulación, habiendo iniciado los dos previos con el esquema dos sin lograrse un desarrollo adecuado. El ciclo en el que ocurrió este embarazo fue iniciado con 225 UI de FSH-rec, que no se ajusta a los dos esquemas analizados en este proyecto por lo que no fue incluido en el análisis final y, de alguna manera, apoya el uso de esquemas de baja dosis ya sea en incremento o disminución graduales.

En la práctica casi todos los ciclos inducidos con gonadotropinas producen en mayor o menor grado hiperestimulación ovárica, el objetivo al utilizar estos esquemas es no tener SHEO moderada o severa ya que la forma leve de este evento no tiene secuelas ni pone en riesgo la función o la vida de la paciente. Aunque el porcentaje de SHEO en nuestra serie, y hasta el momento, es del 26% no se presentó ningún caso con SHEO severa en ninguno de los dos esquemas comparados, lo cual concuerda con otras series que utilizan esquemas similares a los utilizados por nosotros (53). Las dos pacientes con SHEO moderada no requirieron hospitalización aunque se llevó un control casi diario de ellas. Por otro lado no encontramos, hasta el momento, diferencia significativa en las tasas de SHEO leve y moderado al comparar los dos esquemas.

Vale la pena comentar que el simple hecho de monitorizar en forma estricta el desarrollo folicular en estas pacientes y de aplicar también en forma estricta los criterios de cancelación, sobre todo cuando se detecta riesgo de desarrollar SHEO es capaz de disminuir las complicaciones de la inducción de ovulación, al margen del esquema, dosis, o medicamento utilizados.



**Conclusión:**

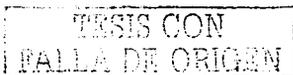
Hasta el corte de este trabajo, los esquemas de inducción de ovulación con FSH-rec que utilizan incrementos o decrementos graduales iniciando con dosis no mayores de 150 UI, no muestran disminución de las tasas de ovulación o embarazo único globales o por ciclo.

El embarazo múltiple de alto orden fetal y el síndrome de hiperestimulación ovárica severa se ven notablemente disminuidos utilizando estos esquemas y tampoco hubieron diferencias significativas entre los mismos.

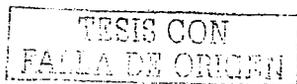
Será necesario incrementar el número de ciclos de esta serie para que el análisis clínico tenga confiabilidad. Por el momento la significancia clínica nos permite seguir utilizando cualquiera de estos dos esquemas con beneficios para la pacientes con disfunción hipotálamo-hipofisaria.

## Referencias

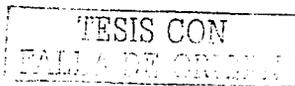
1. Pague H. Estimation of the prevalence and incidence of infertility in a population: A pilot study. *Fertil Steril*. 1989; 51: 571-577.
2. Yee B. Ovulation Induction. *Infert Reprod Med Clin NA*. 1990; 1:1-218.
3. Lunenfeld B. Insler V. Anovulatory infertility: its a classification re-evaluated. Current understanding of policistic ovarian disease. *Res Clin Forums*. 1989; 11:11-18.
4. Adashi EY. Clomiphene citrate; mechanism(s) and site(s) of action, a hypothesis revisited. *Fertil Steril*. 1984;42:331-334.
5. Macgregor AH, Jonson JE, Bubde CA. Further clinical experience with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 1968; 19: 616-22.
6. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol*. 1978;51:265-9.
7. Macklon NS, Imani B, Fauser BCJM. Optimizing protocols for ovulation induction. En *Female infertility Therapy*. Shoham Z, Howles CM, Jacobs H editores. Editorial Martín Dunitz 1999; parte III -7:75-77.
8. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Human Reprod Update*. 1996;2:483-506.
9. Fiddes JC, Goodman HM. Isolation, cloning and sequences analysis of the cDNA for the alpha-subunit of human chorionic gonadotropin. *Nature*. 1979;81:351-354.
10. Pérez Peña. Inducción de la ovulación. *Infertilidad, esterilidad y endocrinología de la reproducción*. México: JHIG Editores. 1995. pp. 367-413.



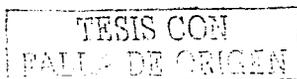
11. Lunenfeld B. Lunenfeld E. Ovulation induction with Human Menopausal Gonadotropin. Hormonal Treatment of infertility of women. 1994:507-511.
12. Evans J. Townsend L. The induction of Ovulation. Am J Obstet Gynecol. 1976;1:321-327.
13. Gemzell C. Diezflausy E. Tillinger K. Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone. J Clin Endocrinol Metab. 1958; 18: 1333-1338.
14. Machelie M. Seibel. Ovulation induction with Follicle Stimulating Hormone. Hormonal Treatment of Infertility of women. 1994: 525-536.
15. Cochius JI. Marck K. Burns RJ. Creuzfeld- Jacob disease in a recipient human pituitary derived gonadotropin. Aust NZ J Med. 1990;20:592-597.
16. Mc Faul P. Traub A. Thompson W. Treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome with pure follicle stimulating hormone or human menopausal gonadotropin. Fertil Steril. 1990; 53:792-797.
17. Dumble LD. Klein RD. Creuzfeld-Jacob disease legacy for Australian women treated with human pituitary gonadotropins. Lancet. 1992;340:848-850.
18. Olive D. The role of gonadotropins in ovulation. Am J Obstet Gynecol. 1995: 172:759-765.
19. Lunenfeld B. Treatment of anovulation by human gonadotropins. Int J Obstet Gynecol. 1963;1:153-158.
20. Jewelewicks R. Warren M. Dyrenfurth I. Vandewiele RL. Physiological studies with purified human pituitary FSH. J Clin Endocrinol Metab. 1971; 32: 688-694.
21. Thompson C. Hansen L. Pergonal (menotropins): A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. Fertil Steril. 1970;21: 844-853.



22. Raj S, Berger M, Grimes E, Taymor M. The use of gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1977; 28: 1280-1284.
23. Venturoli S, Paradasi R, Fabbri R, Magrini O, Porcu E, Flamigni C. Comparison between human urinary follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin treatment in polycystic ovary. *Obstet Gynecol.* 1984;63:6-11.
24. Jones GS, Acosta AA, Garcia JE, et al. The effect of follicle-stimulating hormone without additional luteinizing hormone on follicular stimulation and oocyte development in normal ovulatory women. *Fertil Steril.* 1985;43:696-701.
25. Remorgida V, Venturini PL, Anserini P, Salerno E, deCecco L. Use of combined exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone in patients with polycystic ovary disease. *Fertil Steril.* 1991;55:61-66.
26. Don P, Puzzuoli D, Dalessio I, et al. Purification and separation of FSH and LH from human postmenopausal gonadotropin. II. Preparation of biological apparently pure FSH by selective binding of the LH with anti-HGC serum and subsequent chromatography. *Acta Endocrinol.* 1966;52: 169-173.
27. Harlin J, Khan SA, Diczfalusy E. Molecular composition of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in commercial gonadotropin preparations. *Fertil Steril.* 1986;46:1055-1062.
28. Grillo M, Buck S, Freys I, Mettler L. Results of the use of a pure urinary FSH stimulation regime in patients unsuccessfully treated with hMG in an in vitro fertilization program. *Gynecol Obstet Invest.* 1989;28:269-73.
29. Flamigni C, Venturoli S, Paradasi R, et al. Use of human urinary follicle-stimulating hormone in infertile women with polycystic ovaries. *J Reprod Med.* 1985;30:184.



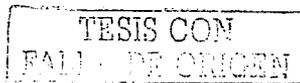
30. Garcea N, Campo S, Panetta V, et al. Induction of ovulation with purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:635-639.
31. Seibel MM, McArdle C, Smith D, Taymor ML. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome with urinary follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril.* 1985;43:317-320.
32. Claman P, Seibel MM, McArdle C, Berger MJ, Taymor MI. Comparison of intermediate-dose purified urinary follicle stimulating hormone with or without hCG for ovulation induction in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 1986;46:518-523.
33. Hernández ER. The clinical benefits of recombinant gonadotropins. *Human Reprod.* 2000; 15:71-81.
34. Zambrano E, Olivares A, Méndez JP, et al. Dynamics of basal and gonadotropins releasing hormone-releasable serum follicle-stimulating hormone charge isoform distribution throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80: 1647-1650.
35. Wide L. Male and female forms of human follicle-stimulating hormone in serum. *Fertil Steril.* 1982; 55:682-684.
36. Pérez M, Gromoll J, Behre H, et al. Ovarian Response to Follicle-stimulating hormone stimulation depends on the FSH receptor Genotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85 :3365-3369.
37. Cerpa-Poljak A, Bishop LA, Hort JI, et al. Isoelectric charge of recombinant human follicle-stimulating hormone isoforms determines receptor affinity and in vitro bioactivity. *Endocrinology.* 1993; 132:351-356.



38. Chappel SC. Heterogeneity of follicle stimulating hormone control and physiological function. *Hum Reprod Update*. 1995;1:479-487.
39. Zariñán T, Olivares A, Söderlund D, et al. Changes in the biological : immunological ratio of basal and GnRH-releasable FSH during the follicular, pre-ovulatory and luteal phases of the human menstrual cycle. *Human Reprod*. 2001; 16:1611-1618.
40. Shoham Z, Howles C, Jacobs H. Basic knowledge about recombinant gonadotropic hormone production. *Female infertility therapy*. United Kingdom: Serono Symposia. 1999: 95-102.
41. Rabón A, Lavery S, Aurell R, et al. Clinical experience with recombinant follicle-stimulating hormone and urinary FSH: a retrospective case controlled análisis. *Fertil Steril*. 2001;75:920-925.
42. Leal del Rosal J, Leal del Rosal JA, Escárcega A. Reachments and limitations of assisted reproduction. En *Medicina Reproductiva en México: JHG Editores*. 1999 pp 307-313.
43. Fiddes JC, Goodman HM. Isolation, cloning and sequence análisis of the cDNA for the alpha subunit of human chorionic gonadotropin. *Nature* .1979;281:351-356.
44. Jameson JL, Becker CB, Lindel CM, et al. Human follicle stimulating hormone beta subunit gene encodes múltiple messenger ribonucleic acids. *Mol Endocrinol*. 1988. 2:806-815.
45. Donderwinkel P, Schoot D, Coelingh, et al. Pregnancy after induction of ovulation with recombinant human FSH in polycystic ovary síndrome. *Lancet*. 1992; 340:983-986.



46. Devroey P, Van Sterteghem A, Mannaerts B, Coeling B. Successful in vitro fertilization and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH. 1992. Lancet: 339:1170-171.
47. Germond M, Dessesole S, Senn A, et al. Successful in-vitro fertilization and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH. Lancet. 1992: 339-1170-71.
48. Honnes P, Giroud D, Howles C, Louymaye E. Recombinant human follicle-stimulating hormone treatment leads to normal follicular growth, estradiol secretion, and pregnancy in a World Health organization group II anovulatory woman. Fertil Steril. 1993;60:724-726.
49. Harlin J, Csemiczky G, Wramsby H, Fried G. Recombinant follicle stimulating hormone in in-vitro fertilization treatment-clinical experience with follitropin alpha and follitropin beta. Human Reprod. 2000;15:239-244.
50. Placido G, Alviggi C, Strim M, Varricchio M, Molis M. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. Humana Reprod. 2000;15:17-20.
51. Hard K, Mekking A, Damm J, Kamerling J, de Boer W, et al. Isolation and structure determination of the intact sialylated N-linked carbohydrate chains of recombinant human follitropin expressed in Chinese hamster ovary cells. Eur J Biochem. 1990;193:263-271.
52. Hughes Jn. The use of recombinant human FSH in ovulation induction. En female Infertility Therapy. Shoham z. Howles CM, Jacobs H editores. Editorial Martin Dunitz. 1999:parte IV:115-116.



53. Gleicher N, Oleske D, Tur-Kaspa I, Vidali A, Karande V. Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N Eng J Med* 2000;343:2-7.
54. White D, Polson D, Kiddy D, et al. Induction of ovulation with low dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome : An analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3821-4.
55. Shoham Z, Patel A, Jacobs H. Polycystic ovary syndrome: safety and effectiveness of a stepwise and low-dose administration is safer and more effective. *Fertil Steril.* 1989;52:553-9.
56. Derom C, Derom R, Vlietnick R, Maes H, Van den Berghe H. Iatrogenic multiple pregnancies in East Flanders, Belgium. *Fertil Steril.* 1993;60:493-6.
57. Fauser BCJM, Van Exuden AM. Manipulation of human ovarian function : Physiological concepts and consequences. *Endocrine Rev* 1997; 18:71-106.
58. US Department of Health and Human Services. Trends in twin and triplet births: 1980-97. Washington, DC: Centres for Disease Control and Prevention. 1999.
59. Levene MI, Wild J, Steer P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. *The British Association of Perinatal Medicine. Br J Obstet Gynaecol.* 1992; 99:607-13.



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

**Proyecto:** Estudio comparativo de dos esquemas para inducir ovulación con hormona folículo estimulante recombinante ( FSH-rec ) en mujeres con disfunción hipotálamo hipofisaria y resistencia a citrato de clomifeno.

**Propósito del estudio:** Se me ha pedido que participe en una investigación que se está realizando en mujeres con anovulación crónica (ausencia de ovulación) sin respuesta al citrato de clomifeno. El estudio consiste en la administración intramuscular o subcutánea del medicamento Hormona Folículo Estimulante recombinante (FSH-rec) cada 24 hs entre 14 y 20 días por ciclo dependiendo del esquema al que los investigadores me asignen con el objeto de producir la ovulación.

**Procedimiento del estudio:** Si decido participar , yo comprendo que, durante el ciclo de tratamiento, tendré que acudir para toma de muestra de sangre y realización de ultrasonido transvaginal hasta 7 veces y que esto puede ocurrir hasta por cuatro ciclos consecutivos o no, dependiendo de mi respuesta al medicamento.

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

Las punciones venosas pueden causar incomodidad local y posiblemente moretones. La FSH-rec es un medicamento potente para inducir ovulación por lo que, dependiendo de la dosis, la forma de administración y mi respuesta al medicamento pudiera tener un embarazo múltiple o desarrollar el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica a pesar de que el medicamento en cualquiera de los dos esquemas que me aplique, se consideran entre los más seguros para evitar las complicaciones mencionadas. Estoy consciente de que, en una frecuencia baja, el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica es capaz de manifestarse en una forma severa por lo que deberé mantenerme en comunicación constante con mi investigador tratante.

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

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

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

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

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

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

**Preguntas:** Yo comprendo que puedo ponerme en contacto con el Dr. Hinojosa Cruz Juan Carlos al teléfono 57 24 59 00 ext. 3306 o con algún otro investigador asociado del Servicio de Biología de la Reproducción si tengo alguna pregunta relacionada con la participación en esta investigación. También puedo ponerme en contacto con el comité de investigación y ética del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico Nacional "La Raza" si tuviera alguna pregunta sobre mis derechos como participante de esta investigación.

He discutido con el Dr. Hinojosa y/o los investigadores asociados y me han explicado el estudio a mi entera satisfacción.

Firma: \_\_\_\_\_

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

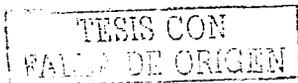
Nombre con letra de molde: \_\_\_\_\_

Investigador que obtiene el consentimiento: \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_

El comité de Investigación y ética del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico "La Raza" ha aprobado el reclutamiento de pacientes para este estudio.



**ESTIMULACION**

No.	Fecha	Dosis Gonad. F.	Tamaño Follicular (mm)	No. Total de Folic.	Endometrio (mm)
1					
2					
3		75 UI			
4		75 UI			
5		75 UI			
6		75 UI			
7		75 UI			
8		75 UI			
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					
32					
33					
34					
35					
36					
37					
38					
39					
40					

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN