



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “La Raza”

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Título:

**“ UTILIDAD DE LA CUANTIFICACIÓN DE PROGESTERONA
EN SALIVA, EN PACIENTES INFÉRTILES CON DISFUNCIÓN
HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA SOMETIDAS A INDUCCIÓN
FARMACOLÓGICA DE LA OVULACIÓN.**

ESTUDIO PILOTO.

Presenta: **DRA.CLAUDIA EVANGELISTA NAVA**

ASESORES:

TUTOR

DR. VÍCTOR SAÚL VITAL REYES.

COLABORADORES

DRA. OLIVIA MARIN ROMERO.

DR. EDUARDO PEREZ FIGUEROA.

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ



México D.F. junio de 2009
No. de Registro: R-2009-3504-3



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS POR HABERME DADO LA OPORTUNIDAD DE VIVIR

Determinación de progesterona salival, en pacientes con anovulación crónica e inducción farmacológica de la ovulación.

La determinación de progesterona sérica en fase lútea media, es un método indirecto para evaluar o monitorizar la ovulación. Alternativamente, se ha utilizado la saliva para determinar las concentraciones de algunas hormonas esteroides; lo que trae consigo, recolección de muestras en forma rápida y sencilla, y una mayor aceptación del paciente al ser un método no invasivo.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la cuantificación de progesterona salival en pacientes con anovulación crónica e inducción farmacológica de la ovulación.

Material y Métodos: Se realizó un estudio clínico transversal, en una muestra piloto de 10 pacientes infértiles con anovulación crónica a quienes se les estableció el diagnóstico de disfunción hipotálamo hipofisaria (Grupo II de la OMS), y se indujo la ovulación con citrato de clomifeno. Se determinaron las concentraciones de progesterona sérica y en saliva en fase lútea media del ciclo menstrual. Para el análisis inferencial se utilizó Correlación de Spearman.

Resultados: El promedio global de edad fue de 31 ± 4.8 años. El 70% de las pacientes presentó infertilidad primaria multifactorial. Todas las pacientes recibieron CC a dosis progresivas. Las concentraciones séricas de progesterona fueron de 12.05 ± 16.12 ng/ml y en saliva de 0.07 ± 0.048 ng/ml.

La correlación de Spearman fue de 0.404, ($p = 0.123$).

Conclusiones: Nuestros resultados señalan que las concentraciones salivales de progesterona no se correlacionan con las concentraciones séricas: Sin embargo es necesario incrementar el tamaño de muestra, con el fin de demostrar la utilidad de la determinación de progesterona en saliva en la monitorización de la ovulación en pacientes infértiles.

INDICE

1.- Marco Teórico.....	1
2.- Justificación.....	11
3.- Pregunta de Investigación.....	12
4.- Hipótesis.....	13
5.- Objetivos	
• Objetivo General.....	13
• Objetivos Específicos.....	13
6.- Material y Métodos	14
• Diseño del Estudio	14
• Características del Lugar de Estudio.....	14
• Criterios de Inclusión.....	14
• Criterios de Exclusión.....	14
• Criterios de Eliminación.....	14
• Tamaño de la Muestra.....	15
• Grupo de Estudio	15
• Definición de las Variables.....	15
• Descripción del Estudio	17
• Análisis Estadístico.....	18
7.- Factibilidad y Aspectos Éticos.....	18
8.- Recursos Humanos, Físicos y Financieros.....	19
9.- Resultados	20
10.- Discusión.....	22
11.- Conclusiones.....	23
12.- Referencias.....	24
13.- Gráficas.....	26
14.- Anexos.....	28

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es la incapacidad de concebir después de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes sin método anticonceptivo y con deseo de embarazo.¹

En los últimos años se ha incrementado el interés y la preocupación por el aumento en la infertilidad, la prevalencia actualmente es de 15 a 20 %.²

La distribución aproximada de cada uno de los factores causales es: masculino, 25-30%; ovárico, 20-30%; tubario, 15-20%; cervical, 5-10%; de causa desconocida, 5-10%. En más del 30% de casos la infertilidad es multifactorial.³

ANOVULACION

Anovulación se define como la falta de expulsión del óvulo del folículo ovárico, ya sea por falta parcial o total de crecimiento y maduración del folículo (deficiencia de gonadotropinas hipofisarias), por ausencia de folículos (falla ovárica) o por falta del estímulo final que termina la maduración e induce la ruptura folicular (pico de LH) y conversión en un cuerpo lúteo.²

Para que la ovulación suceda se requiere de una serie de eventos coordinados entre el hipotálamo, la hipófisis y el micro ambiente ovárico; cualquier alteración en alguno de estos niveles puede conducir a la anovulación.²

Durante la fase folicular suceden una serie de eventos que aseguran que un determinado número de folículos estén listos para la ovulación. Para que este proceso ocurra se necesita de hormonas y factores autócrinos y parácrinos que llevan al folículo destinado a ovular a través de un período que inicia con el folículo primordial, folículo preantral, folículo antral y folículo preovulatorio.³

En el folículo preantral y antral se encuentran receptores de LH en las células de la teca y receptores de FSH en las células de la granulosa. En respuesta a la LH, las células de la teca son estimuladas para producir andrógenos que pueden entonces ser convertidos en estrógenos en las células de la granulosa mediante la aromatización inducida por FSH.^{3,5}

El aumento constante de estrógenos ejerce un efecto de retroalimentación positiva a nivel hipofisario, induciendo la aparición del pico de LH, necesario para la ruptura folicular, la expulsión del óvulo y la formación del cuerpo lúteo.⁴

En conclusión, la ovulación es el final de un mecanismo complejo, regulado por un sistema hormonal que transmite señales entre el sistema nervioso y el ovario y por

otro lado por factores autocrinos y paracrinos que ayudan a coordinar las actividades secuenciales dentro del folículo destinado a ovular. La alteración del ciclo puede ser debida a algún trastorno en el papel que desempeña alguna de estas sustancias o a una inhabilidad de responder a las señales adecuadas. ^{3,5}

La mayoría de las pacientes con anovulación crónica (80%), entran dentro del Grupo II de la OMS y el resto de las pacientes anovuladoras son clasificadas dentro del Grupo I. ⁵

GRUPO II DISFUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA

Engloba a mujeres con una serie de trastornos del ciclo menstrual, opsomenorrea y ciclos anovulatorios. ⁴

En este grupo se encuentra el Síndrome de Ovarios Poliquísticos, el cual se define como un desorden heterogéneo, de etiología incierta con manifestaciones clínicas, endócrinas y metabólicas. Entre las manifestaciones clínicas se incluyen alteraciones menstruales, hirsutismo, acné e infertilidad de tipo anovulatorio. ⁵

A nivel endocrino hay hiperandrogenismo (aumento de androstenediona, testosterona y dehidroepiandrosterona), niveles elevados de LH en plasma, producción normal o disminuida de FSH, la relación LH/FSH mayor de 3:1 está presente en 20-40% de las pacientes. ⁶

En el aspecto metabólico se incluye resistencia a la insulina, obesidad, alteraciones lipídicas y aumento del riesgo de diabetes tipo 2. ⁵

Por ultrasonido la imagen característica del ovario poliquístico es la presencia de más de doce quistes menores de 10 mm en la periferia de uno o ambos ovarios, y aumento del volumen ovárico mayor de 10 mm. ⁷

INDUCCIÓN FARMACOLÓGICA DE LA OVULACION.

CITRATO DE CLOMIFENO (CC)

El CC es un derivado trifeniletilénico que comparte propiedades farmacológicas con el tamoxifeno y el dietilestilbestrol. El CC tiene una vida media de 5 días, se metaboliza en el hígado y se excreta en heces hasta 6 semanas después de interrumpir el tratamiento.³

Mecanismo de acción.

Se fija a los receptores hipotalámicos para estrógenos, lo que determina un estado hipoestrogénico en el hipotálamo que conduce a un aumento de la frecuencia de los pulsos de GnRH, con un incremento resultante de los pulsos de FSH y LH.³

La principal indicación es en pacientes anovulatorias por disfunción hipotalámico hipofisaria, grupo II de la OMS.⁵

La dosis aprobada por la FDA (por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) son de 50 a 100 mg/día durante 5 días por ciclo.³

Después de una menstruación espontánea o de la inducción de una menstruación por interrupción de la progesterona, se inicia el tratamiento con clomifeno los días 3,4 o 5 del ciclo con una dosis de 50 mg durante 5 días como máximo. La ovulación debe evaluarse en todos los ciclos. En la mayoría de los casos la ovulación se produce alrededor de 5 a 12 días después de la última dosis de clomifeno.⁷

Si bien la FDA recomendó una dosis máxima de clomifeno de 100 mg/ día, se pueden administrar dosis de hasta 250 mg/ día.⁵

En pacientes cuya única causa de infertilidad es la anovulación, la tasa de embarazo a seis meses es de 60-75%.⁶ Después de 3 a 6 meses de tratamiento con clomifeno, las tasas de embarazo disminuyen.⁷

Efectos secundarios

Los efectos colaterales más frecuentes con CC son síntomas vasomotores (20%), hipersensibilidad abdominal a la palpación (5%), náuseas (3%), cefalea (1%) y raros casos de visión borrosa y escotomas.^{6,8}

El tratamiento con CC se asocia con disfunción de la fase lútea, alteraciones del moco cervical y de la maduración endometrial. ⁶

CC Y GLUCOCORTICOIDES

Las pacientes con hirsutismo e hiperandrogenemia, con frecuencia son resistentes al CC. ⁶ En este grupo de pacientes, el tratamiento con CC y glucocorticoides aumenta el índice de embarazos, ya que disminuye la producción adrenal y con ello los niveles de andrógenos a nivel ovárico. ⁵

Se recomienda iniciar el día 3,4 o 5 del ciclo menstrual con dosis de CC de 50-100 mg/día, y 0.5 mg de dexametasona por día, durante 5 días. Si no se logra la ovulación con éste esquema, se incrementan las dosis de CC hasta llegar a 150 mg/día. ⁶

La combinación de citrato de clomifeno y glucocorticoides logra tasas de embarazos de 61%. ⁷

CC y GONADOTROFINAS

En las mujeres que no ovulan con dosis estándar de CC, se agregan gonadotropinas para inducir la ovulación; el principal beneficio de esta asociación es la reducción de hasta un 50% de la cantidad de gonadotropinas necesarias para inducir la ovulación por ciclo. ³

Se administran 100 a 200 mg/día de CC durante 5 días, seguido de 75-150 UI de menotropinas urinarias 4-6 días y de acuerdo con la respuesta, se administran HCG en dosis de 10 000 UI cuando se logra el desarrollo folicular esperado, con éste régimen se logran tasas de embarazo de 28 -49%. ⁴

GONADOTROFINAS

Las gonadotropinas son glucoproteínas con un peso molecular de 30 000 Daltons, el 20% de su molécula son carbohidratos. La vida media de FSH es de 6- 8 hrs. y la de LH de 1- 4 hrs. ⁵

Están constituidas de 2 subunidades hidrofóbicas (alfa y beta) vinculadas de forma no covalente. ⁶

El metabolismo es 95% hepático y se excreta en orina en un 5%. ³

Mecanismo de acción. La FSH, participa en el reclutamiento, selección, maduración, ruptura folicular y transformación del folículo roto en cuerpo lúteo. La FSH activa aromatasas de las células de la granulosa mientras que la LH estimula la producción de andrógenos por las células tecales. ⁵

Las principales indicaciones para inducir la ovulación con gonadotrofinas son pacientes del grupo II de la OMS, pacientes del grupo I de la OMS, producción de moco anormal durante el tratamiento con CC, Síndrome de ovarios poliquísticos resistentes a citrato de clomifeno, luteinización prematura y pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida.³

Ciclos de tratamiento:

En pacientes del grupo II de la OMS, se da un régimen de pauta ascendente a dosis bajas. Se administra FSH inicialmente a dosis de 50- 75 UI y se incrementa gradualmente en pequeñas cantidades (37.5 a 50 UI/día) y se vigila con ultrasonido para observar el folículo dominante, el primer incremento en la dosis diaria se efectúa después de 14 días de tratamiento y luego cada semana. Otra modalidad de tratamiento es el protocolo de pauta descendente en el que se aplican dosis iniciales de 100-150 UI y decrementos de 37.5 UI cada tres días de acuerdo a la evaluación sonográfica.⁴

En mujeres anovulatorias tratadas con FSH, el índice de ovulación por ciclo es mayor de 80% y el índice de embarazo por ciclo oscila entre el 10 y 40%.¹

La mayor tasa de embarazo por ciclo lograda con la administración de gonadotrofinas probablemente se deba al desarrollo multifolicular y la ovulación múltiple asociados con éste tratamiento.¹

Efectos Secundarios

El desarrollo folicular múltiple es la complicación más frecuente, se ha descrito en un 15% en pacientes con enfermedad de ovarios poliquísticos.⁵

La incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica es de 6-30%.⁶

MÉTODOS PARA EVALUAR LA OVULACIÓN

Curva de temperatura corporal basal.

Este método se basa en medir la temperatura basal matutina durante todos los días antes de levantarse, la temperatura es inferior a 36.6 °C antes de la ovulación y superior a 36.6 °C después de la ovulación. Estas modificaciones se deben a que la producción ovárica de progesterona en la segunda fase del ciclo tiene efectos en el centro termorregulador hipotalámico.⁹

El uso de la temperatura corporal basal actualmente no se considera un método confiable para determinar ovulación porque hay pacientes que muestran curvas de temperatura monofásicas aún cuando han ovulado. ⁹

Seguimiento folicular ultrasonográfico y determinación de LH serica.

La monitorización ultrasonografica del crecimiento folicular ovárico y la determinación de los niveles de LH, son indicadores indirectos de la ovulación. Durante la menstruación los folículos ováricos miden aproximadamente 4 mm de diámetro. Antes de la ovulación el folículo dominante alcanza un diámetro de > 18 mm. La visualización del folículo dominante es un dato de presunción de ovulación. De la misma manera, la detección del pico preovulatorio de la secreción de LH también es un dato de gran confiabilidad de ruptura folicular. La ovulación, por lo general ocurre de 34 a 36 horas después del aumento brusco de la secreción de LH. ³

Citología vaginal.

Se realiza citología vaginal seriada cada 3 días, la presencia de células cario-picnóticas son indicativas de la fase folicular; la transformación de estas a células plegadas y azurófilas sugiere que se ha formado el cuerpo amarillo. La ovulación se distingue por la repentina aparición de abundante moco en los frotis. ³

Biopsia de endometrio.

El fechado endometrial es otro método indirecto de utilidad para diagnosticar la ovulación y estimar la suficiencia de la secreción lútea de progesterona y la respuesta endometrial a la progesterona. ²

Dado que es un método invasivo generalmente es de mayor utilidad en el diagnostico de fase lútea deficiente y otros defectos de la receptividad del endometrio. ¹

Aunque existen diversos métodos para determinar ovulación, actualmente no se utilizan, algunos debido a la baja confiabilidad de sus resultados y otros por tratarse de métodos invasivos y que requieren de varias muestras para concluir un resultado. Hoy en día la forma más usual de corroborar la ovulación es mediante la cuantificación de progesterona en fase lútea media. ⁴

Determinación de progesterona sérica en fase lútea media.

La progesterona es una hormona esteroide, que en la mujer su principal papel está asociado al ciclo menstrual y al embarazo.³

Las hormonas esteroides se sintetizan a partir del colesterol. El paso regulador en el proceso de biosíntesis de las hormonas esteroides es la conversión del colesterol, que contiene 27 átomos de carbono, en pregnenolona, que contiene 21 átomos de carbono.⁹ La conversión del colesterol en pregnenolona implica dos hidroxilaciones y clivaje de las cadenas laterales del colesterol mediado por el citocromo P 450. Esta reacción es el paso limitante en el proceso biosintético y está controlado por la LH.¹⁰ La pregnenolona formada por esta reacción puede convertirse en progesterona o en 17 alfa hidroxipregnenolona. La conversión a progesterona requiere la acción de la 3B- hidroxisteroide deshidrogenasa y la delta 5-4 cetoesteroide isomerasa, que cambia el doble enlace de la posición delta 5 a delta 4.^{11,15}

La progesterona se produce en las glándulas suprarrenales (pregnenolona y sulfato de pregnenolona), las gónadas (específicamente después de la ovulación en el cuerpo lúteo) y en la placenta.⁹

La tasa de producción de progesterona es una combinación de su secreción a partir de las glándulas adrenales y del ovario. La tasa de producción de progesterona en la fase preovulatoria es menor a 1 mg /día. Durante la fase lútea, la producción se incrementa a 20-30 mg/día.³ La progesterona tiene una vida media de 5 minutos,⁹ la cuál se convierte a pregnandiol en el hígado y se conjuga con ácido glucurónico y finalmente es excretada en orina en 10% y el 90% se transforma en metabolitos inactivos.¹⁰

Cuando se liberan hacia la circulación, las hormonas esteroides se fijan a proteínas plasmáticas. La progesterona se une a la globulina fijadora de corticosteroides y de modo débil a la albúmina.¹⁹

Las concentraciones de progesterona alcanzan niveles significativos algunos días posteriores a la ovulación; por lo que su determinación ha significado un parámetro de gran utilidad clínica en el diagnóstico de ovulación.¹⁸

La secreción de progesterona durante la fase lútea es pulsátil, debido al carácter tónico de liberación de la LH. Desde una perspectiva conceptual, la naturaleza pulsátil de la secreción de progesterona reduce la confiabilidad de una sola determinación como indicador de ovulación, sin embargo en la mayoría de las situaciones clínicas se considera que una única determinación de nivel de progesterona en la fase media lútea es un indicador útil de ovulación.¹³

Las determinaciones de progesterona deben de realizarse a la mitad de la fase lútea (día 21 a 23 de un ciclo de 28-30 días) y aunque existe discrepancia entre diversos autores que valores > de 3 ng/ml son sugestivos de ovulación, la mayoría está de acuerdo en que se requieren valores superiores a 8 ng/ml de progesterona sérica; mientras que en ciclos estimulados los valores de progesterona deben ser superiores a 11-15 ng/ml. ¹⁶

Determinación de progesterona salival en fase lútea media.

En los últimos años, diversos estudios realizados en países desarrollados han demostrado la utilidad de la determinación de progesterona en saliva, como método alternativo a determinación sanguínea de progesterona. ²¹ En estos estudios se demuestra que existe correlación entre las concentraciones de progesterona plasmática y salival; obtenidas al mismo tiempo y en el mismo individuo, lo cual sugiere que la progesterona en saliva representa las concentraciones de progesterona en plasma. En estos estudios han concluido que la medición de la progesterona salival es una alternativa sencilla y práctica a las mediciones de progesterona sérica. ^{13,14, 16}

Sin embargo, recientemente se ha cuestionado la validez de una única medición de progesterona sérica para propósitos diagnósticos, debido a que la progesterona se secreta de forma pulsátil durante la fase lútea media. ²⁰

Filicori y colaboradores encontraron baja frecuencia y amplitud de secreción de pulsos de progesterona en el día 2 y una alta frecuencia y amplitud de la secreción de progesterona en el día 8 después de la mitad del ciclo, esta situación es clínicamente relevante, porque nos demuestra que una única medición de progesterona podría no ser influenciada significativamente por la pulsatibilidad y por este motivo refleja confiablemente la función del cuerpo lúteo. ²⁰

Bolaji midió la progesterona salival y sérica en 23 mujeres con ciclos menstruales normales, 10 embarazadas y 5 posmenopáusicas a través de radioinmunoensayo y corroboró que las mediciones de progesterona salival reflejan la concentración sérica por lo cual se puede utilizar como una alternativa. ¹⁶

Ishikawa y colaboradores estudiaron 121 mujeres en edad reproductiva, de 19 a 36 años, a quienes dividió en tres grupos: el grupo de función lútea normal, el grupo de insuficiencia de fase lútea y el grupo no clasificado en ninguna de las anteriores. Observaron que los valores de progesterona a través de la fase lútea del grupo 1, se

incrementaban desde el día 1 al día 4, permaneciendo constantes desde el día 5 al 9, con una media de 318 ± 170 pg / ml en el día 5 y de 287 ± 169 pmol/l en el día 9.¹⁹ En el grupo 2 encontraron valores significativamente más bajos comparados con aquéllos del grupo 1 entre los días 3 al 10. El valor de corte de 189 pmol/l en la fase media lútea es comparable con 31.5 nmol/l de concentración de progesterona sérica porque el porcentaje de progesterona salival a progesterona sérica fue marcadamente constante (0.006) entre los días 4 y 10.¹⁹ En este estudio también concluyeron que a pesar de que hay variaciones en los niveles de progesterona salival entre los diferentes laboratorios debido a los diversos métodos de evaluación y a diferencias potenciales en las poblaciones, la mayoría de los estudios han mostrado que el pico de progesterona salival varía entre 300 y 600 pmol/l en la fase lútea de un ciclo menstrual normal.¹⁹

La insuficiencia del cuerpo lúteo se asocia a infertilidad en el 3-10% de los casos, en estas pacientes la biopsia seriada de endometrio es uno de los auxiliares de diagnóstico; sin embargo la invasividad de este método limita su aplicabilidad. Otra, de las alternativas de diagnóstico en estas pacientes es la toma de muestras seriadas de sangre periférica para determinación de progesterona; también limitada por la frecuencia de las venopunciones que generan dolor y disconfort en las pacientes; por lo cual el poder realizar mediciones seriadas de progesterona salival a través de todo el ciclo menstrual podría revelar anormalidades en la fase folicular y con ello poder efectuar un diagnóstico de una forma no invasiva. Hasta ahora, la mayoría de las deficiencias de fase lútea podrían no haber sido diagnosticadas porque no hay medios prácticos disponibles para monitorizar la secreción de progesterona a través del ciclo.¹⁶

Ghandara encontró que las muestras salivales diarias colectadas por los sujetos proporcionan un método no invasivo para coleccionar las muestras y por ello es factible determinar un perfil completo del ciclo menstrual.¹⁴

La toma de sangre venosa periférica para las determinaciones hormonales frecuentes, resultan ser altamente invasivas, inconvenientes y que requieren de personal calificado para la toma de muestras. En cambio la saliva proporciona un espécimen biológico de alta utilidad para el monitoreo de los niveles de diferentes esteroides ováricos a través del ciclo menstrual. La saliva puede ser colectada en casa diariamente y guardarse en el refrigerador antes de llevarse al laboratorio para su análisis; en donde la saliva puede congelarse, hasta por un periodo de tiempo de 6 meses, sin afectarse los resultados.¹⁴

La utilización de la saliva como espécimen tiene como ventajas importantes, el evitar el estrés de la venopunción para el paciente y que su resultado refleja la forma libre de la hormona circulante, la cual es la fracción biológicamente activa.

Yu-cai Lu, y colaboradores, e Ishikawa y colaboradores encontraron que la recolección de la muestra de saliva es sencilla, lo cual permite obtener mayor número de muestras para el protocolo diagnóstico, con mínimas molestias para el paciente.

18,20

Las hormonas esteroideas pasan de sangre a la saliva en su forma libre, mediante un proceso de difusión pasiva, de una manera continua e independiente de la velocidad del flujo salival.²¹

Debido a la solubilidad de los lípidos, los esteroides que no están unidos fuertemente a las globulinas fijadoras de hormonas sexuales, por lo que difunden a través de la bicapa lipídica de la membrana celular de sus órganos blanco, y se unen a sus receptores intracelulares.¹⁸

De esta manera, los esteroides salivales reflejan la concentración de los esteroides séricos no unidos a proteínas, por lo cual se piensa que las concentraciones salivares son una mejor medida de la exposición de órganos blanco a los esteroides

.¹⁸

Lu y colaboradores publicaron que los niveles de progesterona séricos y salivales son similares. Las cifras salivales oscilan entre 0.82% y 2.1% de las concentraciones séricas totales.¹⁸ En este estudio se hace referencia a una publicación que anteriormente había encontrado una correlación de 0.75 a 0.93.¹⁸

Desde este contexto, las evidencias señalan que la medición de la progesterona salival es una alternativa práctica a las determinaciones séricas y además es una técnica fácil no invasiva. Y que la correlación entre las concentraciones plasmáticas salivales es aceptable. Además, las concentraciones salivales de progesterona reflejan los niveles de la forma libre de progesterona. De esta manera, la progesterona salival proporciona adicionalmente una forma práctica de realizar determinaciones seriadas no invasivas para estudiar la función del cuerpo lúteo.^{16,17,19}

JUSTIFICACIÓN

Existen diversos métodos indirectos para determinar la ovulación, entre los cuales se encuentran la medición diaria de la temperatura corporal, biopsia de endometrio, la determinación del pico preovulatorio de LH o de la concentración de progesterona sérica en fase media lútea del ciclo. El estándar de oro para corroborar si hubo ovulación es la visualización de la ruptura ovular a través de ultrasonografía y/o el embarazo.

Desde un punto de vista clínico aplicativo y con beneficios importantes para el paciente, la evaluación indirecta de la ovulación a través de la cuantificación de progesterona salival en fase lútea media del ciclo es un método rápido, sencillo de realizar y confiable comparada con la medición de progesterona sérica, la cual se considera un método invasivo que somete a estrés al paciente durante la venopunción, amerita el traslado del paciente a un centro hospitalario para la toma de la muestra, y que necesita de personal calificado para la toma de las mismas, incluso en manos de personal entrenado, en ocasiones puede ser difícil la identificación de la vena para la extracción de la muestra haciendo necesario realizar varias punciones que pueden causar efectos colaterales como infección en el sitio de punción, flebitis y la formación de hematoma, por lo cual la hace inconveniente para la toma de muestras seriadas.

La cuantificación de hormonas en saliva, es un método alternativo de la monitorización diagnóstica y/o terapéutica. Se ha demostrado que la cuantificación de progesterona en saliva es una buena alternativa de diagnóstico indirecto de la ovulación ya que su resultado refleja la forma libre de la hormona circulante, la cual es la fracción biológicamente activa y que proporciona ventajas importantes como son el evitar el estrés que supone la venopunción, la recolección de saliva es sencilla, incluso la puede tomar la propia paciente en casa, lo que permite también obtener mayor número de muestras. Asimismo, se ha encontrado una alta correlación de las determinaciones de progesterona en plasma y saliva cuando las muestras se toman al mismo tiempo y en un mismo individuo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La cuantificación de progesterona en saliva es útil para diagnosticar de manera indirecta la ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria sometidas a inducción farmacológica de la ovulación?

HIPÓTESIS.

ALTERNA.

La cuantificación de progesterona salival es útil en la monitorización indirecta de la ovulación en pacientes en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria sometidas a inducción farmacológica de la ovulación.

NULA.

La cuantificación de progesterona salival no es útil en la monitorización indirecta de la ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria sometidas a inducción farmacológica de la ovulación.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la utilidad de la cuantificación de progesterona salival, en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria sometidas a inducción farmacológica de la ovulación.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Cuantificar las concentraciones de progesterona en saliva en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria sometidas a inducción farmacológica de la ovulación.
- Correlacionar las concentraciones de progesterona salival y de progesterona sérica en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria sometidas a inducción farmacológica de la ovulación.
- Conocer si las cuantificaciones de progesterona salival pueden utilizarse como un método alternativo a las cuantificaciones de progesterona sérica, como método indirecto para diagnosticar la ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria sometidas a inducción farmacológica de la ovulación.

MATERIAL Y METODOS

CARACTERISTICAS DEL LUGAR DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología y Obstetricia 3. Centro Médico Nacional "La Raza" Instituto Mexicano del Seguro Social. México. D.F.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio clínico, prospectivo, transversal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Mujeres de 18 a 38 años de edad.
- Diagnóstico de infertilidad.
- Diagnóstico de Disfunción Hipotálamo-Hipofisaria. Grupo II de la clasificación de la OMS
- Permeabilidad Tubaria. Al menos una tuba uterina, corroborada a través de histerosalpingografía y/o laparoscopia.
- Sometidas a inducción farmacológica de la ovulación.
- Si cuentan con otros factores de infertilidad, deben estar corregidos.
- Acepten voluntariamente participar en el estudio.
- Que cuenten con carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con endocrinopatías u otros factores asociados a infertilidad no corregidos.
- Pacientes que rechacen participar.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con información clínica incompleta.
- Pacientes con información paraclínica incompleta (determinaciones de progesterona sérica y/o progesterona salival).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se efectuó muestreo aleatorio por conveniencia y se incluyeron 10 pacientes como estudio piloto.

GRUPO DE ESTUDIO

La población de estudio estuvo comprendida por pacientes con diagnóstico de infertilidad y disfunción hipotálamo-hipofisaria que como parte del tratamiento pro fertilidad fueron sometidas a inducción farmacológica de la ovulación, llenaron los criterios de selección y aceptaron participar a través de una carta de consentimiento informado (anexo 1).

En todas las parejas como parte del protocolo básico de infertilidad se efectuaron: biometría hemática, glucosa, urea, creatinina, colesterol, pruebas de coagulación, plaquetas, examen general de orina.

Determinación sérica de FSH, LH, estradiol, prolactina, testosterona, una sola determinación de progesterona sérica y salival en el día 21 del ciclo menstrual, perfil tiroideo, histerosalpingografía, ultrasonido pélvico, citología cervicovaginal, exudado cervicovaginal, de acuerdo a la evaluación de su médico tratante a algunas pacientes se les realizó laparo-Histeroscopia y en el varón se efectuaron espermotobioscopias seriadas.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

1.- VARIABLE INDEPENDIENTE.

Esquema de Inducción Farmacológica de la Ovulación

2.- VARIABLE DEPENDIENTE.

Progesterona salival

Progesterona sérica.

3. - VARIABLES DE CONFUSIÓN.

Edad

Índice de masa corporal.

CARACTERIZACIÓN DE VARIABLES.

ESQUEMA DE INDUCTORES DE LA OVULACIÓN

Definición conceptual.- Consiste en la administración de medicamentos que estimulen la actividad ovárica a pacientes anovulatorias que desean embarazarse y cuya etiología sea falla o disfunción hipotalámica- hipofisiaria con ovarios normales.

Definición operacional.- Son los distintos esquemas de inductores de ovulación

Citrato de Clomifeno.

Clomifeno mas glucocorticoides

Clomifeno más gonadotropinas

Gonadotropinas

Tipo de Variable.- Cualitativa

Escala de medición.- Nominal

PROGESTERONA.

Definición conceptual.- La progesterona es un esteroide de 21 carbonos secretado por el cuerpo amarillo, la placenta y en pequeñas cantidades por el folículo.

Durante la fase lútea, el cuerpo lúteo produce gran cantidad de progesterona, pudiendo exceder los 15 ng/ml.

Definición operacional.-

Progesterona sérica. Fase lútea 5 a 15 ng/ml.

Progesterona salival. Fase lútea 0.075 a 0.270 ng/ml.

Tipo de Variable.- Cuantitativa

Escala de medición.- Continua

EDAD.

Definición conceptual. La edad es el factor biológico de mayor trascendencia para la fertilidad de la mujer. En mujeres de edad avanzada la fertilidad disminuye debido a que disminuye la cantidad y la calidad de los ovocitos y los ovocitos residuales son menos sensibles a la acción de las gonadotropinas y a los inductores de la ovulación.¹

Definición operacional.-La edad de las pacientes expresada en años.

Tipo de variable.- Cuantitativa

Escala de medición.- Continua

Índice de Masa Corporal.

Definición conceptual.- El Índice de Masa Corporal es el cociente entre el peso de una persona y su altura (expresada en metros) elevada al cuadrado

La frecuencia de anovulación en mujeres obesas con un índice de masa corporal $> 27 \text{ kg/m}^2$ es 3.1 veces mayor que cuando el índice es de 20 a 25 kg/m^2 . Con índices menores a 17 kg/m^2 , el riesgo relativo de anovulación es de 1.6. Lo anterior significa que tanto el exceso como la deficiencia de peso corporal propician anovulación.

Definición operacional.

Peso normal	18-25
Sobrepeso	26- 30
Obesidad	
Obesidad grado 1	31-35
Obesidad grado 2	36-39
Obesidad grado 3	>40

Tipo de variable.- Cuantitativa

Escala de medición.- Contínua

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Determinación de progesterona en saliva.

Se citaron a las 10 pacientes seleccionadas entre el día 21 a 23 de su ciclo menstrual para que acudieran al laboratorio del Hospital de Ginecología y Obstetricia no.3 UMAE IMSS "La Raza" en días hábiles en el horario comprendido de 7:00 am a 8:00 am, a las pacientes se les entregó previamente un formato de solicitud para progesterona salival y sérica, se les indicó que no consumieran lácteos un día antes de la toma de muestras, que acudieran en ayuno y sin lavarse la boca.

A cada paciente se le tomó una sola muestra de progesterona salival y sérica

Las muestras de saliva fueron tomadas por alguno de los investigadores participantes, quien le pidió a cada paciente que previo a la toma de la muestra se enjuagara la boca con agua fría, luego que masticara goma de mascar sin azúcar durante cinco minutos para estimular la secreción de saliva y que posteriormente depositara la saliva en un tubo de polipropileno que le fue proporcionado en ese momento y al cual previamente se le colocó una marca que sirvió como referencia para recolectar una muestra de saliva de 5 mls. Las muestras fueron conservadas en esos tubos sin

requerir de ninguna sustancia ni conservador a 4° C en el refrigerador del laboratorio de hormonas del Hospital de Ginecología y Obstetricia no.3 UMAE IMSS “La Raza” durante una semana hasta que se procesaron a través de ERBA (por sus siglas en inglés Estrogen Receptor Binding Assay).

Determinación de progesterona en sangre.

El químico del laboratorio asignado a la toma de muestras séricas hormonales identificó la vena antecubital del antebrazo de la paciente (derecho o izquierdo) y mediante técnica aséptica tomó la muestra sanguínea con un vacutainer en cantidad de 5 mls, la sangre fue depositada de forma inmediata en tubos de vidrio, sin anticoagulante, la cual se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas para la formación del coágulo y posteriormente se centrifugó a 3500 revoluciones por minuto durante 10 minutos. Mediante decantación la muestra se almacenó en tubos de poliestireno sin conservadores ni ninguna otra sustancia a 4° C, en el refrigerador del laboratorio de hormonas del Hospital de Ginecología y Obstetricia no.3 UMAE IMSS “La Raza”, hasta que fue procesado a través de quimioluminiscencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis descriptivo de los datos se realizó a través de medidas de tendencia central y dispersión. Y para el análisis inferencial se utilizó la Correlación de Spearman. Para el manejo estadístico de los datos se utilizó el programa computacional estadístico SPSS 11.5.

FACTIBILIDAD

El protocolo de manejo y tratamiento de pacientes con infertilidad y disfunción hipotálamo hipofisaria forma parte de los procedimientos técnico médicos que se efectúan en la UMAE HGO 3 IMSS “La Raza”; así como las determinaciones de progesterona.

ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio se apega a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y a la declaración de Helsinki modificada. La investigación se adhiere a las normas del Hospital de Ginecología y Obstetricia no. 3 UMAE IMSS “LA RAZA”.

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS, FINANCIEROS

Recursos Humanos: Investigadores

Recursos Físicos: Expedientes clínicos, papelería, computadora, reactivos para progesterona sérica y salival

Recursos Financieros: Corrieron a cargo de los investigadores

RESULTADOS.

Se estudiaron en total a 10 pacientes cuya edad mínima fue de 24 años y la edad máxima fue de 39 años, con una media de 31.80, mediana 32.5, moda de 35 con una desviación estándar de ± 4.8

El tiempo de evolución de la infertilidad fue de 2 años la mínima y de 12 años la máxima. Con una media de 5.5, mediana de 5, moda de 2 y desviación estándar de ± 3.3

El índice de masa corporal del grupo estudiado tuvo un rango de 22.22 a 30.13 con una media de 25.6, mediana de 24.5, moda de 22.2, y desviación estándar de ± 3.09 . 6 pacientes tuvieron un IMC considerado normal y las 4 pacientes restantes sobrepeso.

Sólo una de las pacientes estudiadas tuvo como morbilidad Lupus Eritematoso Sistémico compensado.

En siete pacientes se diagnosticó infertilidad primaria y las 3 restantes infertilidad secundaria.

En cuanto al número de factores alterados, encontramos 3 pacientes con factor neuroendocrino alterado y 7 con más de 2 factores alterados

En las pacientes con factor neuroendocrino alterado; 5 tuvieron disfunción hipotálamo hipofisaria, 3 hiperprolactinemia y 2 pacientes tuvieron disfunción tiroidea.

El esquema de inductores de ovulación utilizado en todas las pacientes fue CC. Las dosis utilizadas fueron 50 mgs, 100 mgs y 150 mgs. En 50% de las pacientes la dosis de CC utilizada fue de 100 mgs.

Los rangos de progesterona sérica fueron de 3 ng/ml a 40 ng/ml, con una media de 12.05 y una desviación estándar de ± 16.12 . Y la amplitud de las concentraciones salivales de progesterona fueron de 0.016 ng/ml a 0.168 ng/ml, con una media de 0.070 ng/ml y una desviación estándar de ± 0.048 ng/ml.

El análisis inferencial de las concentraciones sericas y salivales de progesterona, realizado a través del coeficiente de correlación de Spearman, revelo una $r = 0.404$, sin embargo fue estadísticamente no significativo (Grafica 1).

DISCUSIÓN

Se estudiaron un total de 10 pacientes infértiles en edad reproductiva y cuyo factor causal de infertilidad fue la disfunción hipotálamo hipofisaria. En relación a ello, se utilizó inducción de la ovulación con CC, con fines terapéuticos.

La monitorización de la ovulación a través de la determinación de progesterona sérica, reveló resultados satisfactorios en el 60% de las pacientes estudiadas. En contraparte, solo en 4 pacientes las concentraciones salivales de progesterona indicaron ovulación.

Aunque se obtuvo un coeficiente de correlación adecuado entre las concentraciones séricas y salivales de progesterona en nuestras pacientes estudiadas (0.404); éste no fue estadísticamente significativo. En contraparte a lo reportado por otros autores: Yu-cai Lu y cols reportaron un coeficiente de correlación de Pearson de 0.71, y en éste mismo artículo se menciona que otros autores han encontrado una adecuada correlación que fluctúa entre 0.75 a 0.93. Bolaji, encontró una adecuada correlación entre las determinaciones de progesterona salival y sérica ($r = 0.958$ $p < 0.001$).

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio son el número de pacientes estudiadas, ya que el tamaño reducido de la muestra limita la aplicabilidad de las pruebas de inferencia estadística y la distribución de los datos hace necesario el uso de pruebas no paramétricas, como sucedió con nuestros resultados. Por lo que consideramos necesario incrementar el número de pacientes estudiadas, con el fin de establecer la utilidad de la determinación de progesterona en saliva, como auxiliar en la respuesta farmacológica a los inductores de la ovulación. Ya que no existen evidencias suficientes en la literatura, de la utilidad de la determinación de progesterona en saliva en pacientes infértiles sometidas a inducción farmacológica de la ovulación.

CONCLUSIONES

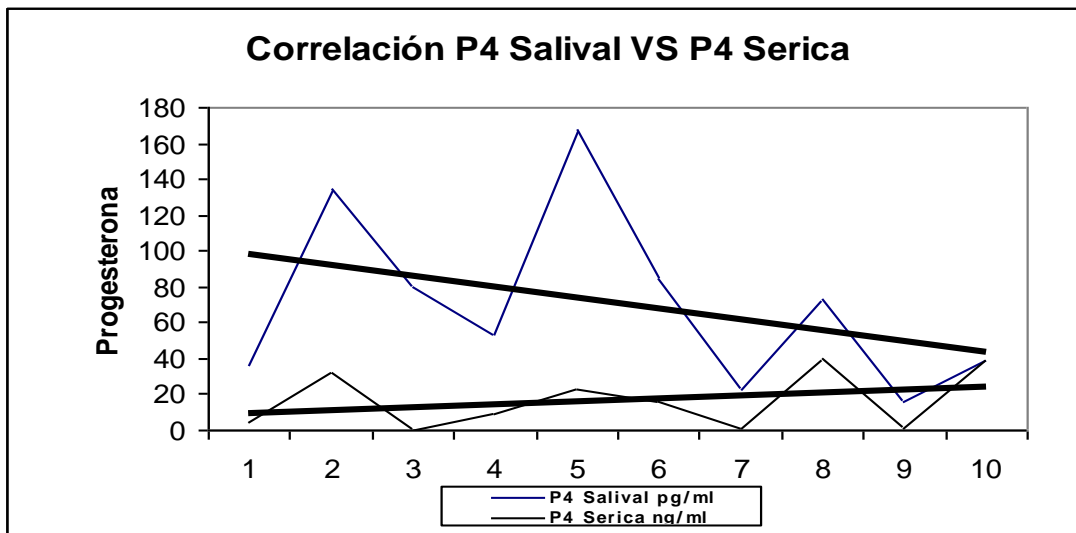
- La monitorización de la concentración sérica de progesterona en pacientes infértiles sometidas a inducción de la ovulación con fines reproductivos, demostró que el 60% de pacientes estudiadas tuvo una buena respuesta.
- En 40% de las pacientes estudiadas se corroboró ovulación a través de la determinación de progesterona salival.
- La correlación entre las cifras de progesterona en sangre y saliva no fue estadísticamente significativa.
- Para determinar la utilidad de la determinación de la progesterona en saliva en pacientes infértiles sometidas a inducción farmacológica de la ovulación con fines reproductivos, es necesario incrementar el tamaño de la muestra de pacientes incluidas; lo cual es motivo actual de investigación en el Servicio de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología de la UMAE HGO 3. CMNR.

REFERENCIAS.

1. Barbieri J, Ryan K. Endocrinología de la Reproducción , The menstrual cycle. In Ryan K, Barbieri Kistner's Gynecology: Principles and Practice. 6th ed. St.Louis, Mosby; 1995, pp 1149.
2. Yen. Endocrinología de la Reproducción. Fisiología, fisiopatología y manejo clínico. 3^a. ed. Panamericana,1991. pp1038.
3. Leon Speroff, Robert H. Glass Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6a ed. Lippincott Williams and wilkins, 1999. pp 1200
4. Efrain Pérez Peña . Atención Integral de la Infertilidad . Endocrinología, Cirugía y Reproducción Asistida . 1^a. ed. Mc Graw Hill, 2003. pp 596.
5. Tasoula Tsilchorozidou, Caroline Overton and Gerard S. Conway. The pathophysiology of polycystic ovary syndrom Review. Clinical Endocrinology 2004;60:1-17.
6. Joop S. E. Laven, Babak Imani, Marinus J. C. Eijkemans, MSc and Bart C. J. M. Fauser. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. Obstetrical and gynecological survey 2002;57:261-267
7. Nikolaos P. Polyzos, MD, Spyridon Tzioras. Treatment of Unexplained Infertility With Aromatase Inhibitors or Clomiphene Citrate. A Systematic Review and Meta-Analysis. Obstet Gynecol Survey 2008;63:472-478.
8. Adam H Balen, Anthony J Rutherford. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. Clinical Review. British Medical Journal 2007;335: 608-611
9. Francis S Greenspan, Gordon J. Strewler. Endocrinología básica y clínica_ 4^a. ed. Manual moderno, 1998. pp 933 .
10. Sano Y, Suzuki K, Arai K. Changes in enzyme activities related to steroidogenesis in human ovaries during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1981;52:994-997

11. Hoff J, Quigley M, Yen S. Hormonal dynamics at midcycle: A reevaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:792-798
12. Fugh-Bernan A, Byrthow J. Bioidentical Hormones for menopausal hormone Therapy variation on a theme. *JGIM* 2007;22:1030-34.
13. Edelman A, Souffer R, Zava TD, Jensen JT. A comparison of blood spot versus plasma analysis of gonadotropin and ovarian steroid hormone levels in reproductive age women. *Fertil Steril.* 2007; 88(5): 1404-1407.
14. Beatrice K. Gandara, Linda Leresche and Lloyd Mancl. Patterns of salivary estradiol and progesterone across the menstrual cycle. *Ann N Y Acad Sci* 2007;3:446-450
15. Chatterton R, Mateo G, Hou N. Characteristic salivary profiles of estradiol and progesterone in premenopausal women. *J Endocrinol* 2005;186:77-84.
16. I.I. Bolaji. Sero Salivary progesterona correlation . *Internacional Journal of Gynecology and Obstetrics* 1994; 45: 125-131
17. Taru Vuorento, B.M., Outi Hovatta, M.D. and Henri Kurunmaki, M.D. Measurements of salivary progesterone throughout the menstrual cycle in women suffering from unexplained infertility reveal high frequency of luteal phase defects. *Fertility and Sterility* 1990; 54:211-216
18. Yu-cai Lu, M.D., Gillian R. Bentley, Ph.D and Peter H. Gann. Salivary estradiol and progesterone levels in conception and nonconception cycles in women: evaluation of a new assay for salivary estradiol. *Fertility and Sterility* 1999;5:863-868
19. Mutsuo Ishikawa, Kazuo Sengoku and Kenichi Tamate. The clinical usefulness of salivary progesterone measurement for the evaluation of the corpus luteum function. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 2002;53:32-37
20. Torsten M. Delfs, M.D. Susan Klein , M.D. 24 hour profiles salivary progesterone. 1994;62, 5:960-966
21. Bonnin, Imachuca. Valoración de la 17 hidroxiprogesterona salival y su aplicación clínica en el estudio del hirsutismo y del deficit parcial de 21 hidroxilasa 1994; 102: 169-171

GRAFICA 1. Utilidad de la determinación de progesterona salival, en pacientes infértiles sometidas a inducción farmacológica de la ovulación. Correlación entre las concentraciones de progesterona salival y sérica. (n = 10).



Coefficiente de correlación de Serman = 0.404, ($p = 0.123$).

ANEXOS

1. - CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto: Utilidad de la cuantificación de progesterona en saliva, en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria sometidas a inducción farmacológica de la ovulación. Estudio Piloto.

Propósito del estudio: Se me ha pedido que participe en una investigación que se está realizando en mujeres que presentan infertilidad a fin de evaluar la utilidad de la determinación de progesterona en saliva en comparación con la progesterona sérica

Procedimiento del estudio: Si deseo participar, yo comprendo que durante el protocolo se me realizarán toma de muestras en saliva y sangre.

Riesgo del estudio: He sido informada de los efectos colaterales de la toma de muestras. Los efectos colaterales que entiendo que puedo tener con estas tomas es dolor al momento de la extracción de la muestra sérica, además de riesgo de equimosis (moretón) en sitio de punción. Además de que debo dar una muestra de saliva estando en ayuno.

Beneficios del estudio: Se me ha explicado que puede haber varios beneficios para mí al participar en este estudio. La toma de la muestra en sangre y en saliva serán de utilidad en mi protocolo de estudio de infertilidad, además de que dependiendo de los resultados probablemente en un futuro no sea necesario que a otras pacientes se les tomen muestras en sangre, sino únicamente en saliva.

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 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 confidencialidad conforme a lo que señala la ley. El resto de las determinaciones serán consignadas en el expediente clínico.

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 donde actualmente estoy recibiendo atención para mi problema de infertilidad.

Preguntas: En cualquier momento puedo ponerme en contacto con mi médico tratante o con alguno de sus colaboradores del Servicio de Biología de la Reproducción si tengo alguna pregunta relacionada con la participación en esta investigación.

He discutido con mi médico tratante y/o sus colaboradores y me han explicado el estudio a mi entera satisfacción.

Nombre de la paciente (use letra de molde)_____

Firma:_____

Fecha:_____

Nombre del médico que obtiene el consentimiento:_____

Firma:_____

Fecha:_____

Testigo:_____

Testigo:_____

2.-HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Utilidad de la cuantificación de progesterona en saliva, en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria sometidas a inducción farmacológica de la ovulación. Estudio piloto.

Nombre: _____

NSS: _____

Dirección _____ y

Teléfono _____

Edad _____ Peso _____ Talla _____

IMC _____

FUM _____ Esquema de inductores de la ovulación _____

FSH _____

LH _____

PRL _____

Insulina _____

Glucosa _____

E2 _____

TSH _____

P4 Serica _____ Día del ciclo _____

P4 Salival _____ Día del ciclo _____

HSG _____

Laparoscopia _____

Comorbilidad

Observaciones
