



---

---

**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  
Centro Médico Nacional "La Raza"

---

**TESIS**

---

**"TASA DE OVULACIÓN EN PACIENTES INFÉRTILES MANEJADAS  
CON LETROZOL Y FOLITROPINA ALFA"**

---

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA DE RAMA EN  
**Biología de la Reproducción Humana**

PRESENTA:

**Dr. Javier Napoleón Ocón Tamayo.**

ASESORA DE TESIS:

**Dra. Cruz Elena Salazar Alarcón**



**MÉXICO D. F. 2014**



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.



---

---

---

**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  
Centro Médico Nacional "La Raza"



---

**TESIS**

---

**“TASA DE OVULACIÓN EN PACIENTES INFÉRTILES MANEJADAS CON  
LETROZOL Y FOLITROPINA ALFA”**

Registro: 2014-3504-22

---

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA DE RAMA EN  
**Biología de la Reproducción Humana**

PRESENTA:

**Dr. Javier Napoleón Ocón Tamayo.**

ASESORA DE TESIS:

**Dra. Cruz Elena Salazar Alarcón**

**MÉXICO D. F. 2014**

## **Identificación de los Investigadores**

Alumno de Tesis: Dr. Javier Napoleón Ocón Tamayo. Residente de segundo año Especialidad de Rama Biología de la Reproducción Humana. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Gineco Obstetricia Número 3” “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”. Centro Médico Nacional “La Raza Instituto Mexicano del Seguro Social. Tel 57245900/ Fax 55 836363

e-mail [javier\\_ocon@yahoo.com.mx](mailto:javier_ocon@yahoo.com.mx)

Tutor de Tesis: Dra. Cruz Elena Salazar Alarcón. Médica Adscrita al Servicio de Biología de la Reproducción Humana. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital Gineco Obstetricia Número 3

“Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”. Centro Médico Nacional “La Raza”. Instituto Mexicano del Seguro Social Tel 57245900/Fax 55 836363

e-mail [elenita\\_doc@hotmail.com](mailto:elenita_doc@hotmail.com)

## Lugar de la Investigación

Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS  
Dirección: Av. Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col La Raza Delg. Azcapotzalco.  
Tel. 57245900, Ext. 23719.

Dr. Gilberto Tena Alavez  
Director UMAE HGO No.3 CMN "La Raza" IMSS

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz  
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación en Salud  
UMAE HGO No.3 CMN "La Raza" IMSS

Dra. María Guadalupe Veloz Martínez  
Jefa de la División de Investigación en Salud  
UMAE HGO No.3 CMN "La Raza" IMSS

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes  
Jefe del Servicio de Biología de la Reproducción Humana  
UMAE HGO No. 3 "La Raza" IMSS

Dra. Cruz Elena Salazar Alarcón  
Asesora de Tesis

## DEDICATORIA

Esta tesis está dirigida a la mujer más bella y persistente que he conocido...gracias por todo el apoyo brindado en este camino de la Residencia, sobre todo la confianza y amor brindado; a tu paciencia y comprensión, preferiste posponer tus sueños para que yo pudiera cumplir con los míos. Por tu bondad y sacrificio me inspiraste a ser mejor para ti, ahora puedo decir que esta tesis lleva mucho de ti...Gracias por estar siempre a mi lado...Te amo Citlalli.

A mis Padres...gracias por haberme dado la vida...En especial a mi Mamá con todo mi cariño y mi amor que ha hecho todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ti por siempre mi corazón y mi agradecimiento.

A mis hermanos Mariana, Noemí y Nor, que con la alegría que contagian, su amistad y consejos me han acompañado y ayudado a superar los obstáculos en mi camino por la vida y a mis sobrinos a quienes quiero con todo mi corazón aun cuando no he estado con ellos en cada etapa de su vida.

Gracias a esas personas importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para brindarme toda su ayuda, ahora me toca regresar un poquito de todo lo mucho que me han otorgado. Con todo mi cariño esta tesis se las dedico a ustedes: Suegros (Mari y Tonatiuh).

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis médicos y maestros de la UMAE GO 3 que conocí a lo largo de mi carrera, que aportaron esa semilla del conocimiento para ser cada vez una mejor persona y profesionista.

A la Dra. Elenita Salazar por su amabilidad, gentileza y profesionalismo ético, me estimuló y apoyó no solo para culminar esta tesis si no, también para dar siempre lo mejor de mí.

Al Dr. Saúl Vital, por su paciencia y apoyo brindado en estos dos años de Residencia, quien es un ejemplo del profesionalismo y perseverancia para lograr los objetivos establecidos en la vida.

Gracias a cada una de las Doctoras del servicio de Biología de la Reproducción; Dra. Huerta, Dra. Caballero, Dra. Marín, Dra. Villeda y Dra. Zavala, Dra. De Alba por haber brindado el apoyo y sobre todo aportado parte de su conocimiento para mi preparación profesional.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	9
MARCO TEÓRICO.....	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
JUSTIFICACIÓN .....	16
OBJETIVO.....	18
HIPÓTESIS.....	19
TIPO DE ESTUDIO .....	20
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	21
VARIABLES DE ESTUDIO .....	22
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	23
RECURSOS Y FINANCIAMIENTO .....	24
METODOLOGÍA.....	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	26
ASPECTOS ÉTICOS.....	27
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN .....	31
CONCLUSIONES .....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXOS .....	38

# TASA DE OVULACIÓN EN PACIENTES INFÉRTILES MANEJADAS CON LETROZOL Y FOLITROPINA ALFA

## RESUMEN

La primera línea de manejo farmacológico en pacientes infértiles candidatas a estimulación de la ovulación son; el citrato de clomifeno, los inhibidores de la aromatasa y las gonadotrofinas. Desde este contexto, la meta del presente trabajo fue evaluar la eficacia de un esquema de estimulación ovárica a base de Letrozol y dosis convencionales de FSHr, teorizando que la tasa de ovulación en estas pacientes fuera superior al 80%.

**Objetivo:** Conocer la tasa de ovulación en pacientes infértiles manejadas con Letrozol y folitropina alfa con fines reproductivos.

**Material y métodos:** Estudio clínico observacional, analítico, longitudinal y prospectivo que incluyó pacientes infértiles del Servicio de Biología de la Reproducción Humana quienes cumplieron los criterios de selección del 01 de abril al 30 de junio de 2014. Se empleó esquema convencional de inducción de ovulación: 2.5 mg de Letrozol del día 3-7 del ciclo y FSHr 37.5 -75UI a partir del día 8 del ciclo. Se realizó seguimiento folicular y se determinó ovulación. Se registró afiliación, edad, tiempo de infertilidad, índice de masa corporal, así como perfil hormonal basal y si hubo o no ovulación, presencia de ruptura folicular por ultrasonido endovaginal así como medición de progesterona sérica posterior al ciclo de inducción de ovulación. La información se analizó mediante estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y dispersión. El análisis inferencial se realizó a través de *t student* y coeficientes de Correlación de Pearson utilizando el paquete estadístico SPSS Versión 20.

**Resultados:** Se estudiaron 50 pacientes, cuyo promedio de edad fue de 31.87 años  $\pm$  4.1 e IMC de 25.76 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  2.614. El tiempo de infertilidad media fue de 68 meses  $\pm$  38.8 y el promedio de días requeridos para el desarrollo folicular adecuado fue de 12.09 días  $\pm$  2.59. La tasa de ovulación fue de 87.2%, y la proporción de embarazo/ciclo de 23.4%.

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos muestran que la eficacia de Letrozol + FSHr evaluada a través de las tasas de ovulación se encuentra por arriba del 80%, lo que apoya nuestra hipótesis de trabajo y sugiere que es un esquema de utilidad clínica en medicina de la Reproducción.

**Palabras Clave:** Anovulación. Letrozol. Ovulación.

# OVULATION RATE WITH MANAGED IN INFERTILE PATIENTS LETROZOLE AND FOLLITROPIN ALFA

PhD Ocon Tamayo, Javier and PhD Salazar Alarcon, Elena

## ABSTRACT

The first line of pharmacological treatment in infertile patients candidates for ovulation stimulation are: clomiphene citrate, aromatase inhibitors and gonadotropin. From this context, the goal of this study was to evaluate the effectiveness of a schema-based ovarian stimulation and conventional doses of Letrozole and FSH, theorizing that the ovulation rate in these patients was higher than 80%.

**Objective:** To determine the rate of ovulation in infertile patients managed with Letrozole and follitropin alfa for reproductive purposes.

**Material and methods.** Observational, analytical and longitudinal prospective observational clinical study that included infertile patients of the Human Reproduction Biology Service that met the selection criteria from April 1st to June 30th of 2014. A conventional scheme was used ovulation induction: 2.5 mg of Letrozole on the 3-7 cycle days and 37.5-75UI rFSH from day 8 of the cycle. Follicular monitoring was performed and ovulation was determined. Affiliation, age, duration of infertility, body mass index and basal hormonal profile was registered and whether there was or not ovulation, presence of follicular rupture by endovaginal ultrasound as well as measurement serum progesterone after ovulation induction cycle. Data were analyzed by descriptive statistics using measures of central tendency and dispersion. Inferential analysis was performed by student t and Pearson correlation coefficients using statistical software SPSS version 20.

**Results:** 50 patients were studied, whose average age was 31.87 years old  $\pm$  4.1 and BMI of 25.76 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  2.614. The average infertility period was 68 months  $\pm$  38.8 and the average number of days required for adequate follicular development was 12.09 days  $\pm$  2.59. The ovulation rate was 87.2%, and the proportion of pregnancy / cycle of 23.4%.

**Conclusions:** Our findings show that the effectiveness of Letrozole + rFSH evaluated through ovulation rates is over 80%, which supports our hypothesis and suggests that it is a scheme of clinical utility in Reproductive Medicine.

**Keywords:** Anovulation. Letrozole. Ovulation.

## MARCO TEÓRICO

Dentro de las causas de infertilidad la anovulación ocupa alrededor del 30%, y la Disfunción Hipotálamo Hipofisaria ocupa el 70% de estas.<sup>1</sup> En México Ramírez y col. reportaron al factor endócrino-ovárico alterado en el 35% de los casos de Síndrome de Ovario Poliquístico es la causa más frecuente con 43%, seguido del factor tuboperitoneal con el 28% y el factor masculino con el 26%.<sup>2,3</sup>

La anovulación se considera uno de los factores de infertilidad con mejor pronóstico debido a una mayor disponibilidad de diversos inductores de ovulación, así como un mejor conocimiento de la foliculogénesis y su regulación, lo cual permite diseñar regímenes terapéuticos efectivos.<sup>4</sup>

La incidencia de anovulación ha aumentado en las últimas décadas debido a que las mujeres desempeñan actividades sometidas a mayor estrés, debido a las nuevas tendencias de la vida moderna, postergando el deseo de embarazo, realizando ejercicios extenuantes así como dietas severas.<sup>5,6</sup>

El 70% de las mujeres infértiles con anovulación crónica cursa con Síndrome de ovario poliquístico, el manejo en este grupo de pacientes se inicia con la corrección de alteraciones ponderales cuando coexisten, posterior a ello la primera línea de manejo farmacológico es el uso de Citrato de Clomifeno; con el uso clásico de este fármaco alrededor del 80% de las pacientes ovulan, sin embargo menos del 40% logran embarazo, esto se ha atribuido a sus efectos antiestrogénicos periféricos, principalmente en el endometrio y el moco cervical, por lo que 6 de cada 10 pacientes con infertilidad ameritan otra opción terapéutica para el logro de embarazo. La tasa de embarazo múltiple asociado con citrato de clomifeno es entre 10% y 20%.<sup>7-8</sup>

Recientemente se ha reportado que los Inhibidores de Aromatasa (IA) son de utilidad en pacientes con síndrome de ovario poliquístico así como falla o resistencia al Citrato de Clomifeno, como segunda línea de tratamiento; siendo las tasas de ovulación del 60-80% y tasas de embarazo de 10-20%, cuando se emplea del día 3-7 del ciclo en dosis variables.<sup>3-9</sup>

La aromatasa es un miembro del citocromo P450 hemoproteína. Es catalizada a estrógeno (E), la hidroxilación de androstendiona en estrona y de T a E2. Su actividad se puede demostrar en los ovarios, tejido adiposo, placenta, cerebro, músculo, fibroblastos, osteoblastos, el hígado y de mama. Durante muchos años, los inhibidores de la aromatasa se han utilizado como un tratamiento adyuvante para el cáncer de mama.<sup>9, 10</sup>

Los inhibidores de la aromatasa de tercera generación incluyen dos inhibidores no esteroideos, anastrozol y letrozol, y un agente esteroideo, exemestano. Anastrozol y letrozol son inhibidores selectivos de la aromatasa. Son reversibles y altamente potentes. El letrozol se caracteriza por potencia intrínseca considerablemente mayor que la de la aminoglutetimida; con una dosis de 1-5 mg disminuyen los niveles de estrogénicos en un 97% - 99%.

El letrozol y anastrozol se absorbe completamente después de la administración oral, con una vida media de aproximadamente 45 horas (rango 30-60 horas). La eliminación de la circulación sistémica es principalmente hepática. Sus efectos adversos son trastornos gastrointestinales, astenia, sofocos, dolor de cabeza y dolor de espalda.<sup>10</sup>

El estrógeno ejerce una retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo hipófisis, disminuyendo la liberación de FSH por la adenohipófisis.

Mitwally y Casper establecieron que el bloqueo de la producción e inhibición de la aromatización liberaría el eje hipotálamo hipófisis de la retroalimentación negativa estrogénica. Como resultado, aumenta la secreción de FSH, estimulando el desarrollo folicular ovárico. Además, los andrógenos que se convierten normalmente a los estrógenos se acumulan en el ovario y estos andrógenos aumentan la sensibilidad a la FSH folicular. A diferencia del citrato de clomifeno, los inhibidores de la aromatasa no agotan los receptores E ni producen un efecto negativo sobre el endometrio. El uso de inhibidores de la aromatasa para la inducción de la ovulación así como para la hiperestimulación ovárica controlada (superovulación) es prometedor.<sup>9-10</sup> Con el empleo de citrato de clomifeno en 994 ciclos para realizar inseminación intrauterina se obtuvo una tasa de embarazo del 5.5% y una tasa de

embarazo múltiple del 22% de los embarazos en contraste con 167 ciclos tratados con letrozol; siendo la tasa de embarazo de 13.8% y una tasa de embarazo múltiple de 4.3%.<sup>11</sup>

En otro estudio se emplearon inhibidores de aromatasa y gonadotropinas en forma prospectiva, no aleatorizada con infertilidad inexplicable o alteraciones leves del factor masculino; donde se trató a 36 mujeres con letrozol y FSH y 56 mujeres con FSH solamente, siendo menor la dosis requerida de FSH en el grupo donde se combinó letrozol y FSH, sin embargo no hubo diferencia en el número de folículos mayores de 18mm entre ambos grupos, siendo la tasa de embarazo por ciclo en el grupo de letrozol y FSH de 19.1% y en el grupo donde se empleó solo FSH de 18.7%.<sup>12</sup>

En otro estudio no aleatorizado en mujeres con síndrome de ovario poliquístico tratadas con letrozol y FSH o solo FSH, la tasa de embarazo por ciclo en el grupo de letrozol y FSH fue de 26,5% y con solo FSH del 18,5%.<sup>9</sup> En mujeres sin síndrome de ovario poliquístico no hay significancia clínica en tasas de embarazo entre el grupo de letrozol y FSH y solo FSH; (11% por ciclo). Por lo que estos estudios sugieren que el empleo de letrozol y gonadotropinas disminuye los requerimientos de las mismas.<sup>9,12</sup>

Un ensayo clínico controlado compara FSH recombinante con FSH urinaria, demostrando tasas de ovulación acumulativas después de 3 ciclos de tratamiento del 95% y 96% respectivamente, obteniendo una tasa de ovulación de 69.5% en el grupo de FSH recombinante y de 66.7% en el grupo de FSH urinaria en el primer ciclo; por lo que se requiere una menor dosis de FSH recombinante y por un periodo más corto (10 vs 13 días respectivamente).<sup>9</sup>

En protocolos de dosis bajas de FSH se reportan tasas generales de embarazo de 10 a 20% y tasas de embarazo gemelar doble y triple de 10.2 y 0.4%, respectivamente, en comparación con el tratamiento convencional (dosis >75 UI/día) que reportan tasas de embarazos múltiples mayores de 20% y síndrome de hiperestimulación ovárica severo en hasta 4.6%.<sup>13</sup>

En el 2001 se obtuvo la aprobación para utilizar el letrozol en pacientes que no habían respondido al citrato de clomifeno con anovulación o aún con ciclos ovulatorios pero sin logro de embarazo debido a un grosor endometrial <6 mm. <sup>13,14</sup>

Letrozol tiene una vida media de 45-48 horas, alcanzando niveles terapéuticos a los 6-8 días, la vida media corta probablemente explica la ausencia de deficiencia de estrógeno como efectos secundarios cuando se administra durante 5 días para la inducción de la ovulación.<sup>12</sup> Existen protocolos de inducción de ovulación que buscan el desarrollo monofolicular con dosis bajas de FSHr con lo cual se disminuye la probabilidad de embarazos múltiples, síndrome de hiperestimulación ovárica y cantidad de medicamentos prescritos para disminuir costos. <sup>13</sup>

Freiesleben y su grupo ajustan la dosis de FSHr según el peso y el índice de masa corporal de las pacientes observando mejor desarrollo folicular con las dosis individualizadas, sin diferencia significativa entre el grupo de dosis individualizadas y dosis convencionales en cuanto a tasas de embarazo y embarazo múltiple.

Se han investigado esquemas de hiperestimulación ovárica controlada con inicio de dosis bajas de FSH (25, 37.5 ó 50 UI/día) y aumento gradual semanal en pacientes con anovulación y oligoovulación. La mayoría de estos autores coincide en que estos esquemas son mejores para conseguir un desarrollo monofolicular, sin las complicaciones de la hiperestimulación ovárica controlada, pero con menores tasas de embarazo. Tasas de embarazo con desarrollo monofolicular vs multifolicular (<13 vs 20%).<sup>13-14</sup>

En protocolos de dosis bajas de FSH (50 UI) se reportan tasas generales de embarazo de 10 a 20% y tasas de embarazo gemelar doble y triple de 10.2 y 0.4%, respectivamente, en comparación con el tratamiento convencional (dosis >75 UI/día) que reportan tasas de embarazos múltiples mayores de 20% y síndrome de hiperestimulación ovárica severo hasta en 4.6%.<sup>14</sup>

El esquema de dosis bajas de FSH se basa en el concepto del umbral de FSH de Brown que sugiere que la FSH debe alcanzar un nivel umbral antes que se inicie el desarrollo folicular.

Una elevación mínima de la concentración de FSH (10 a 30% arriba del nivel umbral) es suficiente para estimular el desarrollo folicular normal, un aumento adicional puede ocasionar estimulación excesiva. El incremento de 50% por arriba del umbral de la FSH induce desarrollo multifolicular, y en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, variación en la concentración de sólo 6.8 a 9.8 UI/L por encima de dicho umbral, puede inducir el crecimiento folicular e, inclusive, multifolicular.<sup>15</sup>

La combinación de letrozol con la hormona folículo estimulante recombinante (FSHr), modifica la dinámica folicular, hormonal y endometrial en comparación con el tratamiento con FSH recombinante sola. FSH recombinante más letrozol podrían tener efectos benéficos sobre el ciclo ovulatorio y de endometrio. La combinación de 2,5 mg / día de letrozol con FSH recombinante reduce la dosis de FSH recombinante requerida para la superovulación, reduciendo así el costo de los programas de reproducción asistida, sobre todo en mujeres que han tenido una mala respuesta a los inductores de la ovulación.<sup>16</sup>

En pacientes que se emplea esquema de letrozol y gonadotropinas el tiempo requerido para lograr la maduración folicular es de  $7.6 \pm 2$  días. El adicionar FSH a partir del día 8 del ciclo ayuda a la maduración nuclear, lo que produce ovocitos sanos y mejores tasas de embarazo.<sup>16</sup> Por ende esperamos obtener con iguales tasas de ovulación y embarazo menor uso de medicamento.<sup>16-17</sup>

Con dosis de 75 UI de FSHr las pacientes con síndrome de ovario poliquístico alcanzan, incluso, 69% de crecimiento monofolicular, tasa de embarazo de 20% por ciclo, y tasas de embarazos gemelares y de alto orden fetal de 5 y 0.7%, respectivamente.<sup>18</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Existen diversos esquemas de inducción farmacológica de la ovulación, sin embargo no existe reporte de manejo de esquemas de dosis mínima con letrozol + FSHr en técnicas de baja complejidad en pacientes menores de 35 años de edad.

Actualmente solo contamos con inhibidores de la aromatasa de 3era generación (letrozol) así como folitropina alfa por tal motivo surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la tasa de ovulación en pacientes infértiles manejadas con letrozol y folitropina alfa?

## JUSTIFICACIÓN

La infertilidad representa una de las principales causas de atención médica en nuestro servicio y el factor neuroendocrino afecta en el 30-40% de las pacientes. Los medicamentos más utilizados en nuestro servicio son letrozol y folitropina alfa, sin embargo se han utilizado de manera independiente. En la literatura existen diversas referencias bibliográficas donde se reportan esquemas combinados con buenos resultados. El objetivo de los esquemas de estimulación ovárica es tener esquemas más fisiológicos, en los que se alcancen menores concentraciones de estradiol y se obtenga un número no exagerado de óvulos, para minimizar riesgos sin reducir la efectividad. Los tratamientos con gonadotropinas conducen a mayor reclutamiento folicular, dependiendo el diagnóstico de infertilidad y edad de la paciente se reportan rangos de embarazo desde 7.3% al 31.1 %, sin embargo tienen como desventaja el costo elevado y el riesgo de hiperestimulación ovárica.

Debido a la vida media de eliminación corta y rápida de letrozol (48hrs) se evita la acumulación de la droga con ciclos repetidos de uso.<sup>9</sup>

La combinación de letrozol con gonadotropinas requiere menor dosis de gonadotropinas para lograr una mejor maduración folicular, sin efectos negativos sobre el endometrio optimizando así las tasas de embarazo.<sup>14</sup>

La combinación de letrozol con la hormona folículo estimulante recombinante (FSHr), modifica la dinámica folicular, hormonal y endometrial en comparación con el tratamiento con FSH recombinante sola. FSH recombinante más letrozol podrían tener efectos benéficos sobre el ciclo ovulatorio y de endometrio. La combinación de 2,5 mg / día de letrozol con FSH recombinante reduce la dosis de FSH recombinante requerida para la superovulación, reduciendo así el costo de los programas de reproducción asistida, sobre todo en mujeres que han tenido una mala respuesta a los inductores de la ovulación.<sup>15</sup>

En pacientes que se emplea esquema de letrozol y gonadotropinas el tiempo requerido para lograr la maduración folicular es de  $7.6 \pm 2$  días. El adicionar FSH a partir del día 8 del ciclo ayuda a la maduración nuclear, lo que produce ovocitos sanos y mejores tasas de

embarazo.<sup>16</sup> Por ende esperamos obtener mejor tasas de ovulación y un menor uso de medicamento.

## **OBJETIVO**

### **Objetivo General**

Conocer la tasa de ovulación en pacientes infértiles manejadas con letrozol y folitropina alfa

## **HIPÓTESIS**

La respuesta clínica de las pacientes infértiles con anovulación crónica tratadas con letrozol más folitropina alfa en un esquema convencional, es buena con base en tasas de ovulación mayores al 80%.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio clínico observacional analítico, longitudinal y prospectivo.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de Inclusión**

-Pacientes con diagnóstico de infertilidad que unieron los requisitos de aceptación en el servicio de Biología de la Reproducción (Anexo 1)

-Que con motivos pro fertilidad sean sometidas a esquemas de inducción de la ovulación con letrozol y folitropina alfa.

- Edad mínima de 18 y máxima de 35 años
- Estar unida a un varón con edad mínima de 21 años y máxima de 55 años.
- Índice de masa corporal < 30Kg/m<sup>2</sup>
- Anovulación crónica
- Permeabilidad de una o ambas salpinges.
- Otros factores de infertilidad, corregidos cuando estén alterados.
- Acepten participar a través de carta de consentimiento informado.
- Ovario con 4 o más folículos antrales por USG
- FHS basal menor 10

### **Criterios de Exclusión**

Con hipersensibilidad a Letrozol o folitropina alfa

### **Criterios de Eliminación**

Pacientes que deseen abandonar el tratamiento o el estudio

Pacientes que no tomaron o se aplicaron correctamente Letrozol o folitropina alfa

Pacientes que pierdan el derecho a la atención médica dentro del IMSS en el periodo de estudio o seguimiento.

## **VARIABLES DE ESTUDIO**

**Variable Independiente: Esquema de inducción de la ovulación Letrozol 2.5mg + Folitrofina alfa**

**Variable dependiente. Ovulación**

## **DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

### **Variable Independiente**

#### **Inductores de ovulación:**

Definición conceptual: Son medicamentos que se utilizan para estimular la ovulación en mujeres catalogadas como “anovulatorias crónicas”

Definición operacional: Se administrara Letrozol 2.5 mg + Folitropina alfa 37.5-75 UI como inductor de ovulación.

Escala de medición: cualitativa dicotómica

Unidad de medida: si o no

### **Variable dependiente**

#### **Ovulación:**

Definición conceptual: Suma de eventos intrafoliculares que dan lugar a la extrusión de un ovocito viable desde el folículo ovárico.

Definición operacional: Se realizara monitorización (seguimiento folicular) de folículo para determinar si existió ovulación. Así como niveles de Progesterona en fase lútea media mayor de 5 ng.

Escala de medición: cualitativa dicotómica

Unidad de medida: si o no

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Mujeres con deseo de embarazo que cursaron con infertilidad primaria y/o secundaria sometidas a técnicas de baja complejidad en el CMN La Raza Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA Y MUESTREO**

Se realizó un muestreo no probabilístico de una serie de casos consecutivos. Y se incluyeron un total de 50 pacientes que llenaron los criterios de selección y quienes fueron atendidas durante el periodo de tiempo comprendido entre el 01 de abril al 30 de junio de 2014.

## **RECURSOS Y FINANCIAMIENTO**

Se contó con los espacios físicos necesarios para la realización del proyecto, además del equipamiento necesario, como ultrasonido. Se realizó el seguimiento folicular por los Médicos del Servicio de Biología de la Reproducción con apoyo de ultrasonido endovaginal, quienes capturaron los hallazgos durante las evaluaciones de las pacientes en el formato asignado (Anexo 3). También se dispuso de recursos en laboratorio para la cuantificación hormonal.

Los fármacos empleados como inductores de ovulación (Letrozol/Folitropina alfa), se mantienen en fondo fijo como medicamento para inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad por anovulación crónica, en el servicio de Biología de la Reproducción.

Esta investigación no requirió financiamiento, el tratamiento farmacológico, los estudios de gabinete y laboratorio son parte del estudio y tratamiento habitual en las pacientes, por lo que no generaron costos adicionales a la institución.

El empleo de los inductores de ovulación para este proyecto está aprobado en otras partes del mundo por lo que se contó con dichos medicamentos en nuestro servicio para manejo de las pacientes con anovulación. Constituye parte del tratamiento habitual en este grupo de pacientes, por lo que los investigadores no realizaron una intervención adicional o diferente a los protocolos de tratamiento del servicio.

## **METODOLOGÍA**

Previa aprobación del Comité Local de Investigación se invitó a las pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión a participar en el estudio, aquellas que aceptaron firmaron el consentimiento informado (Anexo 2).

Se solicitó previo al inicio del ciclo con Letrozol, FSH y Estradiol basal el día 3-5 del ciclo y Progesterona en día 21-23 del ciclo.

Se realizó ultrasonido basal en el día 1-3 del ciclo, donde se valoraron el número de folículos antrales así como volumen ovárico.

Se administró Letrozol 2.5mg del día 3-7 del ciclo + FSH r 37.5 - 75 UI a partir del día 8 del ciclo hasta lograr 1-2 folículos mayores o iguales a 18mm.

Durante el ciclo de tratamiento, se realizó seguimiento folicular en día 8 del ciclo de dicho ciclo de Inducción Farmacológica de la Ovulación, para valorar crecimiento folicular, por lo que se plasmaron los datos en una hoja de recolección de datos diseñada específicamente para el estudio, las pacientes fueron expuestas a un máximo de 3 ciclos de inducción farmacológica de la ovulación previo a la cancelación o cambio de dosis de inductor de ovulación.

Se realizó disparo de ovulación con Gonadotropina Coriónica humana (GCh) 5,000-10,000 UI/IM dosis única, en al lograr un folículo mayor de 18mm

Se realizó Progesterona de fase lútea media posterior a ciclo de estimulación

Se realizó USG endovaginal para valorar ruptura folicular 7 días posterior a la administración de GCh.

Desarrollo folicular múltiple (> 3folículos) o falta de respuesta a inductor de ovulación se canceló ciclo, para evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Todos los datos recabados fueron registrados en la hoja de recolección de datos (Anexo 3) antes mencionada.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La información se analizó mediante estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y dispersión, y el análisis inferencial se realizó a través de t student y coeficientes de Correlación de Pearson. Utilizando el paquete estadístico SPSS Versión 20.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este protocolo fue diseñado con base en los principios éticos para las investigaciones en seres humanos Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996, 52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002, Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004, 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008. Igualmente se realizó con base en la ley General de la República Mexicana. Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de Servicios de Atención Médica. Nuevo Reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 14 de mayo de 1986.

## RESULTADOS

Se introdujeron un total de 50 pacientes las cuales contaban con los criterios de inclusión así mismo que cursaban con anovulación y algún otro factor alterado, a las cuales se les otorgo el esquema de inducción de ovulación; siendo eliminadas 3 pacientes debido a que presentaron sangrado durante el ciclo de inducción de ovulación, falta de apego a seguimiento folicular y otra por falta de desarrollo folicular, por lo que se analizaron el total de 47 pacientes en el presente estudio. Obteniendo los siguientes datos:

El rango de edad de las pacientes estudiadas fue de 21 a 35 años con una media  $31.87 \pm 4.1$  años.

El Índice de Masa Corporal (IMC) mínimo fue de 19 Kg/m<sup>2</sup> y máximo de 30 kg/m<sup>2</sup> con una media de  $25.76 \text{ K/m}^2 \pm 2.614$ .

El tiempo de infertilidad en el grupo de pacientes incluidas se establece una media de  $68 \pm 38.8$  meses, con rango mínimo 19 meses y máximo de 198 meses.

Los diagnósticos fueron asignados en diferentes grupos: siendo los 3 primeros más frecuentes la infertilidad primaria con anovulación y factor tuboperitoneal corregido; en el 38.3%, infertilidad secundaria con anovulación en el 17% y la infertilidad primaria con anovulación e hipotiroidismo en el 14.9% de las pacientes. El resto de las causas de infertilidad en este grupo de pacientes se representa en la Figura 1.

En relación a la evaluación basal bioquímica y por ultrasonografía realizada de manera rutinaria en el inicio de un ciclo de Inducción de ovulación. Nosotros encontramos concentraciones séricas basales de FSH basal de  $5.45 \text{ mUI} \pm 2.14$ , LH de  $6.52 \text{ mUI} \pm 4.1$  y Estradiol basal (E<sub>2</sub>)  $55.25 \text{ pg} \pm 54.44$ ; con rangos mínimos y máximos de FSH 1- 10 mUI, LH 2- 19 mUI, E<sub>2</sub> 20- 65 pg. En la valoración ultrasonográfica transvaginal encontramos volúmenes ováricos de ovario derecho con una media de  $8.46 \text{ cm}^3 \pm 4.68$ , con mínimo de 2

cm<sup>3</sup> y máxima de 20cm<sup>3</sup> y de ovario izquierdo de 7.4 cm<sup>3</sup> ± 4.3; con mínimo de 2cm<sup>3</sup> y máxima de 21 cm<sup>3</sup>.

Se valoró la presencia de folículos antrales con una media de 7.77 ± 5.22 folículos así como los folículos en el día del disparo con una media de 1.39.

El grosor endometrial en el ultrasonido basal se aprecia de medidas y características normales para el inicio del ciclo con un grosor mínimo de 3 mm y máximo de 6 mm al inicio del ciclo con una media de 4.26 ± 1.07 mm.

El grosor endometrial el día de la prescripción de la GCh fue día del disparo con una media de 9.10 ± 2.12 mm. Ver Figura 2.

En las pacientes con respuesta ovulatoria adecuada el promedio de días de estimulación ovárica fue de 12.09 ± 2.59 días, con rango mínimo de 10 días y máximo de 17 días. Requiriendo una dosis total de 12.5 mg de letrozol así como una media de ámpulas de FSHr de 5; con rango mínimo 2 ámpulas y máximo de 6 ámpulas

#### TASAS DE OVULACIÓN

La tasa de ovulación se observó en el 87.2% (41 pacientes). La anovulación se asocia a múltiples factores, los cuales se deben individualizar en cada una de las pacientes. Ver figura 2

Del total de pacientes incluidas en este estudio en 22 se realizó Inseminación intrauterina homologa y en las restantes coito programado. En las pacientes con Inseminación intrauterina la tasa de embarazo fue de 13.6% y en el grupo de coito programado de 32%.

Existe una asociación intermedia entre IMC y la ovulación siendo de .631

El logro de embarazos en este grupo de pacientes corresponde a 11 embarazos clínicamente documentados que corresponde a una tasa de 23.4 %, de los cuales se registraron 8 embarazos normoevolutivos; un embarazo gemelar (9%) con el empleo de esquema de inducción propuesto; y 2 culminaron en embarazos anembrionico (4.3%) y 1 huevo muerto retenido (2.1%).

Figura 1

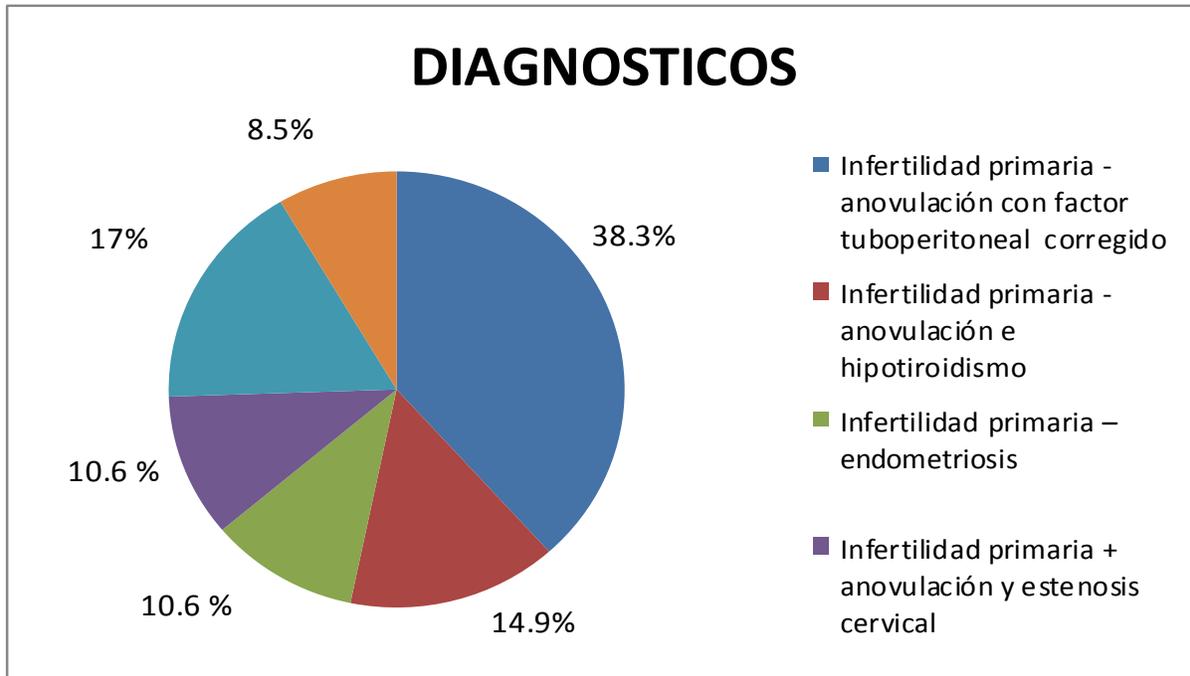
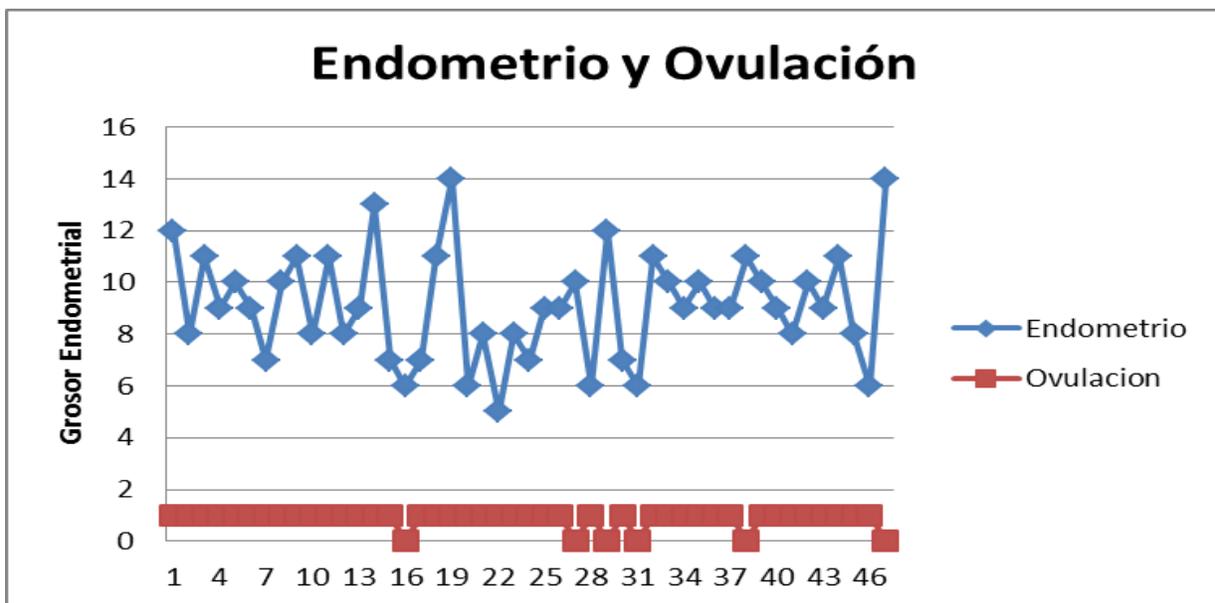


Figura 2



## DISCUSIÓN

La infertilidad asociada a anovulación es el principal motivo por el que acuden las pacientes a nuestro servicio, estos datos coinciden con la literatura internacional;<sup>19</sup> sin embargo en nuestra población más del 50% de las pacientes cuentan con 2 o mas factores alterados lo cual disminuye la posibilidad de concepción; en el presente estudio se determinó como principal causa de infertilidad en nuestras pacientes la anovulación con factor tubo peritoneal alterado siendo estas expuestas a esquema de inducción de ovulación una vez corregido dicho factor.

El Síndrome de ovario poliquístico afecta del 6-10% de las mujeres en edad fértil; caracterizado por anovulación crónica, hiperandrogenismo así como ovarios poliquístico por ultrasonografía. La anovulación crónica se manifiesta con alteraciones del ciclo menstrual de tipo oligo-amenorrea, como consecuencia principal de la anovulación es la infertilidad femenina.<sup>20</sup> En el presente estudio dicho diagnostico representó el 14.9% de las pacientes.

El rango de edades van desde los 21 años hasta los 35 años, con una media de 31 años, sin embargo el rango de edad de las pacientes con problemas de infertilidad va a la alza debido a la gran demanda laboral así como ideales de superación en el ámbito profesional, siendo demostrado que la tasa de fertilidad disminuye aproximadamente en un 0.9% posterior a los 30 años de edad.<sup>19</sup>

El IMC se considera un factor pronóstico en la respuesta al tratamiento que se otorgue a la paciente, debido a que se existe una relación entre un IMC adecuado con tasa de ovulación, sin embargo nuestra población debido a una falta de educación o cultura alimenticia se valoró una media de 25.7k/m<sup>2</sup> es decir según la definición la OMS son pacientes con sobrepeso. El manejo de nuestras pacientes debe ser multifactorial ya que debemos educar a nuestras pacientes a llevar una vida con actividad física así como un plan de alimentación adecuada; es aquí donde es prudente el apoyo de nutrición para control de peso en nuestra población.

El perfil hormonal basal es de suma importancia para valorar la reserva folicular en nuestras pacientes que serán sometidas a esquemas de inducción de ovulación para así conocer el pronóstico del mismo.

La valoración del volumen ovárico así como la cuenta de folículos antrales son herramientas necesarias en nuestras pacientes, debido a que son datos de mucha utilidad para valorar la respuesta al esquema de inducción de ovulación.

El objetivo del esquema convencional de inducción farmacológica de la ovulación es tener esquemas más fisiológicos, en los que se alcancen menores concentraciones de estradiol y se obtenga un número no exagerado de óvulos, para minimizar riesgos sin reducir la efectividad. Las gonadotrofinas han sido parte fundamental en la evolución de la inducción de la ovulación en técnicas de reproducción asistida.<sup>20</sup>

Los inhibidores de la aromatasa han demostrado ser incluso superior a citrato de clomifeno en eficacia, de hecho, a diferencia de citrato de clomifeno, los inhibidores de la aromatasa no tienen ningún efecto antiestrogénico sobre el endometrio, que será una ventaja para mantener el endometrio en condiciones óptimas para mantener el embarazo.<sup>21-22</sup>

Posterior a la ingesta de Letrozol del día 3-7 del ciclo el añadir FSHr en día 8 del ciclo; brinda un mejor desarrollo folicular siendo en la mayoría de las pacientes de 1 a 2 folículos de dimensiones adecuadas.

Cuando se combina letrozol con la hormona folículo estimulante recombinante (FSHr), modifica la dinámica folicular, hormonal y endometrial en comparación con el tratamiento con FSH recombinante sola. FSH recombinante más letrozol podrían tener efectos beneficiosos sobre el ciclo ovulatorio y de endometrio. La combinación de 2,5 mg / día de letrozol con FSH recombinante también reduce la dosis de FSH recombinante se requiere para la superovulación, reduciendo así el costo, sobre todo en mujeres que han tenido una mala respuesta a los estímulos hormonales.<sup>23</sup>

Se observa un desarrollo de grosor endometrial en este grupo de pacientes dado el mecanismo de acción de los medicamentos, por lo que lo hacen más receptivo para una adecuada implantación en caso de lograr la fertilización del ovocito liberado.

Existe una adecuada respuesta al esquema de inducción de ovulación propuesto en técnicas de baja complejidad ya que se lograron tasas de ovulación en el 87.2% de las pacientes corroboradas con la medición de progesterona en fase lútea media así como visualización de ruptura folicular posterior a la aplicación de GCh.

De nuestro grupo de pacientes se logró una tasa de embarazo del 23.4% (11 pacientes) una tasa mayor a los reportes establecidos con empleo de esquemas donde se emplea solamente Letrozol o FSHr, la cual corresponde ser mayor a lo reportado en la literatura internacional debido a que se contempla una tasa de embarazo de 21% con el empleo de letrozol 2.5mg + FSHr.5 Se han reportado del total de embarazos han culminado en aborto el 27.7% de embarazos logrados con actual esquema. Siendo el 73.3% normoevolutivos hoy en día. Se reporta un embarazo gemelar (9%) con el esquema de inducción empleado sin embargo existen reportes que existe mayor riesgo de embarazo múltiple con dosis mayores de letrozol (5mg) + FSHr. <sup>24</sup>

El protagonismo de la progesterona en la fase lútea del ciclo menstrual, y el rol que ejerce en los cambios fisiológicos y morfológicos en el organismo femenino en pro de la gestación, hacen pensar en la vinculación de sus valores con la asociación de la presencia o no de **embarazo en el ciclo**. La determinación de progesterona sérica en el día 23° del ciclo menstrual ha demostrado también una alta sensibilidad y especificidad (80 y 79% respectivamente) en la predicción de ovulación. <sup>25</sup>

La validez de los métodos en relación al presente estudio se observa una debilidad debido al número de pacientes que se incluyeron, ya que es una muestra pequeña, sin embargo nos representa valores prometedores acerca del empleo del esquema de inducción de ovulación para pacientes infértiles que se manejan en nuestro servicio las cuales se someten a técnicas de baja complejidad.

La aplicabilidad clínica que se logra con el presente esquema convencional de inducción de la ovulación es prometedor en aquellas pacientes con anovulación, con un logro adecuado de tasas de ovulación y por consiguiente logro de embarazo.

Nuestros hallazgos muestran que la eficacia de letrozole + FSHr evaluada a través de las tasas de ovulación se encuentra por arriba del 80%, que apoya nuestra hipótesis de trabajo y sugiere que es un esquema de utilidad clínica en medicina de la Reproducción.

## CONCLUSIONES

La anovulación es una de las principales causas por la cual nuestras pacientes acuden a nuestro servicio en búsqueda de apoyo para lograr un embarazo.

El esquema Letrozol 2.5 mg del día 3-7 del ciclo y FSHr a dosis bajas a partir de día 8 del ciclo, resulta ser eficaz en el manejo de las pacientes con anovulación, obteniendo adecuado grosor endometrial así como desarrollo monofolicular en pacientes con infertilidad y anovulación.

Así mismo se logró determinar que el presente esquema de inducción de la ovulación en pacientes sometidas a técnicas de baja complejidad resulta ser prometedor debido a la tasa de ovulación lograda, las cuales son mayores al 80%, permite un adecuado desarrollo folicular así como del endometrio con el consiguiente incremento de la posibilidad de logro de embarazo. La determinación de progesterona sérica es útil como herramienta para determinar si se presentó la ovulación en el ciclo, sin embargo la realización de ultrasonido para corroborar la ruptura folicular fue más específico para determinar la ovulación; implicando menor costo en la atención y seguimiento de nuestra paciente.

Los inhibidores de la aromatasa son una herramienta útil en los esquemas de inducción de ovulación ya que desde el 2001, debido a múltiples estudios realizados donde se demuestra su beneficio como alternativa para aquellas pacientes con infertilidad y anovulación, se han empleado para dicho fin. Se ha demostrado que el uso de estos con folitropina alfa tiene ventajas como esquema convencional para inducción de ovulación, debido a que se logra un adecuado desarrollo endometrial así como folicular con incremento de la probabilidad de logro de embarazo.

El presente esquema de inducción de ovulación es prometedor en técnicas de baja complejidad como esquema de inducción de ovulación para lograr adecuadas tasas de ovulación con una menor dosis de FSHr.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Hinojosa-Cruz, JC. Ramos-García, RA. Vital-Reyes, VS. Inhibidores de la aromatasa. Aplicaciones potenciales en medicina de la reproducción. Rev. Mex de la Reprod 2010; 3(2):63-68.
- 2.- Ramírez, Ma. Estudio epidemiológico en mil parejas estériles. Ginecol Obstet Mex 1989; 57:67-72
- 3.- Pachón J, Posada N. Panorama actual de los inhibidores de la aromatasa en la inducción de la ovulación. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología 2007; 58(2):136-141.
- 4.- Gaona, R. Salazar, C. et al. Hiperestimulación Ovárica controlada, Endocrinología reproductiva e infertilidad 1ª Edición. Editorial Prado. 2013 pp. 263-275
5. - Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2013; 99:63.
- 6.- Pérez, E Atención integral de la infertilidad endocrinología, cirugía y reproducción asistida. 2011.3ª Edición. México Ed. Panamericana Cap. Factor Neuroendocrino
- 7.-Pachón J, Posada N. Panorama actual de los inhibidores de la aromatasa en la inducción de la ovulación. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología 2007; 58(2):136-141.
- 8.- Hayden. C, Rutherford. A, Balen. A. Induction of ovulation with the use of a starting dose of 50 units of recombinant human follicle-stimulating hormone. Fertil Steril 1997; 71:106–8.
- 9.- Polyzos N, Tsappi M, Mauri D, Atay V, et al. Aromatase inhibitors for infertility in polycystic ovary syndrome. The beginning or the end of a new era. Fertil Steril 2008; 89:278-280.
- 10.- Hananel H. Casper, R. Tulandi, T. A new era in ovulation induction. A department of Obstetrics and Gynecology, McGill University, Montreal, Quebec; and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. Fertil Steril. 2006; 85 (2): 277–84
11. - Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:381–6.
12. - Casper, M.D.Letrozole: ovulation or superovulation. American Society for Reproductive Medicine. 2003; 80 (6):1335-1337

13. - Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003; 18:1588–97
14. - Ragni G, Calari I, Nicolos AE, Arnoldi M, et al. Preventing high-order pregnancies during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination: 3 years experience using low-dose recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril* 2006; 85:619-624.
- 15.-Romero I, García-Benites JL, Aragón M, Cohen I, y col. Desarrollo mono-bifolicular en la inducción de la ovulación en condiciones asistenciales habituales con folitropina alfa dosificada en masa. Estudio multicéntrico, observacional, prospectivo. *Rev. Iberoamericana de Fertilidad* 2007; 24:5-9.
- 16- Noriega.L. Delgado, A. Rubio, J. Gonzales, C.Gonzales,G. Effect of letrozole at 2.5 mg or 5.0 mg/day on ovarian stimulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination *Fertil Steril*. 2008; 90:1818–25
17. - Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11:406–15.
- 18.- Barros, J.C. Fiszman R. Santibañez, A. Sánchez, V. Gaviño, F. Resultados preliminares del estudio de eficacia de dos esquemas de hiperestimulación ovárica controlada con hormona folículo estimulante recombinante en ciclos de inseminación intrauterina. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80 (2):61-72.
- 19.- Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility.Optimizing natural fertility: a committee opinion. Practice Committee of the American The American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama 2013;100:631-7
- 20.- Verpoest WM, Kolibianakis E, Papanikolaou E, Smitz J, Van Steirteghem A, Devroev P. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation for IVF/ICSI: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2006; 13:166–72

- 21.- Bedaiwy MA, Forman R, Mousa NA, Al Inany HG, Casper RF. Cost-effectiveness of aromatase inhibitor cotreatment for controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2006;21:2838–44.
- 22.- Luis Noriega-Portella, M.D.,<sup>a</sup>Luis Noriega-Hoces, M.D.,<sup>a</sup>Andrea Delgado, M.D.,<sup>a</sup>Julio Rubio, Lic.,<sup>b</sup> Cynthia Gonzales-Castaneda, Lic.,<sup>b</sup>and Gustavo F. Gonzales. Effect of letrozole at 2.5 mg or 5.0 mg/day on ovarian stimulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination *Fertility and Sterility* Vol. 90, No. 5, November 2008
- 23.- Raedah Al-Fadhli, M.D., Camille Sylvestre, M.D., William Buckett, M.D., Seang Lin Tan, M.D.,and Togas Tulandi, M.D, M.H.C.M. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. Department of Obstetrics and Gynecology, McGill University, Montreal, Quebec, Canada. *Fertility and Sterility*. Vol. 85, No. 1, January 2006
- 24.- Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, van der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Hum Reprod*. 2008 Nov;13(11):3220-7.
- 25.- Guermandi E, Vegetti W, Bianchi M, Uglietti A, Ragni G, Crosignani P. Reliability of ovulation tests in infertile women. *Obstet Gynecol* 2001;97:92-6

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### CRITERIOS DE INGRESO ENVIO AL SERVICIO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN

- Edad mínima de 18 y máxima de 35 años
- Estar unida en matrimonio a un varón con edad mínima de 21 años y máxima de 55 años, si viven en unión libre demostrar de manera legal una relación estable de dos o más años de evolución
- Tener mínimo 1 año de actividad sexual regular sin empleo de anticonceptivos y sin lograr embarazo
- Índice de masa corporal  $< 30\text{Kg/m}^2$
- No serán aceptadas pacientes con alto riesgo reproductivo (Hipertensión Arterial Sistémica, Diabetes Mellitus, Cardiopatías, Trasplante Renal y otras enfermedades crónicas y/o Sistémicas graves, antecedente de Preeclampsia-Eclampsia, isoimmunización a grupo sanguíneo o Rh y mujeres con antecedente de dos cesáreas. Así como parejas con alteraciones psicoemocionales que interfieran con el protocolo de estudio, tratamiento y logro del embarazo.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

**. TASA DE OVULACIÓN EN PACIENTES INFÉRTILES MANEJADAS CON LETROZOL Y FOLITROPINA ALFA**

Lugar: Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional La Raza

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número: 2014-3504-22

Objetivo del estudio: Evaluar la tasa de ovulación en pacientes infértiles manejadas con letrozol y folitropina alfa.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Aplicación del medicamento asignado, acudir a seguimientos foliculares según se indique, así como al laboratorio para la toma de muestras correspondientes

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos; inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Desarrollo de más de 3 folículos lo cual motivara a la cancelación del ciclo, desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica; que se acompaña de dolor abdominal, dificultad respiratoria, por lo que se considera urgencia. Posibilidad de falta de desarrollo folicular o pobre respuesta a los fármacos administrados por lo que será necesario incremento o modificación del esquema de inducción de ovulación y será excluida de este estudio, beneficios lograr la ovulación en el ciclo estimulado con los medicamentos para incrementar la posibilidad de embarazo, derivados de mi participación en el estudio.

Algunos inconvenientes por el hecho de responder nuevamente a las preguntas hechas a mi ingreso.

El beneficio personal que recibiré será que con mi participación, ayudaré a que en la Institución se brinde la atención adecuada a cada paciente con infertilidad con anovulación crónica

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente \_\_\_\_\_ Testigo \_\_\_\_\_

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable:

Dra. Cruz Elena Salazar Alarcón Mat: 99369217 Teléfono 57245900 Ext. 23719

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DIRECCION DE PRESTACIONES MÈDICAS**  
**UNIDAD DE ATENCION MÈDICA**  
**COORDINACION DE UNIDADES MÈDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**UMAE HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NO. 3**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**  
**DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION Y GINECOENDOCRINOLOGIA**

**Hoja de Captura de Datos**

Consultorio: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Afiliación: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_ Kg/m2 EDAD: \_\_\_\_\_ Infertilidad (Meses): \_\_\_\_\_

FUM: \_\_\_\_\_ IIU: \_\_\_\_\_ Coito Programado: \_\_\_\_\_

FSH basal: \_\_\_\_ UI LH basal: \_\_\_\_ UI Estradiol basal: \_\_\_\_\_ pg.

P4 FLM del ciclo estimulado \_\_\_\_\_ ng.

Esquema: No. Esquema: \_\_\_\_\_

Letrozol 2.5MG + FSH r \_\_\_\_\_ UI

Evento adverso: Hiperestimulación ovàrica: \_\_\_\_\_ Cancelación de ciclo \_\_\_\_\_

<b>FECHA</b>				
<b>DIA DEL CICLO</b>				
<b>OVARIO DERECHO VOLUMEN # FOLICULOS (D)</b>				
<b>OVARIO IZQUIERDO VOLUMEN # FOLICULOS (D)</b>				
<b>ENDOMETRIO (MM)</b>				
<b>Médico responsable</b>				

## CRONOGRAMA

ETAPA	2013		2014				
	NOV-DIC	ENE-FEB	MAR	ABRIL-JUNIO	JUL	AGOSTO	SEPT
Recuperación, revisión y selección de la bibliografía	X						
Elaboración del proyecto de investigación		X					
Registro del proyecto ante el comité local de investigación			X				
Recolección de la información				X			
Análisis de la información					X		
Preparación de reporte preliminar del informe						X	
Reporte de Informe final							X