



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

**TASA DE OVULACIÓN Y DE EMBARAZO EN PACIENTES INFERTILES CON ANOVULACIÓN CRÓNICA, MANEJADAS CON LETROZOL COMO FÁRMACO DE PRIMERA LÍNEA EN INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN**

**Registro:**

**R 2014-3504-52**

**TESIS**

**Que para obtener el título de Médico especialista en Ginecología y Obstetricia**

**Presenta**

**Dra. Gloria Lorena González Díaz**

**Asesor**

**Dra. María Isabel Zavala Ortega**

**MEXICO, DF.**

**FEBRERO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Alumna de tesis:**

Dra. Gloria Lorena González Díaz. Médico residente de 4to año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia IMSS-UNAM. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. México, DF.

**Tutor de la tesis:**

Dra. María Isabel Zavala Ortega

Médico no familiar.

Medico Adscrito al Servicio de Biología de Reproducción Humana. Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. México, DF.

**Lugar de la investigación:**

Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital Ginecología y Obstetricia # 3 del Centro Médico Nacional "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social. Calzada Vallejo 266 y 270 Delegación Azcapotzalco México Distrito Federal. CP 02990 Teléfono 5724590

## **FIRMAS DE AUTORIZACIÓN**

---

**Dra. María Isabel Zavala Ortega**

Asesor de la tesis

---

**Dra. María Guadalupe Veloz Martínez**

Jefe de la División de Investigación en Salud

UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

---

**Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz**

Director de la División de Enseñanza e Investigación en Salud

UMAE HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

---

**Dr. Gilberto Tena Alavez**

Director general

UMAE HGO No. 3 CMN "La Raza" IMSS

## **DEDICATORIA**

Para mi hija María Fernanda, la persona que me enseñó y mostró el camino de la fe y perseverancia, quien con sólo una sonrisa logró impulsarme a conseguir mis metas, quien siempre estuvo presente en mis pensamientos en mis días de cansancio y desvelo. Este es el principio de nuestros éxitos hija mía.

A mis padres Gloria y Heberto, quienes con su inmenso apoyo el objetivo se ha logrado. Quienes siempre dieron lo mejor de sí y me enseñaron a ser quien soy.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a todas las personas que me acompañaron durante estos 4 años, las cuales siempre tuvieron una palabra de aliento e hicieron de ellos una época inolvidable en mi vida.

A mis hermanos Julio César y Luis Raúl, porque crecimos juntos y juntos estuvimos siempre, son mis amigos incondicionales de toda la vida.

A mi abuelita Alicia y mi abuelita Ninfa, por ser pilares fundamentales en mi vida.

A mis amigos que a pesar del poco tiempo que tuve para ellos y de la distancia, siempre pude contar con su amistad en momentos de alegría y tristeza.

Al Hospital General Regional no. 1 en Querétaro, donde inició esta aventura y el Hospital de Ginecoobstetricia 3 del Centro Médico Nacional La Raza donde ésta aventura tomó vuelo, a mis profesores quienes compartieron sus conocimientos y experiencias, para poder culminar con este gran anhelo.

A mi tutora de Tesis, Dra. María Isabel, gracias por su valiosa enseñanza, paciencia y amor a su profesión.

## INDICE

<b>APARTADOS</b>	<b>PÁGINA</b>
Resumen	8
Abstract	9
Marco teórico	10
Justificación	15
Planteamiento del problema	16
Pregunta de investigación	17
Objetivo	18
Hipótesis	19
Criterios de selección	20
Tipo y diseño del estudio	21
Población, muestra y método de muestreo	22
Variables de estudio y descripción operacional de las variables	23
Material y métodos	26
Análisis estadístico	27
Consideraciones éticas	28
Resultados	29
Discusión	46
Conclusiones	48
Referencias bibliográficas	
Anexos	



## RESUMEN

**Introducción.** Los Inhibidores de la aromatasa son agentes que suprimen la biosíntesis de estrógenos y, por lo tanto, reducen el efecto de retroalimentación negativa sobre el sistema hipotálamo-hipofisario. Esto da lugar a aumento de la secreción de la FSH que puede conducir para la selección y la maduración del folículo. La tercera generación, el letrozol, se ha utilizado recientemente para la inducción de la ovulación en las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico resistentes al citrato de clomifeno o con el grosor inadecuado del endometrio durante el tratamiento con citrato de clomifeno. Muchos estudios clínicos han indicado que el tratamiento con letrozol da mejor tasa de ovulación y embarazo en comparación con el citrato de clomifeno en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.

**Objetivos.** Conocer la tasa de ovulación y la tasa de embarazo del letrozol como fármaco de inductor de la ovulación de primera línea en pacientes con infertilidad primaria o secundaria en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3 Centro Médico Nacional La Raza.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. La población incluyó pacientes atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana con infertilidad y diagnóstico de anovulación crónica del grupo II OMS y en quienes se descartaron o corrigieron otras causas de infertilidad. En las cuales se inició Letrozol como inductor de la ovulación de primera línea. Los datos fueron registrados en una hoja de recolección que incluyó nombre de la paciente, número de seguridad social, edad, diagnóstico, tiempo de infertilidad. Las variables a estudiar fueron las tasas de ovulación, embarazo, aborto logrados con la administración del letrozol. Los resultados fueron analizados utilizando estadística descriptiva. El grupo de estudio estuvo compuesto por las pacientes con infertilidad asociada a anovulación crónica y que fueron sometidas a inducción farmacológica de la ovulación durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de marzo al 31 de mayo del 2013. La muestra quedó integrada por el número total de pacientes sometidas a inducción de la ovulación con letrozol como fármaco inductor de ovulación de primera línea en el periodo comprendido del 1 de marzo al 31 de mayo de 2013.

**Resultados.** De las 125 pacientes estudiadas, el rango de edad fue de 22 a 38 años, del total de pacientes el 77% logró ovulación con letrozol, solo se logró embarazo en 8 de ellas (8%), de los cuales 3 culminaron aborto y 5 llegaron a término.

**Conclusión.** La tasa de ovulación, embarazo y aborto no cambia en comparación con otros fármacos inductores de ovulación utilizados como de primera línea.

**Palabras clave.** Letrozol, inducción, ovulación, embarazo, aborto

## ABSTRACT

**Introduction.** The aromatase inhibitors are agents that suppress the biosynthesis of estrogens and, therefore, reduce the negative feedback effect on the hypothalamic-pituitary system. This results in increased secretion of FSH may lead to the selection and maturation of the follicle. The third generation, letrozole, has recently been used for induction of ovulation in women with syndrome resistant to clomiphene citrate or inadequate endometrial thickness during treatment with clomiphene citrate polycystic ovary. Many clinical studies have indicated that treatment with letrozole da best ovulation and pregnancy rate compared with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome.

**Objectives.** Knowing the ovulation rate and pregnancy rate of drug letrozole as ovulation inducing first-line in patients with primary or secondary infertility service Biology of Human Reproduction Gynaecology and Obstetrics Hospital National Medical Center No.3 La Raza.

**Material and methods.** A descriptive, observational, prospective, quasi-experimental study. The pilot population included patients treated in the Service of Human Reproduction Biology who studied with diagnosis of infertility and chronic anovulation WHO Group II and who were discarded or corrected other causes of infertility. In which started Letrozole for induction of ovulation frontline. Data were recorded on a collection sheet that included patient's name, social security number, age, diagnosis, duration of infertility, basal hormonal determinations of progesterone on day 21 of the cycle and follicular monitoring with subsequent ultrasound were performed at determining ovulation with progesterone. The variables studied were the rates of ovulation, pregnancy, abortion achieved with administration of letrozole. The results were analyzed using descriptive statistics. The pilot study group consisted of patients with infertility associated with chronic anovulation and were candidates for pharmacological induction of ovulation during the period from 1 March to 31 May 2013 and accepted voluntarily to through informed consent to participate in the study. The sample was composed of the total number of 125 patients undergoing ovulation induction with letrozole as ovulation -inducing drug frontline.

**Results.** Of the 125 patients, the age range was 22 to 38 years, the total number of patients with 77% achieving ovulation letrozole single pregnancy was achieved in 8 of them (8%), of which 3 were abortion, and 5 reached term.

**Conclusion.** Ovulation rate, pregnancy and abortion does not change compared to other ovulation inducing drugs frontline

**Keywords.** *Letrozole, induction, ovulation, pregnancy, abortion*

## MARCO TEORICO

La anovulación crónica es un problema común y es responsable de aproximadamente del 40% de la infertilidad femenina. [1].

El citrato de clomifeno es considerado como el fármaco de elección para la primera línea de tratamiento de la disfunción anovulatoria. [1] Se administra por vía oral, tiene pocos efectos secundarios es fácilmente disponible y es barato. Aunque las tasas de ovulación están en el rango de 70-80%, las tasas de embarazo son significativamente inferiores en alrededor de 30-40%. [1]

El citrato de clomifeno es un compuesto no esteroideo, estructuralmente similar a los estrógenos, produce un bloqueo hipotalámico sobre los receptores estrogénicos. Este a su vez desencadena la liberación de FSH desde la hipófisis anterior con las siguientes alteraciones en la pulsatilidad de GnRH, también tiene acción estrogénica periférica a nivel del endometrio y el moco cervical, y por ende se podría explicar la discrepancia en las tasas de ovulación y las tasas de embarazo. [1].

La resistencia al citrato de clomifeno junto con los efectos secundarios como el desarrollo de múltiples folículos y formación de quistes son áreas de preocupación. [1]

El Letrozol, un inhibidor de aromatasa, se introdujo en práctica de la infertilidad en el año 2000 y es considerado como segunda opción de tratamiento de primera línea, sobre todo en las mujeres con la resistencia de clomifeno. [1]

En contraste con el citrato de clomifeno, el letrozol con la dosis habitual de 2,5 mg provoca una respuesta monofolicular y no afecta adversamente ya sea el endometrio o el moco cervical, debido a la ausencia de un bloqueo periférico del receptor de estrógeno. [1]

La pregunta a menudo sobre si es mejor que el citrato de clomifeno como primera opción de tratamiento de primera línea aún sigue sin respuesta y una respuesta clara tendría importantes implicaciones clínicas para especialistas en infertilidad.[1]

Varios estudios han analizado letrozol versus clomifeno como tratamiento de primera línea en la infertilidad por anovulación. [1]

Bayar U et al compararon letrozol frente al citrato de clomifeno como primera línea de agentes inductores de la ovulación. No hubo efecto significativo ya sea la diferencia en la tasa de ovulación o la clínica la tasa de embarazo entre los dos grupos [(65,7% vs 74,7%) y (9,1% frente a 7,4%)] [1].

Letrozol, un inhibidor selectivo de la aromatasa, previene la conversión de andrógenos a estrógenos, liberando de este modo el eje hipotálamo-hipófisis de la retroalimentación negativa de estrógenos, lo que resulta en un aumento de la

secreción de FSH a partir la hipófisis anterior. Los andrógenos acumulados en el ovario aumentan aún más la sensibilidad a la FSH folicular. [2]

Letrozol es un inhibidor de la aromatasa de tercera generación [2].

Es importante destacar que, a diferencia de citrato de clomifeno, el letrozol está desprovisto de cualquier acción anti estrogénico periférica. El letrozol también se elimina de la circulación más rápidamente debido a una media vida más corta (48 horas) en comparación con el citrato de clomifeno que puede tardar hasta 2 meses debido a su vida media prolongada (2 semanas).[2]

Letrozol, un inhibidor de la aromatasa, ha atraído la atención durante mucho tiempo como un agente oral con una tasa de ovulación informada del 70-85 % y una tasa de embarazo de 20-27 % por ciclo.[2]

Por otra parte, su uso en pacientes Citrato de Clomifeno- resistentes con Síndrome de Ovarios Poliquísticos pueden lograr la ovulación en 54,6 a 84,4 % de los casos. [2]

Aunque el tratamiento con gonadotropinas es a menudo exitoso en los pacientes, sin embargo, son caros y tienen el riesgo de hiperestimulación ovárica (SHO) y embarazos múltiples. [3]

La Inducción de la ovulación es considerada constantemente como un elemento esencial en el procedimiento de tratamiento para pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico. [4]

A pesar de que el Citrato de Clomifeno es todavía el agente tradicional que se usa para inducir la ovulación en esta condición, la resistencia de clomifeno, se produce en el 20-25% de los pacientes. [4]

Los Inhibidores de la aromatasa son agentes que suprimen la biosíntesis de estrógenos y, por lo tanto, reducen el efecto de retroalimentación negativa sobre el sistema hipotálamo-hipofisario. Esto da lugar a aumento de la secreción de la FSH que puede conducir para la selección y la maduración del folículo.[4]

Muchos estudios clínicos han indicado que el tratamiento con letrozol da mejor tasa de ovulación y embarazo en comparación con el citrato de clomifeno en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico. [4]

Por último, la eficacia de un agente para inducir la ovulación deben ser evaluados por la tasa de embarazo. [4]

La comprensión de los efectos de los andrógenos sobre la maduración del folículo y la inducción de la ovulación ha sido objeto recientemente de un cambio considerable. [5]

La inducción de la ovulación se reconoce como un tratamiento esencial para el Síndrome de Ovarios Poliquístico. [6]

En 2001, un inhibidor de la aromatasa letrozole, que era utilizado para tratar y prevenir el cáncer de mama, fue reportado por primera vez para ser eficaz para la inducción de la ovulación y parecía evitar los efectos desfavorables de citrato de clomifeno y gonadotropina. [6]

En los últimos años se han realizado muchos ensayos controlados aleatorios para evaluar la eficacia y seguridad de letrozole en SOP, pero las conclusiones no han sido consistentemente completadas. [6]

Además, no ha habido ningún metaanálisis para proporcionar evidencia definitiva acerca de si letrozole es superior al citrato de clomifeno. [6]

Por otro lado, Begum et al. ( 2009 ) supone que, debido a la duración de la vida mucho más corta ( 2 días ) y la ausencia de efectos antiestrogénicos en la fase folicular , la concentración de estradiol aumentó y por consiguiente, el endometrio creció más rápido , y por lo tanto hubo un mayor grosor endometrial en el día de la administración de HCG , a favor de la nidación y una mayor tasa de embarazo era de esperar teóricamente ( Zhang et al . , 2007 ). [6]

Ensayos aleatorios bien diseñados son esenciales para confirmar si el letrozol puede introducirse como tratamiento de primera línea con SOP. [6]

La infertilidad inexplicada es uno de los diagnósticos más frecuentes de infertilidad encontrados por los ginecólogos. [7]

Varios estudios revelaron que el citrato de clomifeno tiene un efecto perjudicial sobre el moco cervical cantidad y la calidad y el desarrollo endometrial lo que resulta en una disminución del flujo sanguíneo uterino, adelgazamiento de endometrio, defecto de la fase lútea y el fracaso de la implantación [7]

Durante más de cuatro décadas, el citrato de clomifeno ha sido la primera línea de tratamiento para la inducción de la ovulación en las mujeres con infertilidad por anovulación y superovulación en parejas con infertilidad inexplicada, endometriosis leve y factor masculino leve de la infertilidad. [7]

Varios estudios revelaron que letrozol puede ser utilizado como una alternativa al citrato de clomifeno para inducir la superovulación en pacientes con infertilidad inexplicada. [7]

La dosis óptima y la duración de la administración de letrozol para la superovulación en pacientes con infertilidad inexplicables aún no están claras. En varios estudios de presentación de informes el uso de letrozol por superovulación, letrozol fue administrada de ciclo del día 3 a 7 con dosis diaria que oscila de 2,5 mg a 7,5 mg. [7]. En un estudio controlado aleatorizado, Al-Fadhli et al encontraron que la tasa de embarazo fue significativamente mayor

en los pacientes con infertilidad inexplicada tratados con 5 mg / día en comparación con aquellos tratados con 2,5 mg / día .[7] Por otro lado, un reciente ensayo aleatorizado controlado reveló que las tasas de embarazo fueron similares en los tres grupos de pacientes con infertilidad inexplicada tratados con tres dosis diferentes de letrozol (2,5, 5 o 7,5 mg / día) .[7]

Los Inhibidores de la aromatasa (IA) fueron desarrollados originalmente para el tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres posmenopáusicas.[8] Su uso en la medicina reproductiva ha sido ampliamente estudiado en la última década. El letrozol es una opción atractiva por su vía oral de la administración, costo, perfil de seguridad y eficacia en la inducción de la ovulación y estimulación ovárica [8]. El letrozol tiene el potencial de ser la opción de tratamiento de primera línea para la inducción de la ovulación en pacientes con SOP, en la estimulación ovárica para la FIV merece estudio.[8]

La aromatasa es un miembro del complejo enzimático citocromo P450. Cataliza la limitante de la velocidad paso final en la producción de estrógenos y la hidroxilación de androstenediona en estrona y testosterona a estradiol.

Es activo en (ovarios y la placenta) (Mama, tejido adiposo, cerebro, músculo, fibroblastos, hígado y osteoblastos) [8]

El primer inhibidor de la aromatasa (AI) aminoglutetimida fue licenciado en 1981. Esto fue seguido por el desarrollo de la segunda generación AI, fadrozol, y finalmente el primer registro de la tercera generación de agentes, letrozol (Femara, Novartis, Basilea, Suiza), en Francia a mediados de 1996. [8]

Letrozol inhibe las Isoenzimas P450 2A6 y 2C19 del complejo de la enzima aromatasa. Letrozol es el más ampliamente utilizado ya que estudios han demostrado su efecto beneficioso en el tratamiento del cáncer de mama avanzado. [8].

El letrozol es rápidamente y completamente absorbido desde el tracto gastrointestinal con biodisponibilidad absoluta de 99%. [8] Es rápida y extensamente distribuido en los tejidos con un enlace a las proteínas plasmáticas de aproximadamente el 60% [8] .

La principal vía de eliminación es a través del hígado con las isoenzimas del citocromo P450 3A4 y 2A6, convirtiendo letrozol metabolito inactivo.[8] El terminal de vida media de eliminación en plasma es de aproximadamente 2 días, y la supresión máxima de la concentración de estrógenos es alcanzado en 48-78 horas después de administrar una dosis única oral.[8] Con la administración diaria continua de 2.5/ 5 mg, la concentración plasmática a nivel de estado estacionario se alcanza a las 2-6 semanas. [8] El estado estacionario los niveles se mantienen en el tiempo, y por lo tanto se puede concluir que no se produce acumulación continua de letrozol. [8]

El letrozol es altamente específico de la actividad de inhibición de la aromatasa, yno hay efecto observado sobre la esteroidogénesis adrenal. Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos fueron generalmente de leve a

moderada, y muchos fueron atribuidos a la enfermedad de base o de las consecuencias fisiológicas de privación de estrógenos, incluyendo los sofocos, fatiga, aumento de la sudoración, dolor en las articulaciones, dolor de cabeza, hinchazón, dolor de espalda y en la disminución de las náuseas. [8]

Después de la introducción de inhibidores de la aromatasa para el tratamiento de cáncer de mama, pronto se dió cuenta de que estos agentes tenían potencial para el tratamiento de otras condiciones dependientes de estrógenos, particularmente en la práctica ginecológica.[8] Una aplicación de interés particular es el uso de los inhibidores de la aromatasa para la inducción de la ovulación en mujeres con diabetes tipo II OMS por anovulación.[8] La primera "prueba de principio" informada en esta área fue de Mitwally y Casper. Ellos fueron capaces de demostrar que el letrozol es efectivo en la inducción de la ovulación en mujeres con ovario poliquístico (SOP) que, o bien había fallado en la respuesta al tratamiento con citrato de clomifeno (CC) o que tenían escaso desarrollo endometrial con este agente.[8] El mismo grupo de investigadores llegó a informar de un estudio observacional de cohortes de pacientes con respuesta deficiente al clomifeno, con una tasa de embarazo del 25% después del tratamiento con letrozol. [8]

Los efectos secundarios de CC incluyen sofocos, malestar en la mama, distensión abdominal, náuseas y vómitos, insomnio, dolor de cabeza, cambios de humor, mareos y pérdida de cabello. [8]

El letrozol se asoció con una tasa de ovulación significativamente mayor (84% vs 60%) y la tasa de embarazo (27% vs 16%) en comparación con CC. [8]

La infertilidad femenina obedece a múltiples causas y debe estudiarse de manera sistemática. La causa más corriente de infertilidad médicamente tratable es el síndrome de poliquistosis ovárica (SPQO). Este síndrome se da con frecuencia entre las mujeres jóvenes y es la causa del 70% de las infertilidades anovulatorias. Por esta razón, se trata de un trastorno importante que precisa cribado y tratamiento en Atención Primaria.[9] En los últimos 10 años se ha comprobado que la sensibilización a la insulina mediante el adelgazamiento o la metformina representa un tratamiento seguro y eficaz para la infertilidad por SPQO, que elimina el riesgo de embarazos múltiples y reduce, en ocasiones, el riesgo de pérdida temprana del feto, si se compara con los fármacos inductores de la ovulación[9]. Los autores consideran la metformina como tratamiento de primera línea, pues ofrece la ventaja de facilitar una ovulación simple normal, reducir las pérdidas tempranas del embarazo y, lo que es aún más importante, modificar los malos hábitos y fomentar el adelgazamiento antes del embarazo. La pérdida de peso no sólo mejora la fertilidad, sino que también reduce los desenlaces adversos del embarazo asociados a la obesidad.[9]

Segawa et al. han aceptado que el letrozol y el citrato de clomifeno tienen el mismo efecto en el resultado del embarazo en el SOP, aunque letrozol no es tóxico y no tiene ninguna asociación con anomalías congénitas importantes [10].



## **JUSTIFICACION.**

La anovulación crónica es considerada la primera causa de infertilidad en mujeres en nuestro país y representa una de las principales causas de atención médica en nuestro servicio.

Para su tratamiento dentro del manejo existen diferentes fármacos entre los que se pueden citar: Citrato de Clomifeno, Gonadotropinas, Inhibidores de Aromatasa. Los inhibidores de aromatasa han sido propuestos como fármacos para inducción de ovulación debido a mayores tasas de embarazo aumentando el grosor endometrial así como disminución del moco cervical.

Por ello este estudio está dirigido a conocer la utilidad del letrozol como fármaco inductor de la ovulación de primera línea en aquellas mujeres anovuladoras crónicas con infertilidad primaria o secundaria en la población del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital de Ginecoobstetricia no. 3 del Centro Médico Nacional La Raza.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En el servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del CMN “La Raza” IMSS, se atiende a un gran número de mujeres que cursan con infertilidad, siendo la anovulación crónica una de las principales causas registrada en la literatura nacional e internacional, así como causa de mayor solicitud de atención médica en nuestro hospital. Sabiendo además que existen diversos fármacos que se utilizan como inductores de la ovulación, entre ellos los inhibidores de la aromatasa (letrozol). En nuestro hospital se utilizó citrato de clomifeno como fármaco de primera línea para inducción de la ovulación. Este estudio intenta demostrar la efectividad de inhibidores de aromatasa como fármacos de primera línea como inductores de ovulación.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

¿Cuál es la tasa de ovulación y la tasa de embarazo del letrozol como fármaco de inductor de la ovulación de primera línea en pacientes con infertilidad primaria o secundaria?

## **OBJETIVOS.**

### **General.**

- Conocer la tasa de ovulación y la tasa de embarazo del letrozol como fármaco de inductor de la ovulación de primera línea en pacientes con infertilidad primaria o secundaria en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3 Centro Médico Nacional La Raza.

### **Específicos**

- Identificar cuál es la tasa de ovulación y la tasa de embarazo en pacientes con infertilidad primaria y secundaria y que respondieron a letrozol como fármaco inductor de la ovulación de primera línea.

## **HIPOTESIS.**

### **Hipótesis de trabajo.**

La tasa de ovulación y la tasa de embarazo es alta en aquellas mujeres con infertilidad primaria o secundaria sometidas a inducción de ovulación con letrozol como fármaco de primera línea.

### **Hipótesis nula**

La tasa de ovulación y la tasa de embarazo es nula o baja en aquellas mujeres con infertilidad primaria o secundaria sometidas a inducción de ovulación con letrozol como fármaco de primera línea.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA EL GRUPO DE ESTUDIO.**

Mujeres con deseo de embarazo portadoras de anovulación crónica como causa de infertilidad primaria o secundaria, con otros factores de infertilidad descartados o corregidos.

### **Criterios de inclusión.**

- Pacientes en edad reproductiva, menores de 38 años de edad
- Pacientes con infertilidad
- Pacientes con alteración del factor neuroendocrino secundario a anovulación crónica
- Pacientes con deseo de fertilidad y se encontraban en protocolo de inducción de ovulación en el servicio de Biología de la Reproducción de dicho hospital
- Pacientes que se haya descartado o corregido otras causas de infertilidad.

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes que hayan sido manejadas previamente con otros fármacos inductores de la ovulación
- Pacientes con información clínica incompleta.

### **Criterios de eliminación.**

Intolerancia al fármaco.

**TIPO DE ESTUDIO:**

Descriptivo, Observacional, Retrospectivo

**DISEÑO**

No experimental descriptivo

## **POBLACION.**

El grupo de estudio estuvo compuesto por las pacientes con infertilidad asociada a anovulación crónica y que fueron candidatas a inducción farmacológica de la ovulación durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de marzo al 31 de mayo del 2013.

## **LUGAR DE REALIZACION DEL ESTUDIO**

El estudio se realizó en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital de Ginecología y Obstétrica No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinoza De los Reyes Sánchez” del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## **TAMANO DE LA MUESTRA**

La muestra quedo integrada por el número total de 125 pacientes sometidas a inducción de la ovulación con letrozol como fármaco inductor de ovulación de primera línea.

## **RECURSOS INFRAESTRUCTURA**

Se contó con expedientes clínicos de las pacientes, así como resultados de laboratorio.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable independiente:

1. Letrozol

Variables dependientes:

2. Tasa de ovulación
3. Tasa de embarazo\
4. Tasa de aborto



## **DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

### **Variable independiente**

#### **Letrozol**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: inhibidor de aromatasas, fármaco de primera línea como inductor de la ovulación

DEFINICIÓN OPERACIONAL: administración de letrozol dosis (2.5, 5, 7 mg ) por ciclo a partir del día 3 o 5 del ciclo menstrual como inductor de ovulación

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa

ESCALA: continua

UNIDAD DE MEDICIÓN: miligramos

### **Variables dependientes.**

#### **Tasa de ovulación**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: es la probabilidad de maduración y liberación de uno o varios óvulos por rotura de folículo de Graaf

DEFINICIÓN OPERACIONAL: es el porcentaje de éxito de ciclos ovulatorios comprobados con medición de progesterona

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA: dicotómica

UNIDAD DE MEDICIÓN: existencia o no de ovulación.

### **Tasa de embarazo**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: es la probabilidad de lograr un embarazo en pacientes anovuladoras crónicas con inducción de ovulación con letrozol

DEFINICIÓN OPERACIONAL: es el porcentaje de embarazos logrados con inducción de ovulación con letrozol

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA: dicotómica

UNIDAD DE MEDICIÓN: existencia o no de embarazo

### **Tasa de aborto.**

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: es la probabilidad de abortos que pudieran presentarse en aquellas pacientes con embarazo logrado con letrozol

DEFINICIÓN OPERACIONAL: es el porcentaje de pérdidas gestacionales menores de 20 semanas de gestación, que se presenten en aquellas mujeres que lograron el embarazo con uso de letrozol

TIPO DE VARIABLE: cualitativa

ESCALA: dicotómica

UNIDAD DE MEDICIÓN: perdida o no de la gestación

## **MATERIAL Y METODOS**

El estudio se realizó en la UMAE HGO No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” Centro Médico Nacional La Raza.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. La población en estudio incluyó pacientes atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana que cursaron con infertilidad y diagnóstico de anovulación crónica del grupo II OMS y en quienes se descartaron o corrigieron otras causas de infertilidad. En las cuales se inició Letrozol como inductor de la ovulación de primera línea. Los datos fueron registrados en una hoja de recolección que incluyo nombre de la paciente, número de seguridad social, edad, diagnóstico, tiempo de infertilidad. Las variables a estudiar fueron las tasas de ovulación, embarazo, aborto logrados con la administración del letrozol. Los resultados fueron analizados utilizando estadística descriptiva.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Estadística descriptiva como medidas de tendencia central (media y mediana).

## ASPECTOS ETICOS

Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

El presente estudio de investigación se realizará bajo el criterio de revisión de expedientes clínicos de manera retrospectiva por lo que no es indispensable un consentimiento informado para la realización del mismo ya que no involucra sujetos de investigación como en un diseño experimental, de acuerdo a base legal con fundamento en la Ley general de salud en materia de investigación para la salud y considerando el título primero, capítulo único, artículos 3º y 5º. título segundo, capítulo primero, artículos 13, 14, (fracciones V, VI, VII), artículo 17, fracción 1: que al pie dice: Investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que o se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta. Artículos 20, 21, 22 y 23. Capítulo tercero, artículo 72. Título sexto, capítulo único, artículos 113, 114, 115, 116 y 119.

## RESULTADOS.

Se estudiaron un total de 125 pacientes vistas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del HGO 3 CMN La Raza con diagnóstico de infertilidad y anovulación crónica del grupo II de la OMS.

La edad mínima de las pacientes fue de 22 años y la edad máxima 38 años, la mediana de edad fue de 32 años. **Cuadro 1** . En el grupo de edad de 21 a 25 años se estudiaron 14 pacientes (11%), en el grupo de 26-30 años 34 pacientes (27%), en el grupo de edad mayor de 30 años participaron 77 pacientes (62%). Con un promedio de edad de 30.93 años. **Cuadro 2. Grafica 1.**

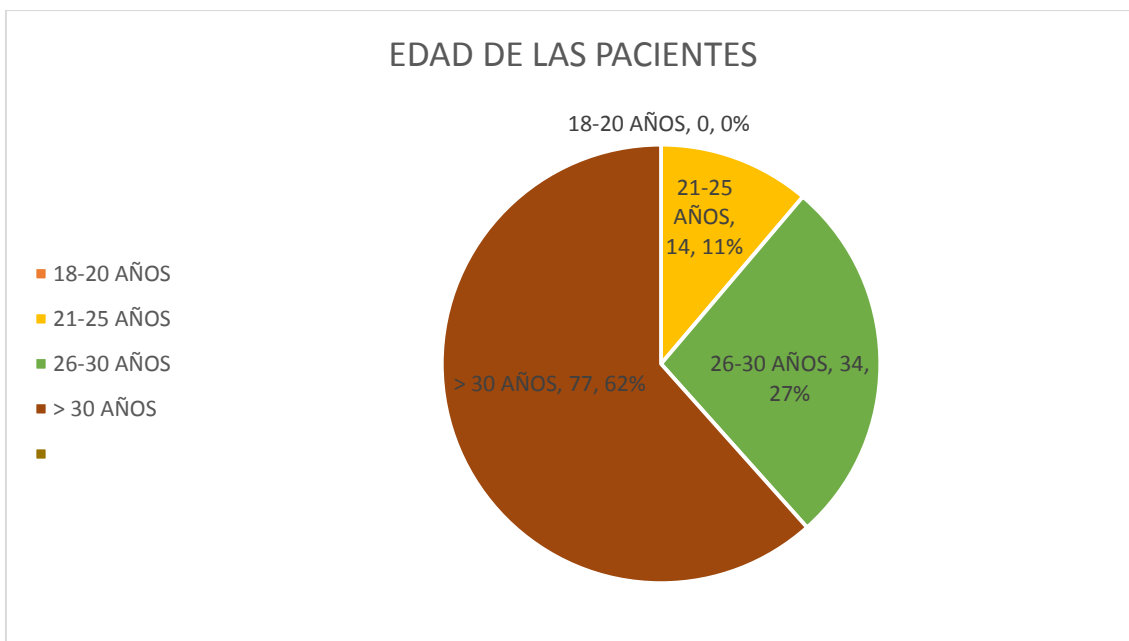
Edad de las pacientes

N	Válidos	125
	Perdidos	489
Media		30.93
Error típ. de la media		.333
Mediana		32.00
Moda		35
Mínimo		22
Máximo		38

**Cuadro 1. Edad mínima, máxima y mediana de las pacientes**

EDAD	PACIENTES
18-20 AÑOS	0
21-25 AÑOS	14
26-30 AÑOS	34
> 30 AÑOS	77
PROMEDIO EDAD: 30.93	
<b>Cuadro 2. Edad de las pacientes</b>	

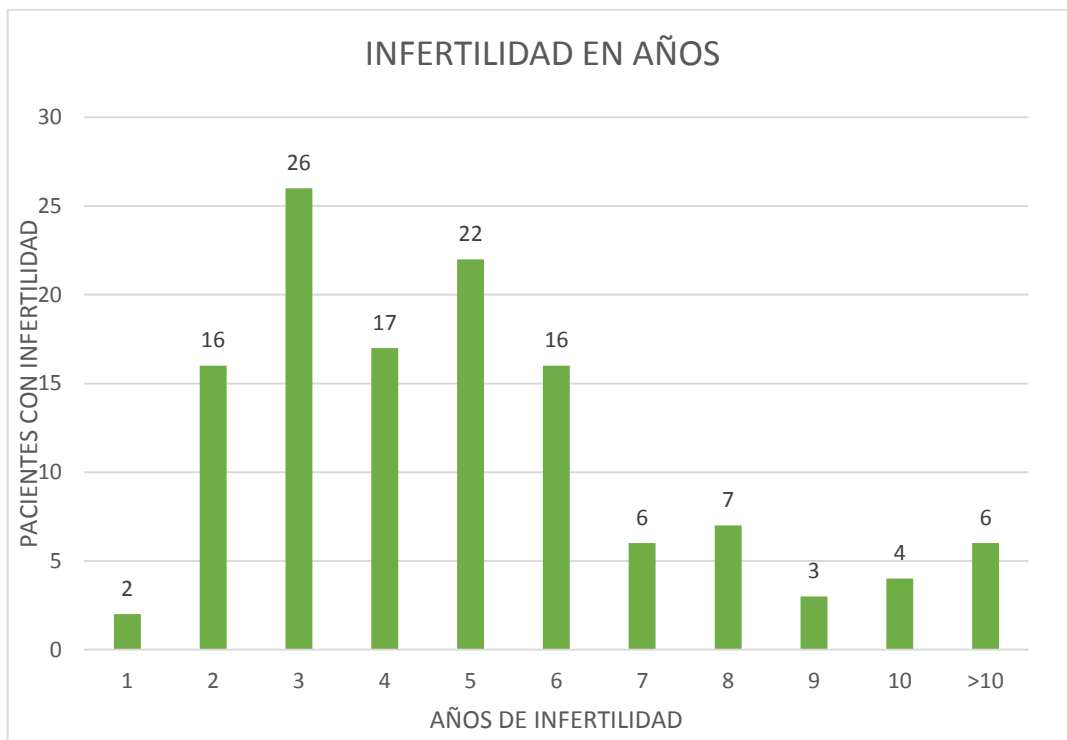
**Grafica 1. Edad de las pacientes**



Cursaron con infertilidad de 1 año de evolución 2 pacientes (2%), 2 años con infertilidad 16 pacientes (13%), 3 años con infertilidad 26 pacientes (21%), 4 años con infertilidad 17 pacientes (13%), 5 años con infertilidad 22 pacientes (18%), 6 años con infertilidad 16 pacientes (13%), 7 años con infertilidad 6 pacientes (5%), 8 años con infertilidad 7 pacientes (5%), 9 años con infertilidad 3 pacientes (2%), 4 pacientes con 10 años de infertilidad (3%), y 6 pacientes con más de 10 años de infertilidad (5%). **Cuadro 3. Grafica 2. Grafica 3.**

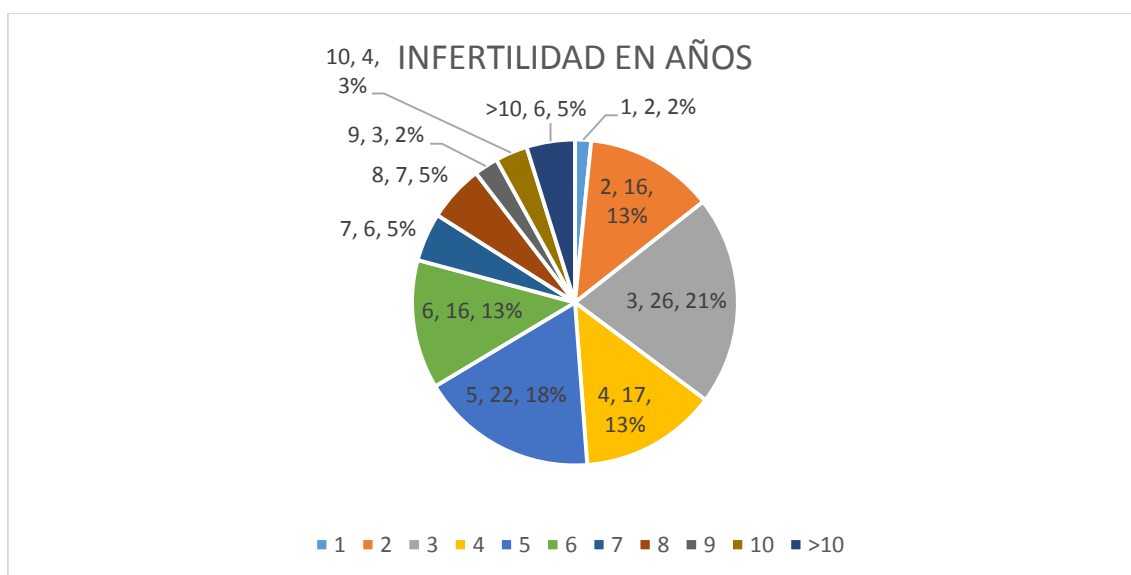
AÑOS DE INFERTILIDAD	PACIENTES
1	2
2	16
3	26
4	17
5	22
6	16
7	6
8	7
9	3
10	4
>10	6
<b>Total</b>	<b>125</b>

**Cuadro 3. Años de infertilidad**





**Grafica 2. Años de infertilidad**



**Grafica 3. Años de infertilidad**

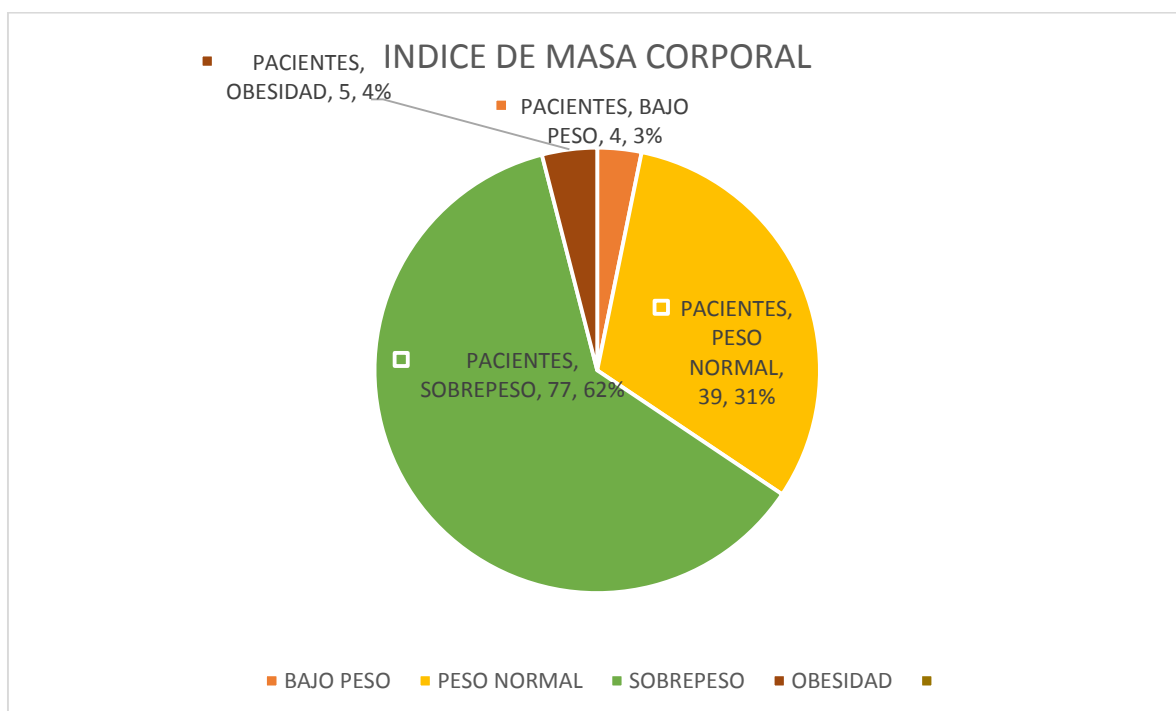
El tiempo mínimo de infertilidad fue de 1 año, el tiempo máximo de infertilidad fue de 15 años, con una media de 5.02 años de infertilidad. **Cuadro 3.1**

Infertilidad en años		
N	Válidos	121
	Perdidos	492
Media		5.02
Error típ. de la media		.255
Mediana		5.00
Moda		3
Mínimo		1
Máximo		15

**Cuadro 3.1. Años de infertilidad**

Se calculó el índice de masa corporal de cada paciente. Cursaron con bajo peso 4 pacientes (3%), peso normal 39 pacientes (31%), sobrepeso 77 pacientes (62%) , obesidad 5 pacientes (4%). **Cuadro 4. Grafica 4.**

IMC	PACIENTES
BAJO PESO	4
PESO NORMAL	39
SOBREPESO	77
OBESIDAD	5
PROMEDIO	25.45
<b>Cuadro 4. IMC</b>	



**Gráfica 4. Índice de masa corporal**

El índice de masa corporal mínimo fue de 17 kg/m<sup>2</sup> y el IMC máximo fue de 32.7 kg/m<sup>2</sup>, con una media de 25.44 kg/m<sup>2</sup>.

#### Índice de masa corporal

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
IMC	125	17.00	32.70	25.4458	3.02220
N válido (según lista)	125				

**Cuadro 4.1. Índice de masa corporal**

#### Índice de masa corporal

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
17.00	1	.2	.8	.8
17.10	1	.2	.8	1.6
17.28	1	.2	.8	2.4
18.10	1	.2	.8	3.2
19.00	1	.2	.8	4.0
19.30	2	.3	1.6	5.6
20.41	1	.2	.8	6.4
20.56	1	.2	.8	7.2
20.80	1	.2	.8	8.0
21.09	1	.2	.8	8.8
21.10	1	.2	.8	9.6
21.28	1	.2	.8	10.4
21.33	1	.2	.8	11.2
21.60	1	.2	.8	12.0
21.90	1	.2	.8	12.8
22.00	1	.2	.8	13.6
22.08	1	.2	.8	14.4
22.20	2	.3	1.6	16.0

22.22	1	.2	.8	16.8
22.30	1	.2	.8	17.6
22.70	2	.3	1.6	19.2
22.74	1	.2	.8	20.0
22.76	1	.2	.8	20.8
22.90	1	.2	.8	21.6
23.01	1	.2	.8	22.4
23.20	1	.2	.8	23.2
23.25	1	.2	.8	24.0
23.40	1	.2	.8	24.8
23.50	1	.2	.8	25.6
23.60	1	.2	.8	26.4
23.69	1	.2	.8	27.2
23.82	1	.2	.8	28.0
24.09	1	.2	.8	28.8
24.16	1	.2	.8	29.6
24.21	1	.2	.8	30.4
24.26	1	.2	.8	31.2
24.30	1	.2	.8	32.0
24.70	1	.2	.8	32.8
24.90	1	.2	.8	33.6
25.00	2	.3	1.6	35.2
25.20	2	.3	1.6	36.8
25.30	2	.3	1.6	38.4
25.31	1	.2	.8	39.2
25.40	3	.5	2.4	41.6
25.54	1	.2	.8	42.4
25.60	1	.2	.8	43.2
25.70	1	.2	.8	44.0
25.77	1	.2	.8	44.8
25.78	1	.2	.8	45.6
25.80	1	.2	.8	46.4
25.90	1	.2	.8	47.2
26.00	1	.2	.8	48.0
26.12	1	.2	.8	48.8
26.20	1	.2	.8	49.6
26.22	1	.2	.8	50.4

26.33	2	.3	1.6	52.0
26.40	3	.5	2.4	54.4
26.50	3	.5	2.4	56.8
26.56	1	.2	.8	57.6
26.57	1	.2	.8	58.4
26.60	2	.3	1.6	60.0
26.75	1	.2	.8	60.8
26.79	1	.2	.8	61.6
26.92	1	.2	.8	62.4
26.95	1	.2	.8	63.2
26.96	1	.2	.8	64.0
27.00	4	.7	3.2	67.2
27.02	1	.2	.8	68.0
27.03	1	.2	.8	68.8
27.07	1	.2	.8	69.6
27.10	2	.3	1.6	71.2
27.15	1	.2	.8	72.0
27.20	1	.2	.8	72.8
27.30	3	.5	2.4	75.2
27.34	1	.2	.8	76.0
27.40	1	.2	.8	76.8
27.57	1	.2	.8	77.6
27.60	3	.5	2.4	80.0
27.63	1	.2	.8	80.8
27.70	3	.5	2.4	83.2
27.84	1	.2	.8	84.0
27.92	1	.2	.8	84.8
28.00	2	.3	1.6	86.4
28.14	1	.2	.8	87.2
28.15	1	.2	.8	88.0
28.70	2	.3	1.6	89.6
28.80	1	.2	.8	90.4
29.00	1	.2	.8	91.2
29.20	1	.2	.8	92.0
29.30	2	.3	1.6	93.6
29.50	1	.2	.8	94.4
29.52	1	.2	.8	95.2

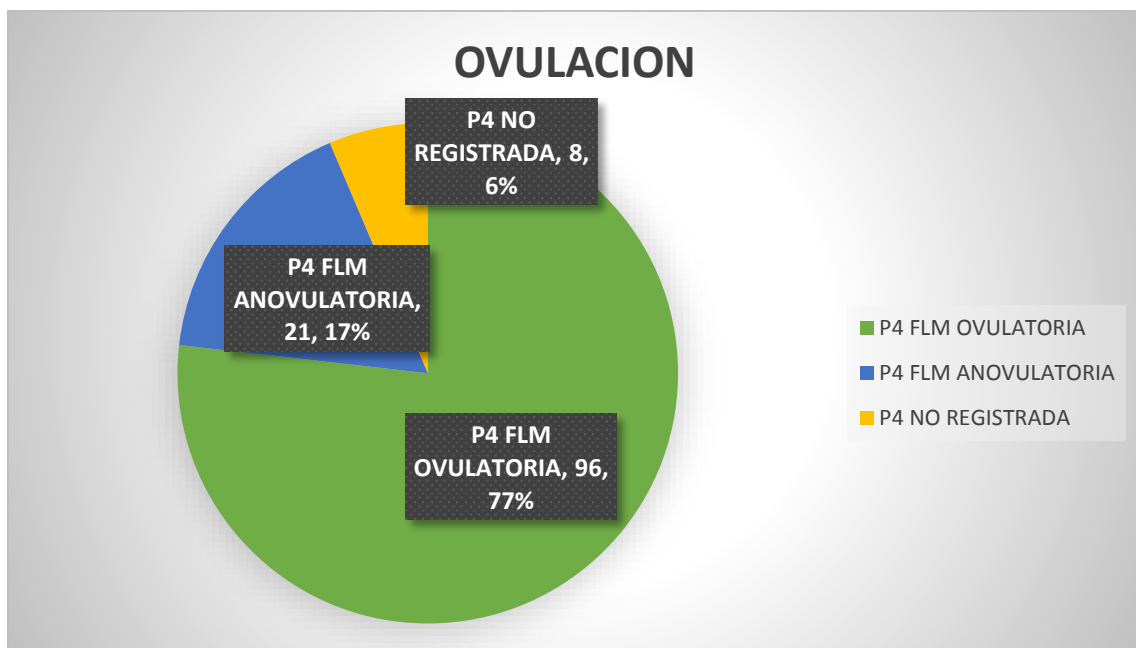
	29.87	1	.2	.8	96.0
	30.10	1	.2	.8	96.8
	30.26	1	.2	.8	97.6
	30.37	1	.2	.8	98.4
	30.70	1	.2	.8	99.2
	32.70	1	.2	.8	100.0
	Total	125	20.4	100.0	
Perdidos	Sistema	488	79.6		
Total		613	100.0		

**Cuadro 4.2 Índice de masa corporal**

Se solicitó en día 21 a 23 de ciclo menstrual toma de progesterona para valorar ciclos ovulatorios, de los cuales ovularon 96 pacientes (77%), 21 pacientes (17%) no ovularon, mientras que el resto , 8 pacientes (6%) no tenían registrado progesterona en fase lútea media en sus expedientes. **Cuadro 7. Gráfica 7.**

PROGESTERONA	PACIENTES
P4 FLM OVULATORIA	96
P4 FLM ANOVULATORIA	21
P4 NO REGISTRADA	8
TOTAL	125

**Cuadro 7. Progesterona en fase lútea media**

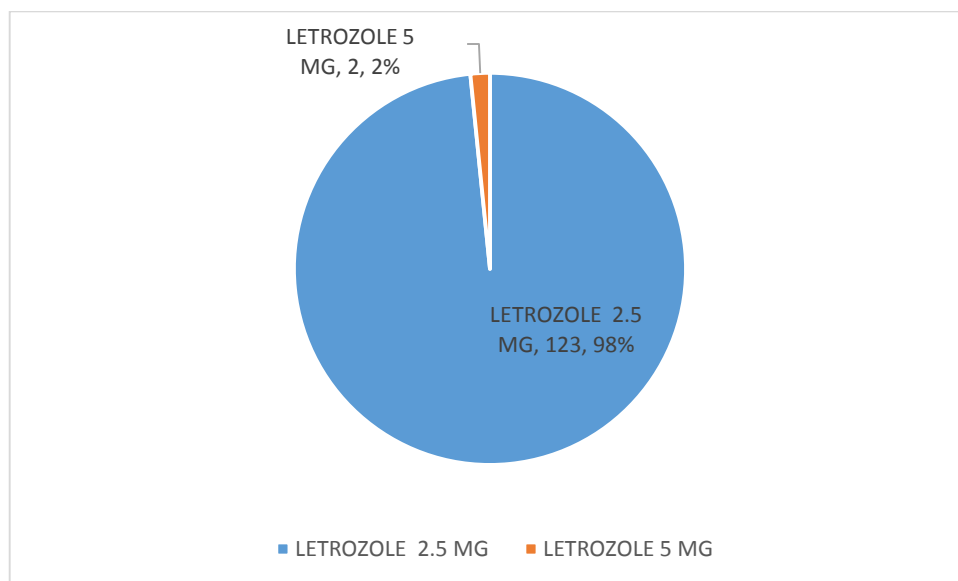


**Grafica 7. Progesterona en fase lútea media.**

De las 125 pacientes que se inició inducción de la ovulación con letrozol, en 123 pacientes (98%) se utilizó como dosis inicial 2.5 mg de letrozol, y 2 pacientes (2%) iniciaron esquema de inducción de ovulación con 5mg de letrozol. **Cuadro 8. Gráfica 8.**

DOSIS DE INICIO	PACIENTES
LETROZOLE 2.5 MG	123
LETROZOLE 5 MG	2

**Cuadro 8. Inicio de esquema de letrozol.**



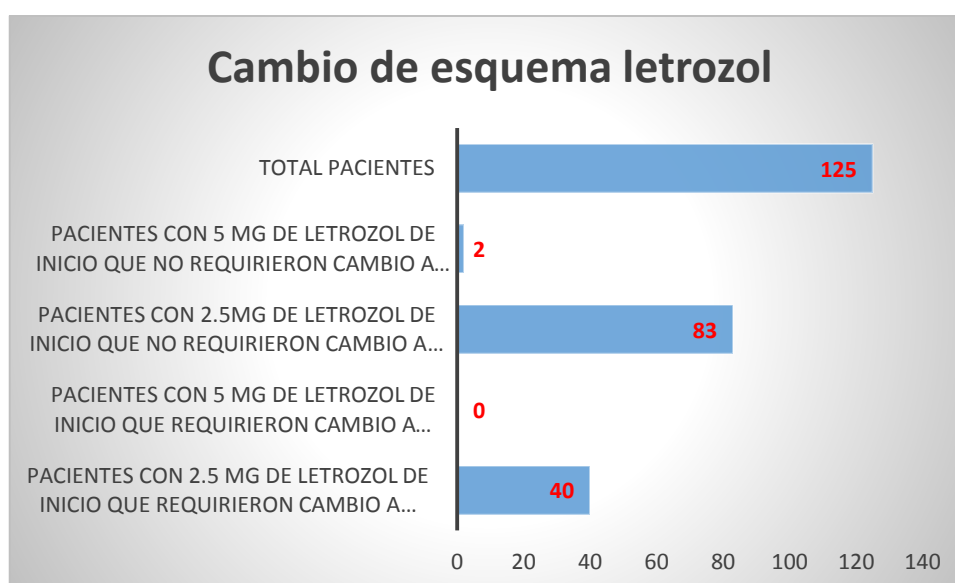
**Gráfica 8. Esquema de letrozol.**



De las 123 pacientes en las que se inició inducción de ovulación con dosis de 2.5 mg, 40 pacientes (32%) , requirieron aumento de dosis a 5 mg de letrozol, las restantes 83 pacientes ( 68%), se mantuvieron con mismo esquema de 2.5 mg, mientras que las 2 pacientes con dosis de inicio de 5mg no requirieron cambio de esquema .**Cuadro 9. Gráfica 9.**

<b>AUMENTO DE 2.5 A 5 MG LETROZOL</b>	<b>PACIENTES</b>
Pacientes con 2.5 mg de letrozol de inicio que requirieron cambio a esquema de 5 mg	40
Pacientes con 5 mg de letrozol de inicio que requirieron cambio a esquema de 7.5 mg	0
Pacientes con 2.5mg de letrozol de inicio que no requirieron cambio a esquema de 5mg	83
Pacientes con 5 mg de letrozol de inicio que no requirieron cambio a esquema de 5mg	2
Total pacientes	125

**Cuadro 9. Cambio de esquema con letrozol.**

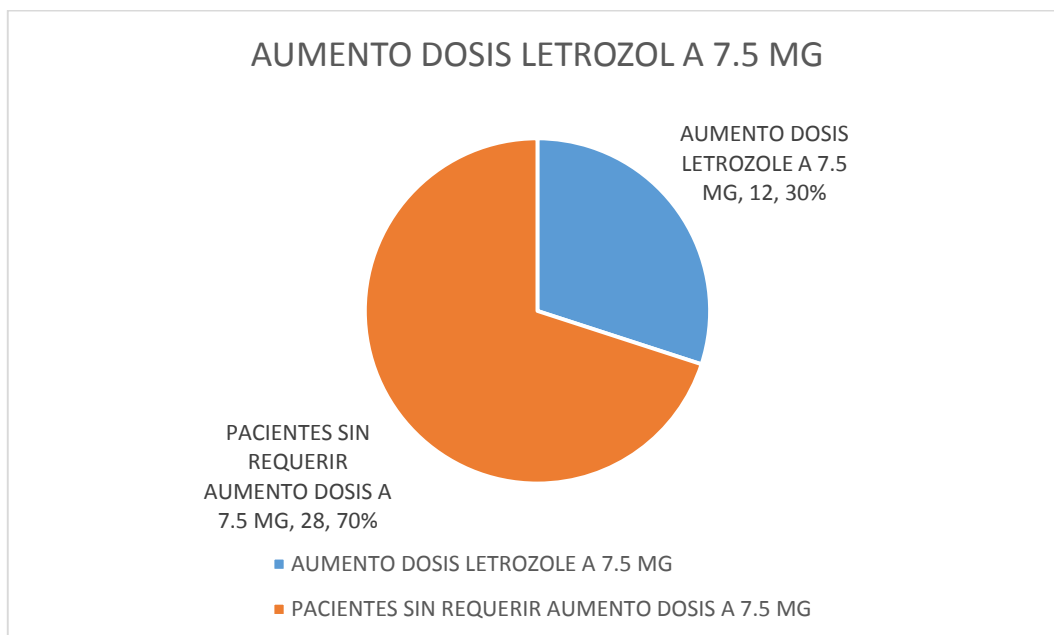


**Gráfica 9. Pacientes que requirieron cambio de esquema con letrozol.**

De las 40 pacientes que requirieron cambio de dosis de 2.5 a 5 mg de letrozol, 12 pacientes (30%) requirieron aumento a 7.5 mg de letrozol, las restantes 28 pacientes (70%), continuaron con la misma dosis de 5 mg de letrozol. **Cuadro 10. Gráfica 10.**

<b>AUMENTO DE 5 MG A 7.5 MG DE LETROZOL</b>	<b>PACIENTES</b>
AUMENTO DOSIS LETROZOL DE 5 MG A 7.5 MG	12
PACIENTES SIN REQUERIR AUMENTO DOSIS DE 5 MG A 7.5 MG	28
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>40</b>

**Cuadro 10. Cambio de esquema de letrozol de 5 a 7.5 mg.**

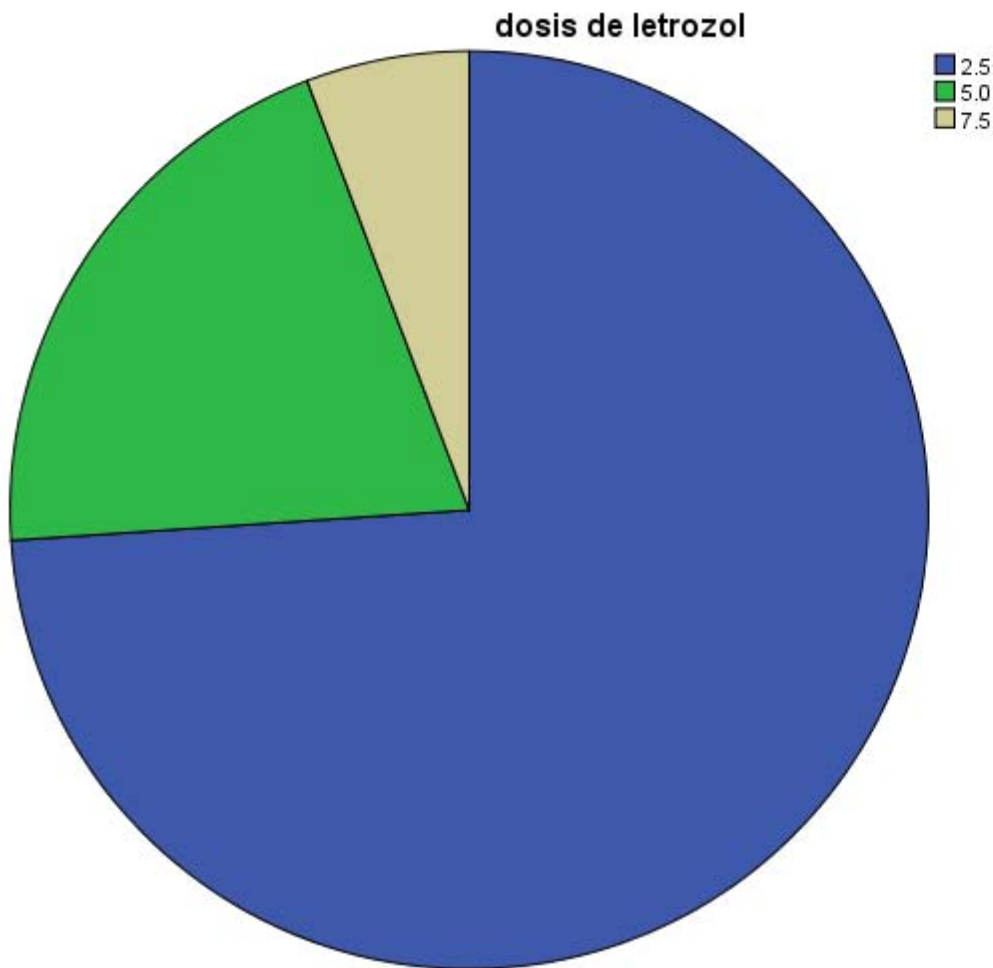


**Gráfica 10. Aumento dosis de letrozol de 5 a 7.5 mg .**

Se llevaron a cabo 261 ciclos de letrozol, de los cuales 193 ciclos ( 73.9 %) fueron con 2.5 mg de letrozol, 53 ciclos (20.3%) con 5 mg de letrozol y 15 ciclos (5.7%) con 7.5 mg de letrozol. **Cuadro 11. Grafica 11.**

Dosis de Letrozol				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	2.5	193	31.5	73.9
	5.0	53	8.6	20.3
	7.5	15	2.4	5.7
Total	261	42.6	100.0	
Perdidos	Sistema	352	57.4	
Total		613	100.0	

**Cuadro 11.**



**Grafica 11.**

De las 125 pacientes estudiadas por infertilidad secundaria a anovulación, sometidas a esquema de inducción de la ovulación con letrozol, lograron ciclos ovulatorios 96 pacientes de las cuales se embarazaron 8 pacientes (8%), el resto 88 pacientes (92%) no se embarazaron. **Cuadro 5. Gráfica 5.**

<b>PACIENTES QUE SE EMBARAZARON</b>	
<b>LOGRARON EMBARAZO</b>	8 (8%)
<b>NO LOGRARON EMBARAZO</b>	88 (92%)
<b>TOTAL DE PACIENTES QUE OVULARON</b>	96 (100%)

**Cuadro 5. Pacientes que ovularon y se embarazaron.**



**Gráfica 5. Pacientes que ovularon y se embarazaron.**

De los 8 embarazos (8%) del total de 96 pacientes con ciclos ovulatorios estudiadas, 3 de estos embarazos (37%) culminaron en aborto, mientras que los restantes 5 embarazos (63%), llegaron a término. **Cuadro 6. Gráfica 6.**

EMBARAZOS		
ABORTO	3	37%
EMBARAZO DE TERMINO	5	63%

**Cuadro 6. Culminación del embarazo.**

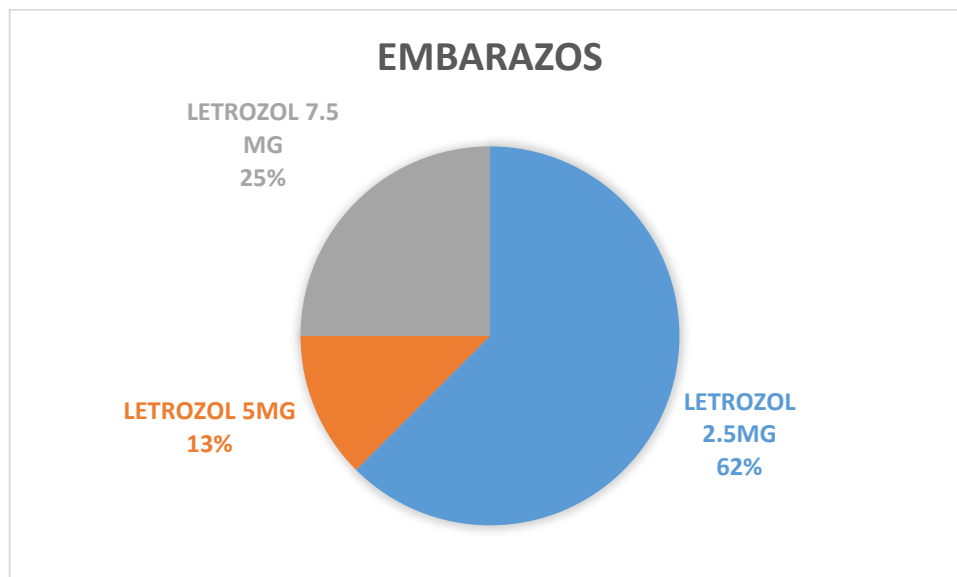


**Gráfica 6. Culminación del embarazo.**

De los 8 embarazos logrados con letrozol, 5 de ellos (62%) fueron con dosis de 2.5 mg, 1 embarazo (13%) con 5 mg de letrozol y 2 embarazos (25%) con 7.5 mg de letrozol. **Cuadro 12. Gráfica 12.**

DOSIS	EMBARAZOS
LETROZOL 2.5MG	5
LETROZOL 5MG	1
LETROZOL 7.5 MG	2

**Cuadro 12. Número de embarazos logrados por esquema de letrozol.**



**Gráfica 12. Número de embarazos logrados por esquema de letrozol.**

## DISCUSION.

Se estudiaron 125 pacientes con infertilidad primaria y secundaria vistas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana, la edad de las pacientes osciló de los 22 a los 38 años de edad, con un promedio de edad de 30.93 años, se observó que el mayor porcentaje de pacientes infértiles se encontraban en el grupo de edad de más de 30 años (62%), teniendo en cuenta que el declive de la fertilidad en la mujer es más acentuado después de los 35 años y muy importante después de los 37 años, con mínimas posibilidades alrededor de los 40 años, además a mayor edad disminuye la calidad de los ovocitos, así mismo cabe explicar que esto conlleva un incremento notable en la posibilidad de que, en caso que se logre un embarazo, termine en aborto (a 35 años es casi al doble que a los 20 años). Todo esto pudiendo explicar una tasa de embarazo menor en nuestro grupo de estudio.

Además se estudió el Índice de Masa Corporal de las pacientes, donde el 62% de la población en estudio cursaban con sobrepeso, obesidad 4%, 31 % peso normal, encontrándose la mayoría de las pacientes con sobrepeso. Conociendo que sobrepeso y obesidad pueden producir un mecanismo de retroalimentación hormonal inadecuada, con un incremento en la producción extraglandular de estrógenos, frenando la ciclicidad hipotalámica, acentúan la resistencia a la insulina en Síndrome de Ovarios Poliquísticos, todos ellos causantes de anovulación, favorecen además desarrollo de miomas uterinos, hiperplasia endometrial, lo cual disminuye la fertilidad. La obesidad complica el embarazo y aumenta la gravedad de trastornos preexistentes, incrementa las complicaciones parto y durante el parto.

El tiempo de infertilidad también se estudió, el tiempo de infertilidad en las pacientes fue de 1 hasta 15 años, con una media de 5.02 años, el mayor número de pacientes cursaban con infertilidad de 3 años de evolución (26 pacientes, 21%), donde la duración de la infertilidad influye en el pronóstico. Este en general, es bueno, a menor tiempo de infertilidad y malo a mayor tiempo de infertilidad.

Uno de los objetivos principales de este estudio fue valorar la tasa de ovulación en mujeres que cursaban con infertilidad debida a anovulación crónica, por lo cual se utilizó la medición de progesterona en día 21 a 23 del ciclo menstrual para valorar ciclos ovulatorios en las pacientes tratadas con letrozol, encontrándose que 96 de las 125 pacientes ovularon (77%).

Se utilizaron 3 esquemas de dosis de inducción de la ovulación con letrozol : 2.5 mg, 5 mg y 7.5 mg, donde se registró que a 123 pacientes se inició el esquema de inducción con 2.5 mg , de las cuales 52 pacientes (42%) ovularon, a solo 2 pacientes se inició inducción de ovulación con 5 mg de letrozol, de las cuales ninguna paciente ovulo. De las 123 pacientes que se inició inducción de ovulación con 2.5 mg de letrozol requirieron 40 pacientes (32%) aumento de la dosis a 5 mg de letrozol, de estas 40 pacientes 12 pacientes (30% ) requirieron aumento de la dosis a 7.5 mg de letrozol .

Podemos observar que el mayor número de pacientes que ovularon lo lograron con la dosis de 2.5 mg, y que en pocas pacientes solo se requirió el uso de dosis altas de letrozol para lograr ciclos ovulatorios.

Otro de los objetivos principales fue estudiar la tasa de embarazo en las pacientes. De las 125 pacientes que se inició inducción de la ovulación con letrozol, 96 pacientes lograron ciclos ovulatorios, de estas 8 pacientes (9 %) lograron embarazo, de las cuales 5 pacientes (62%) se embarazaron con 2.5 mg de letrozol, 1 paciente (13%) se embarazó con 5 mg de letrozol y 2 pacientes (25%) se embarazaron con 7.5 mg de letrozol.

Los estudios citados en el artículo de Kamath Mohan S and George Korula. **Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate.** Refieren una tasa de ovulación de (82.4%,65.7%), y una tasa de embarazo clínico de (21.6%, 9.1%) con el uso de letrozol a 2.5 mg como inductor de ovulación.

Mientras que el artículo de Hashim Hatem Abu, Maged Mashaly Abdel, Badawy Ahmed. **Letrozole versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial,** reveló una tasa de ovulación informada del 70-85 % y una tasa de embarazo de 20-27 % .

De los 8 embarazos logrados con letrozol, 3 de ellos (37%) culminaron en aborto y 5 de ellos (63%) llegaron a término.

La edad de las pacientes que cursaron con embarazo el cual llegó a término fue de (31, 32, 33, 34, 34 años) y la edad de las pacientes con embarazo que concluyeron en aborto fue de (31, 34, 34 años).



## CONCLUSIÓN.

Conociendo que la principal causa de infertilidad en mujeres en nuestro país es la anovulación crónica y por lo tanto es considerada como el motivo primordial de búsqueda de atención en los servicios de Biología de la Reproducción Humana en nuestro país, y además de que como prestadores de servicios de salud, debemos siempre tener en cuenta que existe una diversidad de fármacos inductores de ovulación con los cuales podemos apoyarnos y dar un tratamiento adecuado a nuestras pacientes, el cual logre establecer ciclos ovulatorios y posteriormente un embarazo. Dentro del grupo de estos fármacos inductores de la ovulación encontramos el citrato de clomifeno, las gonadotrofinas, inhibidores de aromatasa.

El objetivo principal de este estudio fue demostrar que así como el citrato de clomifeno que es considerado como fármaco inductor de la ovulación de primera línea; el letrozol un inhibidor de la aromatasa conocido como inductor de ovulación de tercera línea, puede ser una primera opción para iniciar el manejo de infertilidad secundaria a anovulación crónica ; ya que durante este estudio se pudo demostrar que las pacientes de nuestro servicio sometidas a ciclos de inducción de la ovulación con letrozol presentaron tasas de ovulación y embarazo similares a las mencionadas en los diversos estudios y metaanálisis de nuestra bibliografía. Además no se reportó ningún efecto adverso a la administración de este medicamento, por lo tanto a pesar de tener un costo mayor al citrato de clomifeno, el letrozol es seguro, confiable, bien tolerado por las pacientes, se utiliza el mismo esquema de 5 días, al igual que el citrato de clomifeno.

Y por último para poder llegar a tener resultados exitosos debemos iniciar un adecuado estudio de los factores de riesgo de las pacientes que pudieran interferir con la tasa de éxito de ovulación y embarazo y por lo tanto estos ser manejados y corregidos previos al inicio de los ciclos de inducción de ovulación.

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS**

### **INDUCTOR**

**OVULACIÓN:** Alteración en el funcionamiento de los ovarios, capaz de alterar la producción, maduración o liberación de óvulos en forma normal.

**ESTRÓGENOS:** Grupo de hormonas esteroideas que se sintetizan en los ovarios y glándulas suprarrenales. Tienen la función de promover el crecimiento de los órganos femeninos y el desarrollo de los caracteres sexuales femeninos secundarios (mamas, caderas, vello púbico, etc.).

**INFERTILIDAD:** La infertilidad es la incapacidad de lograr una gestación que lleve al nacimiento de un hijo, después de un año de mantener relaciones sexuales sin métodos de planificación

## **Referencias bibliográficas.**

1. Kamath Mohan S and George Korula. **Letrozole or clomiphene citrate as first line for anovulatory infertility: a debate.** Reproductive Biology and Endocrinology 2011; 9:86.
2. Hashim Hatem Abu, Maged Mashaly Abdel, Badawy Ahmed. **Letrozole versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial.** ArchGynecolObstet 2010; 282:567–57
3. Hashim Abu, El Lakany Naser, Sherief Lotfy. **Combined metformin and clomiphene citrate versus laparoscopic ovarian diathermy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial Hatem.** J. Obstet. Gynaecol. Res. 2011; 3: 169–177.
4. Nard Luciano G, Fleming Richard, Howies Colin M, Bosch Ernesto , Hamamah Samir. Ubaldi Filippo M, Hugues Jean-Noel , Balen Adam H, Nelson Scott M. **Conventional ovarian stimulation no longer exists: welcome to the age of individualized ovarian stimulation.** Reproductive BioMedicine Online 2011; 23:141-148.
5. Gleicher Norbert, Weghofer Andrea, Barad David H. **The role of androgens in follicle maturation and ovulation induction: friend or foe of infertility treatment?.** Reproductive Biology and Endocrinology 2011; 9:116.
6. He Donghong, Jiang Fengyan . **Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome.** Reproductive BioMedicine Online 2011; 23:91-96.
7. Fouda Usama M, Sayed Ahmed M. **Extended letrozole regimen versus clomiphene citrate for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: A randomized controlled trial .** Reproductive Biology and Endocrinology 2011;9:84.
8. Chi Yan Lee Vivian, Ledger William. **Aromatase inhibitors for ovulation induction and ovarian Stimulation.** Clinical Endocrinology 2011; 74:537–546.
9. Brassard Maryse, Melk Youssef Ain, Baillargeon Jean-Patrice. **Conceptos basicos sobre infertilidad ,incluido el sindrome de poliquistosis ovarica.** MedClin N Am 2008; 92: 1163–1192.
10. Rahmani Elham, Ahmadi Shahnaz, Motamed Niloofar, Maneshi Hesam Oddin. **Dosage Optimization for Letrozole Treatment in Clomiphene-Resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Interventional Study.** Hindawi Publishing Corporation Obstetrics and Gynecology International 2012.

## **ANEXOS.**

### **ANEXO 1.- Carta de consentimiento informado**

Este estudio no requiere consentimiento informado, por tratarse de un estudio retrospectivo, en el cual, toda la información será obtenida del expediente clínico

## ANEXO 2.- Hoja de recolección de datos

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA 3  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
SERVICIO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION  
MONITORIZACION DE INDUCCION FARMACOLOGICA DE OVULACION**

**NOMBRE DE LA PACIENTE:**

**NUMERO DE AFILIACION:**

**TELEFONO:**

**DIAGNOSTICO:**

**MEDICO RESPONSABLE:**

**INDICACION:**

**ESQUEMA DE INDUCCION CON LETROZOL      2.5 MG                              5MG                              7.5  
MG**

**CICLOS DE INDUCCION:**

**EDAD:    AÑOS      PESO      KG      TALLA      MTS                              IMC**

**FUR:                              ESPONTANEA:                              INDUCIDA:**

**ESTUDIOS HORMONALES BASALES:**

**FSH                              LH                              ESTRADIOL                              PROLACTINA**

<b>DOSIS</b>	<b>2.5MG</b>				<b>5MG</b>				<b>7.5MG</b>					
<b>FECHA</b>														
<b>DIA DEL CICLO</b>														
<b>USG</b>														
<b>ENDOMETRIO</b>														
<b>GROSOR</b>														
<b>CARACTERISTICAS</b>														
<b>OVARIO DERECHO</b>														
<b>TAMAÑO</b>														
<b>NO DE FOLICULOS</b>														
<b>DE 5 A 10 MM</b>														
<b>&gt;10MM</b>														
<b>OVARIO IZQUIERDO</b>														
<b>TAMAÑO</b>														
<b>NUMERO DE FOLICULOS</b>														
<b>DE 5° 10 MM</b>														
<b>&gt;10MM</b>														
<b>IIU HOMOLOGA</b>														
<b>ESTRADIOL</b>														
<b>P4</b>														
<b>REALIZADO POR</b>														

### ANEXO 3.- Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	NOV 13	DICIEMBRE 13	ENERO 14	JULIO 2014	AGOSTO 2014	NOIEMBRE 2014	ENRO 2015	FEBRERO 2015
Búsqueda de bibliografía	XXXX	Xxxx						
Elaboración del protocolo de investigación			xxxx	xxxx				
Solicitud de registro y presentación del proyecto					XXX			
Recolección de datos						XXX		
Análisis de los resultados						XXX	XXX	
Entrega de tesis impresa								XXX