



**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. 4  
“LUIS CASTELAZO AYALA”

ANASTROZOL PARA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN PACIENTES CON  
INFERTILIDAD PRIMARIA EN UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 4  
“LUIS CASTELAZO AYALA” IMSS.

## **T E S I S**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:  
DR. GABRIEL ALFONSO FIERRO TIRADO

TUTOR Y ASESOR METODOLÓGICO:  
DR. GERMÁN EFRÉN CALVO LUGO

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2017.



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.

## **CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS**

Por medio de la presente informamos que el C. Gabriel Alfonso Fierro Tirado, médico residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis "ANASTROZOL PARA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN PACIENTES CON INFERTILIDAD PRIMARIA EN UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 4 "LUIS CASTELAZO AYALA" IMSS" y otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

---

Dr. Oscar Moreno Álvarez  
Encargado de la Dirección General  
Unidad Médica de Alta Especialidad en Gineco Obstetricia No.4  
"Luis Castelazo Ayala"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

Dr. Juan Carlos Martínez Chequer  
Director de Educación e Investigación en Salud  
Unidad Médica de Alta Especialidad en Gineco Obstetricia No.4  
"Luis Castelazo Ayala"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

Dr. Germán Efrén Calvo Lugo  
Asesor de tesis  
Médico Especialista Gineco Obstetra  
Subespecialista en Biología de la Reproducción  
Unidad Médica de Alta Especialidad en Gineco Obstetricia No.4  
"Luis Castelazo Ayala"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

## DEDICATORIA

### AGRADECIMIENTOS

- A mi padre Dr. Rodolfo Fierro Alejo por siempre estar cuando lo necesitaba.
  
- Al Dr. Germán Calvo que es un gran ejemplo de perseverancia y resistencia, ya que sin su apoyo, dedicación y motivación esta tesis no se hubiera realizado. A pesar de las adversidades, siempre mostrando disponibilidad, paciencia, conocimiento, siendo pilar fundamental y pieza clave para la realización de este trabajo.
  
- A mi madre ya que a pesar de todas las adversidades que hemos confrontado año tras años, hemos salido adelante de cada una de ellas y continuamos aquí, al pie del cañón.  
Gracias a ti soy la persona en donde me encuentro en este momento.
  
- A todos los maestros que me acompañaron a lo largo de estos 4 años y me hicieron una mejor persona, siendo que nombrarlos uno por uno sería imposible.
  
- A la Dra. Beatriz Hernández Mendieta que fue un gran motor para realizar este trabajo.
  
- A todas las personas que me acompañaron en estos últimos meses, los cuales fueron difíciles por demasía, retrasando este trabajo, pero siempre saliendo adelante ante todas los problemas personales.
  
- El no haber realizado este trabajo a su tiempo y las consecuencias que posteriormente se tradujeron, lo cual me hizo madurar y comprender varias cosas en sentido de responsabilidad.

# ÍNDICE

RESUMEN	7
SUMMARY	8
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	9
JUSTIFICACIÓN	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
OBJETIVOS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	22
Diseño del estudio	22
Universo de trabajo	22
Población de estudio	22
Tamaño de la muestra	23
Muestreo	23
Método para recolección de datos	23
CRITERIOS DE SELECCIÓN	23
ESPECIFICACIÓN DE LAS VARIABLES	24
DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE TRABAJO	25
RECURSOS	27
FACTIBILIDAD	27
ASPECTOS ÉTICOS	29
CRONOGRAMA DEL PROYECTO	30
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	37
ANEXOS	38
BIBLIOGRAFIA	40

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA I: FRECUENCIA POR GRUPOS DE EDAD DE LAS PACIENTES CON ANOVULACIÓN E INFERTILIDAD PRIMARIA.	32
TABLA II. FRECUENCIA DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN LAS PACIENTES CON ANOVULACIÓN E INFERTILIDAD PRIMARIA.	32
TABLA III. TABLA III. NUMERO DE PACIENTES CON FOLICULOS MAYOR DE 18 MM A DIFERENTES DOSIS	33
TABLA IV. NUMERO DE PACIENTES CON ENDOMETRIO MAYOR 8 MM A DIFERENTES DOSIS	33
TABLA V: NUMERO DE PACIENTES EN PRIMER CICLO Y EMBARAZOS SEGÚN DOSIS	34
TABLA VI: NUMERO DE PACIENTES EN SEGUNDO CICLO Y EMBARAZOS SEGÚN DOSIS	34
TABLA VII: RELACIÓN DE NUMERO DE CICLOS, DOSIS Y NUMERO DE EMBARAZOS.	34

## **ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS**

GRÁFICA I. NÚMERO DE PACIENTES CON ANOVULACIÓN E 31  
INFERTILIDAD PRIMARIA CANDIDATAS A INDUCCION DE OVULACIÓN.

GRÁFICA II. FRECUENCIA DE EMBARAZOS OBTENIDOS CON 35  
ANASTROZOL

ANASTROZOL PARA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN PACIENTES CON  
INFERTILIDAD PRIMARIA EN UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 4  
“LUIS CASTELAZO AYALA” IMSS.

Fierro Tirado GA, Calvo Lugo GE  
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis  
Castelazo Ayala” IMSS, Ciudad de México

## RESUMEN

**Antecedentes:** La infertilidad afecta aproximadamente al 15% de las parejas en edad fértil alrededor del mundo. La anovulación representa el 30-40% de las causas femeninas de infertilidad.

**Objetivo:** Describir la frecuencia de embarazo en pacientes con infertilidad primaria sometidas a inducción de ovulación con anastrozol.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, longitudinal, observacional, retrospectivo. Este trabajo se llevó a cabo mediante la revisión de la base de datos de pacientes atendidas en el periodo del 1º de julio al 31 de diciembre de 2015 en el Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad No.4 Hospital de Ginecoobstetricia “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Resultados:** De 261 pacientes con diagnóstico de infertilidad primaria, se consideró que 39 cursaban con anovulación crónica (14.9%), siendo candidatas para estimulación ovárica con anastrozol. Se realizaron 57 ciclos de inducción de ovulación a diferentes dosis, logrando el embarazo en 13 de ellas (33.3%). El desarrollo endometrial y crecimiento folicular demostró que al menos 43% de las pacientes presentaron una pobre respuesta.

**Conclusiones:** La anovulación crónica es responsable de una pequeña proporción de las pacientes que solicitan atención por infertilidad primaria. La estimulación ovárica con anastrozol ayudó al 5% de nuestra población a cumplir nuestra meta. Sería recomendable ampliar el arsenal de inductores de ovulación de nuestra Unidad Médica, para ofrecer mayores posibilidades terapéuticas a nuestras derechohabientes.

**Palabras clave:** Infertilidad primaria, anovulación, inducción de ovulación, inhibidores de aromatasa.

# ANASTROZOL FOR CHRONIC ANOVULATION IN PRIMARY INFERTILITY PATIENTS

Fierro Tirado GA, Calvo Lugo GE  
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" IMSS, Ciudad de México

## SUMMARY

**Background:** Infertility affects up to 15% couples in fertility ages around the world. Chronic anovulation is responsible of 30-40% of all infertility causes.

**Objective:** To describe the frequency of pregnancies obtained by using anastrozol as ovulation induction in infertility primary patients.

**Material and Methods:** Observational, descriptive, transversal, and retrospective study. This work was made reviewing the data base of patients attended from July 1<sup>st</sup> to December 31<sup>th</sup>, 2015 at the Human Reproduction Biology Service of the N° 4 High Specialty Medical Unit "Hospital de Ginecoobstetricia Luis Castelazo Ayala" from the Mexican Social Security Institute.

**Results:** Chronic anovulation was treated with anastrozol in 39 patients (14.9%) of 261 with primary infertility. There were conducted 57 ovulation induction cycles, resulting in 13 pregnancies (33.3%). Endometrial and follicular progress showed a poor response in 43% of patients.

**Conclusions:** Chronic anovulation represents a small cause of primary infertility. Anastrozol helped to obtain a pregnancy in 5% of all our primary infertility patients. It would be recommendable to have more therapeutic options to stimulate the ovaries in our patients.

**Key words:** Primary infertility, anovulation, ovulation induction, aromatase inhibitors.

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La inhabilidad para procrear, conocida como infertilidad, afecta a hombres y mujeres de muchos países alrededor del mundo. Con impacto social importante afectando a una pareja, más que a una sola persona, de manera psicológica, económica, y médica.

Es por ello que cada vez más parejas buscan ayuda para satisfacer el deseo de paternidad, llegando a clínicas y centros de reproducción asistida donde inician el estudio de causalidad. Determinando por el personal médico el mejor método para obtener un embarazo. <sup>1,2</sup>

El estudio de la pareja infértil se debe efectuar luego de un año sin lograr un embarazo y debe ser simultáneo en ambos miembros de la misma, realizando una adecuada historia clínica y examen físico, con exámenes complementarios en forma sistemática y respetando una buena relación médico-paciente y costo efectividad. <sup>1,3</sup>

La anovulación es la causa más común de infertilidad en el 30-40% ya sea como factor único, o asociado a otros. También se considera uno de los factores absolutos de infertilidad con mejor pronóstico debido a la disponibilidad de más y mejores inductores de ovulación, así como por ya el conocimiento obtenido de la foliculogénesis y su regulación para la creación de regímenes terapéuticos más eficaces. <sup>4</sup>

El evaluar la función ovulatoria y corregir las alteraciones de base que puedan estar condicionando este padecimiento, puede de forma satisfactoria ayudar a retomar un ritmo ovulatorio normal y evitar consecuencias de salud a largo plazo.

Si no se encuentra causa, se consideran tratamientos adecuados, la inducción de la ovulación como una alternativa, que con el seguimiento adecuado, puede lograr que una mujer logre el embarazo.

Actualmente, en México existen 2.6 millones de casos de infertilidad a los que cada año se suman 180 000 nuevos, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI); incrementando así la demanda de tratamientos durante la última década, dada la creencia de que ahora los tratamientos médicos y las técnicas de reproducción asistida son más efectivas. <sup>5,6</sup>

## INFERTILIDAD

Debido a los cambios sociodemográficos en los últimos años, la salud reproductiva mundial ha sufrido cambios notables. Estas variaciones en la estructura social y poblacional han motivado al incremento en el número de mujeres que intentan embarazarse a una edad mayor, cuando su fertilidad biológica es menor. Aunado a la postergación de la maternidad, se suma el aumento en la prevalencia de las enfermedades de transmisión sexual y un inusual aumento de la frecuencia de obesidad en la población mundial. Afectando desde los países desarrollados como los subdesarrollados.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la infertilidad de manera clínica, como la enfermedad del sistema reproductivo donde existe fallo en lograr un embarazo clínico después de doce meses o más de coito regular no protegido. Epidemiológicamente como la mujer de edad reproductiva, en riesgo de quedar embarazada pero sin éxito al tratar de concebir por mas de dos años. <sup>1, 2</sup>

Así mismo la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva coincide en el concepto de falla para alcanzar un embarazo exitoso después de doce meses o más de coito no protegido o de una inseminación terapéutica. Disminuyendo el tiempo de exposición a coito en seis meses para la mujer por arriba de 35 años, requiriendo así evaluación y tratamiento. <sup>7</sup>

Se habla de infertilidad primaria cuando la inhabilidad para concebir afecta al primer intento y secundaria en la mujer con antecedente de uno o más embarazos y posteriormente tiene dificultades para lograr un embarazo adicional. <sup>3</sup>

Este padecimiento afecta hasta un 15% de las parejas en edad reproductiva en el mundo. Según la OMS en países desarrollados la infertilidad por factor femenino representa 37% de las parejas infértiles; el masculino 8% y ambos 35%. Existe infertilidad inexplicable en 5% de ellas y 15% lograra embarazo durante su estudio.

De acuerdo con el Consejo Nacional de Población mediante su Encuesta Nacional de Distribución Demográfica, en 2009 había mas de 29 millones de mujeres en edad fértil de las cuales sólo 19 millones alguna vez se han embarazado y para el año 2050 en México se espera que aumente la población que requerirá atención a los problemas causados por la infertilidad. <sup>1, 2, 8</sup>

## EVALUACIÓN DE LA INFERTILIDAD

La evaluación de la pareja infértil debe ser hecha a los dos miembros en paralelo. Los datos obtenidos con la historia clínica y un examen físico detallado pueden orientar al tipo de patología o alteraciones que no permiten la concepción; realizando estudios de forma sistemática y siguiendo un orden de complejidad. <sup>2,3</sup>

Las causas más comunes de infertilidad varían en cada región geográfica del mundo de acuerdo a las características de desarrollo local. En la evaluación de la mujer es común encontrar anomalías anatómicas, alteraciones de la ovulación, endometriosis, hiperprolactinemia y el hiperinsulinismo. Infecciones, enfermedades crónicas degenerativas. Clasificando su estudio en factores ováricos, endócrinos, cervicales, uterinos, tubarios y otros. <sup>2,3,9</sup>

- Factor cervical: Evaluación de la integridad y sus características físicas, poniendo especial interés en su adecuada permeabilidad, posteriormente se debe descartar la presencia de infección por medio de un estudio bacteriológico cervicovaginal en busca de bacterias Gramnegativas y Grampositivas intencionadamente en las cuales se encuentran: *Chlamydia Trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma Urealyticum*, *Mycoplasma Hominis*.
- Factor uterino: La cavidad uterina debe de estar en óptimas condiciones no sólo para que permita el paso adecuado de los espermatozoides a la trompa de Falopio, sino que además tenga el tamaño y las condiciones necesarias para que se lleve a cabo la implantación. Las anomalías uterinas se clasifican según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.
- Factor tubario y peritoneal: Se deben analizar factores de riesgo que están directamente relacionados con la patología tubaria, tales como el mayor número de compañeros sexuales y por lo tanto infecciones, antecedentes de enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis o cirugías previas.

- Factor ovárico y endócrino: Es el que nos concierne en el siguiente trabajo de investigación, ya que al momento de identificar anovulación es necesario identificar el origen, siendo hipotalámico, hipofisario, tiroideo, suprarrenal u ovárico.

## **CLASIFICACIÓN DE ANOVULACIÓN**

Para la evaluación y correcto tratamiento de las pacientes que presentan alteraciones ovulatorias y amenorrea la Organización Mundial de la Salud (OMS) separó los casos de ovulación en tres grupos.

- *Grupo I*: No hay evidencia de producción endógena de estrógenos, hay niveles normales o bajos de hormona folículo estimulante (FSH), hay niveles normales de prolactina (PRL) y no hay evidencia de lesiones a nivel del eje hipotálamo-hipófisis (Hipogonadotropismo).
- *Grupo II*: Hay evidencia de producción endógena de estrógenos y niveles normales de FSH y PRL (Normogonadotropismo).
- *Grupo III*: Niveles elevados de FSH, lo que indica una falla ovárica (Hipergonadotropismo).

La inducción de ovulación está indicada en las pacientes categorizadas en el grupo II.<sup>4,19,21,22</sup>

## **INDUCCIÓN DE OVULACIÓN**

La inducción de ovulación tiene como objetivo inducir un desarrollo monofolicular, la ovulación subsecuente y finalmente un embarazo con un recién nacido vivo y sano.

En sentido estricto, la inducción de ovulación se refiere al desencadenamiento de la ovulación, dado por la ruptura del folículo preovulatorio y la liberación del oocito. En el contexto clínico, este termino se refiere al tipo de estimulación ovárica indicado en mujeres con anovulación, con el objetivo de restaurar la fertilidad normal generando ciclos normo ovulatorios. Representa uno de los pocos estados de absoluta fertilidad, alcanzando tasas excelentes de embarazo si el ciclo menstrual es restaurado.<sup>22,23</sup>

Es importante realizar una evaluación exhaustiva para determinar la causa de infertilidad de la pareja, con una historia clínica completa y examen físico. Evaluación por medio de laboratorio e imagen podría estar indicado al sospechar o saber de patologías tiroideas, enfermedad pituitaria, datos de exceso de andrógeno, hiperplasia adrenal, datos de intolerancia a carbohidratos, análisis seminal, histerosalpingografía, ultrasonografía.

Resulta recomendable como mínimo medir FSH y estradiol en condiciones basales y efectuar pruebas dinámicas en los casos en los que la sospecha persista a pesar de niveles hormonales basales dentro de límites normales. La disminución en la reserva ovárica de una paciente anovulatoria conlleva mayores probabilidades de obtener una respuesta baja a la inducción de ovulación.<sup>3,4,24,25</sup>

Es importante verificar que al menos el factor masculino y tubo-peritoneal estén dentro de límites normales o con grados de disminución que no constituyan un elemento adicional que impida la fertilización y/o implantación. Así como dar tratamiento necesario en caso de encontrar infecciones asociadas a cervicovaginitis.

Después de la evaluación las simples modificaciones al estilo de vida para disminuir peso (de 5-10% en pacientes obesas) o el tratamiento correcto para endocrinopatías, podrían devolver el patrón ovulatorio a la mayoría de los pacientes sin tener que administrar terapia extra.

Para otros pacientes será necesario administrar agentes inductores de ovulación, con la monitorización adecuada y el uso estratégico de terapias adyuvantes, con el uso de medicamentos apropiados tomando en cuenta costo-efectividad, en la medicina basada en evidencias.<sup>24,25</sup>

## **FÁRMACOS PARA LA INDUCCIÓN DE OVULACIÓN**

### **Citrato de clomifeno (CC)**

- ❖ Actualmente el tratamiento de primera línea para inducir ovulación en pacientes anovulatorias.
- ❖ Actúa como modulador selectivo de los receptores de estrógeno. Con acción antagonista, bajas concentraciones de estrógenos y en otros órganos acción

agonista.

- ❖ CC se une al receptor nuclear estrógeno por un periodo más prolongado que el estrógeno endógeno, provocando depleción de receptores: interfiriendo con el proceso de reciclaje normal.
- ❖ Mecanismo de acción: a nivel hipotalámico: aumento de actividad pulsátil de GnRH para compensar, aumentando la secreción de gonadotropinas y la foliculogénesis ovárica.
- ❖ Indicaciones: Anovulación (grupo II OMS), deficiencia de fase lútea, infertilidad sin causa aparente.
- ❖ Duración del tratamiento: Debe limitarse a 6 ciclos ovulatorios/ dosis máxima 150 mg/día (resistencia al clomifeno: 15-20% pacientes)
- ❖ Efectos adversos: Hipoestrogenismo (10-20%), distensión abdominal (5%), náuseas y vómitos (2%), cefalea, crecimiento de ovarios (14%), síndrome de hiperestimulación es raro.

### **Gonadotropinas**

- ❖ Concepto fisiológico: el inicio y la mantención del crecimiento folicular se logran por una elevación transitoria de FSH sobre un valor umbral. Esta concentración se mantiene por un tiempo determinado para limitar el número de folículos a desarrollarse.
- ❖ Indicaciones: Mujeres hipogonadotrópicas (grupo I OMS) con hipopituitarismo. Más frecuente para mujeres grupo II OMS, sin respuesta a CC.
- ❖ Tipos de estimulación: Protocolo step up.- aumentos progresivos desde 37.5 a 75 unidades hasta máximo de 225 unidades, hasta obtener folículo mayor a 16 mm. Protocolo step down.- Inicio con 150-225 unidades con reducción a 112.5 y 75 unidades tres días después para realizar ovulación.
- ❖ Step up más seguro. Ovulación monofolicular en el 69% de los ciclos, tasa de embarazo cerca del 20%, tasa de gestación múltiple 5.7%, incidencia de hiperestimulación de 1.4%.

### **Inhibidores de aromatasa**

- ❖ Anastrozol y letrozol: derivados triazólicos que funcionan como inhibidores de la aromatasa no esteroideos competitivos.
- ❖ Al bloquear esta enzima los andrógenos no pueden convertirse a estrógenos, provocando un estado hipoestrogénico, activando eje hipotálamo-hipófisis mediante sistema de retroalimentación negativa del estrógeno.
- ❖ Se inicia liberación compensatoria pulsátil de GnRH, para aumentar liberación de gonadotropinas hipofisarias y aumentar actividad folicular a nivel del ovario.
- ❖ Ventaja: retorno a los parámetros estrogénicos normales a la suspensión del medicamento.
- ❖ Indicación: Anovulación grupo II OMS, resistencia a tratamiento con CC, incapacidad de uso de CC por efectos secundarios, endometrio adelgazado <7mm por toma de CC.
- ❖ Terapia: Letrozol.- 2.7 a 7.5 mg/día o incrementar a 2.5 mg. Anastrozol.- 1mg/día.
- ❖ Efectividad: ovulación 60%, embarazo de 12 al 40%.

Al utilizar medicamentos para la inducción de ovulación, es imperativo realizar monitorización de la respuesta ovulatoria. Para determinar el tiempo apropiado para el coito, o guiar terapias alternativas cuando la ovulación no ocurre. Utilizando éstos desde los baratos y menos invasivos, hasta los más caros e invasivos. <sup>4,24,25</sup>

### **SEGUIMIENTO ECOGRÁFICO SEGÚN EL CICLO OVÁRICO Y ENDOMETRIAL**

Para realizar un adecuado seguimiento es necesario y preciso disponer de una ecografía de base practicada a la paciente en que se conozca el tamaño y las características de los ovarios, y posterior al inicio del tratamiento para determinar el momento de la administración de agentes de ovulación. <sup>25,26</sup>

<b>SEGUIMIENTO OVÁRICO</b>	Día del ciclo	No de folículos observados	Tamaño del folículo	Crecimiento
Reclutamiento	1-4	1-6	<6 mm	0.5-1 mm/día
Selección	5-7	6-8	6-10mm	1-2 mm/día
Dominancia	8-12	>8	Uno de >10 mm	2-3 mm/día
Madurez folicular	13-14	Uno predominante	>18 mm pared delgada y un halo hipoecoico	Crecimiento acelerado
<b>SEGUIMIENTO ENDOMETRIAL</b>				
<b>SEGUIMIENTO ENDOMETRIAL</b>	Día del ciclo	Descripción		Grosor endometrial
Fase menstrual	1 y 2	Hiperecótico, zonas anecoicas y refuerzo posterior		
	3-4	Patrón mixto, áreas irregulares		
	5-7	Línea fina hiperecótica		1-2 mm
Fase folicular	5-9	Triple línea		8-12 mm
	9-12	Engrosamiento de la zona hipoecoica		
	13	Halo hipoecoico		
Fase periovulatoria	14	A. Hiperecoico y homogéneo		>12 mm
		B. Isoecótico con línea media poco aparente o sin línea media		
		C. Hipoecogénico, con línea media visible y similar al descrito de la fase folicular tardía.		

## **INHIBIDORES DE LA AROMATASA**

Ya han pasado más de 10 años que se publicaron los primeros artículos del uso de letrozol un inhibidor de la aromatasa para la inducción de ovulación. Idea obtenida diez años antes debido a los efectos secundarios antiestrogénicos del citrato de clomifeno (CC), especialmente en el adelgazamiento del endometrio. Desde 1990 inició la idea de utilizar 4-hidroxi-androstenediona (4OH-A), para prevenir retroalimentación negativa de

estrógeno en FSH, en el Hospital General de Toronto. En 1998 se inició el estudio comparativo de letrozol contra tamoxifeno para el tratamiento de cáncer mamario recurrente, publicado en el New England Journal of Medicine en 2003. <sup>27</sup>

El primer estudio piloto se publicó en 2001, demostrando que 7 de 10 mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) habían ovulado con 2.5 mg de letrozol en los días 3-7 después de un periodo menstrual inducido. El segundo estudio comparó el uso de letrozol contra CC, obteniendo adecuado grosor endometrial, menores efectos secundarios como la depleción estrogénica y sintomatología asociada, así como menor vida media. Los efectos secundarios del letrozol son idiosincráticos; cefalea leve, dolor muscular o articular entre 1% de los pacientes. <sup>28,29</sup>

Posterior a ello muchos clínicos iniciaron el uso de letrozol para inducción de la ovulación en caso de falla en la administración de CC. El uso de inhibidores de la aromatasa comenzó a expandirse dando pie a otros usos como el tratamiento de endometriosis y en hombres para mejorar parámetros seminales. <sup>27,28,29</sup>

El complejo enzimático de la aromatasa pertenece a la súper familia del citocromo P450, el cual cataliza la conversión de andrógenos, fundamentalmente testosterona y androstenediona en estrógenos, principalmente en estradiol y estrona. El gen de la aromatasa CYP 19<sup>a</sup>1 está compuesto por alrededor de 70 kb y es uno de los más largos de la familia P450, la cual participa en la esteroidogénesis. <sup>30, 31</sup>

En el ovario, las células de la granulosa constituyen la fuente más rica en aromatasa en la mujer durante la vida reproductiva, y por consiguiente son el principal origen de los estrógenos. La aromatasa se encuentra expresada en muchos órganos, incluyendo mama, ovario, placenta hipotálamo, hígado, músculo, tejido adiposo y endometrio. <sup>31</sup>

La hormona luteinizante modula la producción de andrógenos por las células foliculares de la teca, mientras que la hormona folículo estimulante regula la aromatización de las células de la granulosa. Ambas hormonas actúan de manera sincrónica, de modo que la teca produce andrógenos que constituyen el sustrato de aromatasa, mientras que la granulosa convierte el sustrato en estrógeno. <sup>32,33,34</sup>

## CLASIFICACIÓN

Los inhibidores de aromatasa se encuentran subdivididos en dos grandes grupos de acuerdo a su mecanismo de acción y su estructura:

- **Tipo I:** Inhibidores esteroideos. También conocidos como inactivadores de la aromatasa, compiten con el sustrato natural al unirse al sitio catalítico de la enzima e invariablemente presentan estructura androgénica. El inactivador transformado crea enlaces covalentes en la unión al sustrato o cerca de él, inactivando irreversiblemente la enzima. La duración del efecto de los inactivadores depende de la velocidad con que la enzima se recupera a través de su síntesis. Más específicos que el tipo II.

Ejemplos: formestane y exemestane, testololactone

- **Tipo II:** Inhibidores no esteroideos. Conocidos como inhibidores competitivos de la aromatasa, se unen reversiblemente al sitio activo de la enzima. Esta acción se mantiene mientras la concentración del inhibidor sea suficiente para tener ocupado el sitio de unión enzimático; ejerce cierta actividad androgénica. En este grupo se encuentra el Anastrozol que es el que utilizaremos en este estudio, sin embargo en la bibliografía se utiliza el Letrozol el cual no se encuentra en cuadro básico.

Por su importancia clínica mencionaremos a los que pertenecen a la tercera generación que aparecieron en los primeros años de 1990 incluyendo dos derivados triazol: anastrozol y letrozol; y un análogo esteroideo: exemestan. Usados ampliamente como fármacos de primera línea para el tratamiento endócrino de cáncer de mama hormono dependiente de pacientes postmenopáusicas. <sup>32,34</sup>

**Anastrozol:** Triazol potente inhibidor de la aromatasa, tipo II, tercera generación. Provisto de un anillo plano aromático, que se ajusta adecuadamente al sitio de unión enzimático del sustrato. Inhibiendo las reacciones de hidroxilación necesarias para la aromatización. Reduce hasta 97-99% los estrógenos presentes en el plasma a dosis de 1-5 mg/día. La vida media es de aproximadamente 45 horas. <sup>33,34</sup>

## INDUCCION DE OVULACIÓN CON INHIBIDORES DE AROMATASA

Desde 1960 el medicamento usado e indicado para realizar inducción de ovulación era el citrato de clomifeno (CC). Observando discrepancia entre ovulación (60-80%) y embarazo (10-20% tasa de embarazo por ciclo). Los efectos antiandrogénicos del CC en el endocervix y endometrio fueron los probables causantes de dicha alteración; así mismo por la vida media del CC (aproximadamente 6 días), o su isómero zuclomifeno puede persistir hasta un mes posterior a su administración. Presenta riesgo aumentado de embarazo múltiple, gracias al mantenimiento bajo de receptores de estradiol en la hipófisis, aumentando la secreción de FSH, y en consecuencia la ovulación de múltiples folículos y embarazos múltiples.<sup>33,34</sup>

Debido a su corta vida media, disminuyendo la producción de estrógeno del ovario, los probables efectos secundarios son pasajeros y la recuperación estrogénica se da a lo largo del progreso de la fase folicular. Permitiendo retroalimentación negativa en el hipotálamo e hipófisis, disminuyendo los niveles de gonadotropinas y atresia de los folículos no dominantes, aumentando las probabilidades de obtener sólo la ovulación de un folículo. Estudios comparativos entre anastrozol y CC en pacientes con SOP, muestran tasas de embarazos similares. Obteniendo embarazos únicos con el uso de anastrozol.

Letrozol y anastrozol parecen trabajar de igual manera para la inducción de ovulación. En un estudio randomizado de 220 pacientes con SOP tratadas con 2.5 mg de letrozol comparado con 1 mg de anastrozol, demostró igual eficacia en tasas de ovulación y embarazo sin diferencia en la tasa de abortos.

Aunque su costo es mayor, representan una opción par acasos específicos y pueden utilizarse en forma conjunta con CC o gonadotropinas, aunque se requieren más estudios controlados prospectivos y aleatorizados para establecer su lugar en la inducción de ovulación.<sup>4,32,33,34</sup>

## JUSTIFICACIÓN

Debido al impacto sociodemográfico actual y el crecimiento exponencial de las mujeres con infertilidad, en el servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, se cuenta con un gran número de pacientes que acuden con deseos reproductivos; que al ser diagnosticadas con infertilidad primaria y anovulación, son candidatas a tratamiento médico. El cual ha sido realizado de manera sistemática desde hace más de 40 años alrededor del mundo, con diferentes medicamentos, mejorando el factor reproductivo y hormonal de las mismas.

Debido a esta tendencia, es de suma importancia conocer los factores etiológicos y el protocolo de estudio determinando de acuerdo a resultados quiénes serán beneficiadas con tratamiento médico o requerirán otras conductas terapéuticas.

Actualmente, en México existen 2.6 millones de casos de infertilidad a los que cada año se suman 180 000 nuevos, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI); incrementando así la demanda de evaluación médica y tratamientos durante la última década.

El uso de inhibidores de la aromatasa, los cuales son compuestos que suprimen la biosíntesis de estrógenos a través del bloqueo reversible del complejo enzimático de la aromatasa, es una opción ya conocida dentro de la literatura para la inducción de la ovulación, con estudios previos de comparación con otros medicamentos como el citrato de clomifeno, medicamento más usado a nivel mundial, con resultados similares y menor alteraciones por supresión estrogénica. En nuestra unidad contamos con anastrozol, inhibidor de aromatasa de tercera generación, importante mencionar que se el medicamento de esta familia más usado es letrozol, sin embargo en esta institución no contamos con dicho medicamento, por lo cual se utiliza anastrozol.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La anovulación y las alteraciones consecuentes como la infertilidad primaria, son de los problemas más frecuentes a las que nos enfrentamos como ginecólogos en la práctica diaria. Presentándose como cuadro de oligo o amenorrea, lo cual disminuye de forma importante su eficiencia reproductiva.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, en un estudio de infertilidad mundial, 1.9% de las mujeres de 20-44 años, que deseaban hijos eran incapaces de embarazarse por primera vez, siendo más común dicha alteración entre las mujeres de la tercera década de la vida. <sup>1,2,5</sup>

Debido al impacto demográfico, éstas alteraciones se dan cada vez mas frecuentes, tomándose en cuenta ya como un problema de salud pública; por lo cual, es imperativo implementar métodos diagnósticos y tratamientos adecuados para que la población tenga acceso a soluciones efectivas y que no impliquen procedimientos invasivos o de alto costo.

La inducción de la ovulación, con el tratamiento médico apropiado, ayuda no sólo a mejorar la capacidad reproductiva si no a disminuir los efectos a largo plazo de las alteraciones hormonales secundarias a la anovulación. <sup>4,5,18</sup>

Por ende es de gran importancia identificar a aquellas pacientes candidatas a tratamiento inductor de ovulación que acuden al servicio de Biología de la Reproducción Humana; en nuestra unidad realizado con inhibidores de aromatasa, los cuales ayudarán a regular el ciclo ovárico de manera correcta dándoles mejores oportunidades de presentar un embarazo.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de embarazos obtenidos en pacientes con infertilidad primaria posterior al tratamiento de inducción de ovulación con anastrozole en el servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 4 “Luis Castelazo Ayala” IMSS, durante el periodo comprendido entre julio y diciembre 2015?

## **OBJETIVOS**

### Objetivo general

Describir la frecuencia de embarazos en pacientes con infertilidad primaria sometidas a inducción de ovulación con anastrozol, durante el periodo comprendido del 1º de julio al 31 de diciembre de 2015, en la UMAE No. 4 “Luis Castelazo Ayala” IMSS.

### Objetivos específicos

- Determinar el número de pacientes con diagnóstico de infertilidad primaria.
- Determinar el número de pacientes con diagnóstico de infertilidad primaria asociado a anovulación candidatas a tratamiento con anastrozol para inducción de ovulación.
- Conocer características específicas de las pacientes que recibieron tratamiento para la inducción de ovulación: edad, índice de masa corporal.
- Determinar la cantidad de folículos dominantes (>18 mm) que se desarrolla con el empleo de anastrozol como inductor de ovulación en las pacientes con infertilidad

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

### **Universo de trabajo**

Pacientes derechohabientes que acudan a UMAE Hospital de Gineco obstetricia No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala”, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico de infertilidad primaria, que acudan a la consulta de Biología de la Reproducción Humana, en la UMAE No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala”.

### **Tamaño de la muestra**

Para este estudio se realizó el cálculo de la muestra por conveniencia, incluyendo a las pacientes con infertilidad primaria y anovulación registradas en la base de datos del Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la UMAE No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala”.

### **Muestreo**

No probabilístico de casos consecutivos

### **Método para recolección de datos**

Se realizó búsqueda y selección de pacientes mediante registros de la base de datos del servicio de Biología de la Reproducción Humana, que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación; durante los meses de julio a diciembre de 2015. Los datos obtenidos se vaciaran en la hoja de recolección de datos anexa a este documento. Ordenando y categorizando la información, así como a las pacientes.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **1. Criterios de inclusión:**

- Paciente con diagnóstico de infertilidad primaria.
- Paciente con diagnóstico de anovulación determinada con progesterona menor de 2.5 pcg/ml al inicio del estudio.

### **2. Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de infertilidad secundaria.
- Pacientes con diagnóstico de infertilidad primaria y/o secundaria, que además presenten alteración en: factor tubario, masculino, cervical, o uterino alterados.

### **3. Criterios de eliminación:**

- Pacientes las cuales no acudan a control, pacientes las cuales muestren su deseo de no participar, pacientes las cuales no continúen de manera ordenada el estudio.

## SISTEMA DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizó mediante la captación de información en la hoja de recolección de datos.  
(Ver hoja de anexos)

## ESPECIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Ovulación	Desprendimiento natural de un óvulo maduro del ovario.	Ruptura de un folículo ovárico con la consecuente liberación de un gameto femenino.	Cualitativa dicotómica	Si No
Anovulación	Cese espontáneo o provocado de la ovulación.	Ciclo donde los ovarios no liberan un óvulo.	Cualitativa dicotómica	Si No
Edad	Tiempo vivido de una persona o ser vivo desde su nacimiento	Tiempo de vida representado en años.	Cuantitativa continua	Años
Índice de masa corporal	Relación entre el peso y la altura de una persona para determinar su estado nutricional	Se conoce mediante el cálculo del peso entre la talla al cuadrado.	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
Folículo dominante	Estructura celular que rodea el ovocito donde se desarrolla la ovogénesis y posterior ovulación.	Folículo con más receptores para la hormona folículo estimulante que mide en promedio 18 mm.	Cualitativa dicotómica	Presente Ausente

Grosor endometrial	Espesor de la capa interna uterina.	Determinado por el tamaño endometrial en milímetros observado de manera ecográfica.	Cuantitativa continua	Milímetros (mm)
--------------------	-------------------------------------	---	-----------------------	-----------------

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

Análisis mediante estadística descriptiva, tablas de porcentaje, así como de frecuencia.

## DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE TRABAJO

Mediante la revisión de la base de datos del Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia N°4 “Luis Castelazo Ayala”, se seleccionaron a todas las pacientes que tenían diagnóstico de infertilidad primaria.

1. Siguiendo el protocolo de estudio de pacientes con infertilidad primaria se descartaron y/o corrigieron otros factores asociados a infertilidad
2. Se seleccionaron a las pacientes con anovulación crónica considerando la historia menstrual de opsoamenorrea y la determinación de progesterona sérica menor a 2.5 ng/mL.
3. Se ingresaron al protocolo de estimulación ovárica con Anastrozol.
4. Se registraron datos como edad e índice de masa corporal de cada paciente.
5. La estimulación ovárica se inició en día 2 o 3 del ciclo empleando 1 mg de Anastrozol durante 5 días.
6. Se realizó medición ultrasonográfica endovaginal del desarrollo folicular y espesor endometrial desde el 2° o 3er día del ciclo y en forma seriada hasta observar un crecimiento folicular entre 18 y 25 mm y espesor endometrial de al menos 8 mm.
7. Las pacientes que mostraron desarrollo folicular de 18 mm o mayor sin lograr gestación, repitieron el esquema y dosis de Anastrozol.
8. En los casos que los folículos ováricos fueron menores a 18 mm se incrementó

la dosis de Anastrozol a 2, 3 o 4 mg diarios siguiendo el mismo patrón de administración

9. Una vez que se desarrolló al menos un folículo de 18 mm en su diámetro mayor se aplicó una dosis de 10000 IU de gonadotrofina coriónica humana para completar el proceso de ovulación.
10. Se registraron las pacientes que lograron el embarazo.

## **RECURSOS**

Recursos humanos: Investigador responsable y asociado, los que buscarán la información para la recolección de datos y posteriormente realizar análisis de los mismos.

Recursos materiales: Equipo de cómputo que se encuentra en el servicio de Biología de la Reproducción Humana así como computadoras personales de ambos investigadores. Para la captura y recolección de datos. Así como paquetes de software como Office 2011 con Excel y Word, paquete software estadístico SPSS versión 15.

Financiamiento: Debido a que se utilizaron recursos materiales como equipo de computo y software que ya se encuentran en el servicio de Biología de la Reproducción así como en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS, no se requirió de otra fuente de recursos.

## **FACTIBILIDAD**

Este estudio fue factible ya que se contó con los recursos humanos y materiales necesarios para la revisión de 1302 consultas atendidas en 6 meses en el servicio de Biología de la Reproducción Humana, las cuales contaban con diagnóstico de infertilidad primaria.

Debido al tipo de estudio que se realizó, no se calculó el tamaño de muestra.

Los recursos humanos y materiales, con los que se contó para esta investigación, fueron:

- Ambos investigadores titular y asociado

Dr. Germán Efrén Calvo Lugo: Ginecólogo y obstetra, subespecialista en Biología de la Reproducción, médico adscrito al servicio de Biología de la Reproducción Humana de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

Dr. Gabriel Alfonso Fierro Tirado: Médico residente de cuarto año de la especialidad de Ginecología y Obstetricia de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Dr. Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

- Se requirió el uso de equipo de cómputo así como software tanto office como estadístico para realizar la captación de información y el análisis de ésta, los cuales se encuentran en el servicio de Biología de la Reproducción y también el equipo de computo personal de ambos investigadores.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

1. Este estudio fue sometido a evaluación por parte del Comité Local de Investigación y Ética numero 3606 correspondiente a la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” IMSS.

2. De acuerdo al tipo de estudio para la obtención de información, sólo recurrimos a la revisión de base de datos, fundamentadas y basadas en expedientes clínicos, del servicio de Biología de la Reproducción Humana.

3. En este estudio se garantizó la confidencialidad de las pacientes ya que no se pusieron en evidencia nombres, afiliación o datos personales que comprometan a las pacientes. Se tomó en cuenta de acuerdo a la base de datos para asignar un número a cada caso a evaluar.

4. Este estudio se apega a las normas éticas nacionales e internacionales para la investigación en salud basándose en las enmiendas de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas Asamblea General 64 Octubre 2013 Brasil, Código de Nuremberg, las Guías para la Buena Práctica Clínica.

5. Basándose en el Reglamento de la Ley General de salud en Materia de Investigación para la Salud es un tipo de estudio Categoría I, investigación sin riesgo ya que utilizó investigación documental retrospectiva, sin realizar intervenciones o modificaciones hacia la integridad de las pacientes que se tomaron en cuenta.

6. Por el tipo de estudio no requirió carta de consentimiento informado.

7. Este estudio no se realizó con población vulnerable, embarazadas ni en grupos subordinados.

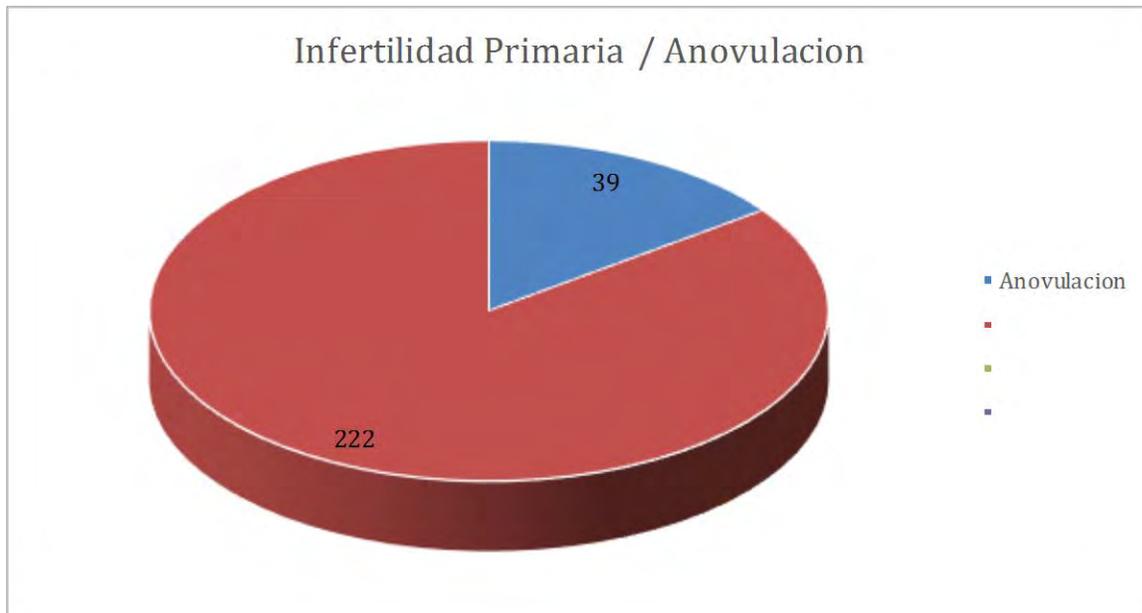
## CRONOGRAMA DEL PROYECTO

ACTIVIDAD	MES							
	1	2	3	4	5	6	7	8
INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL Y ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO	X							
PRESENTACION DEL PROTOCOLO AL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN – NUMERO DE REGISTRO		X	X					
RECOLECCIÓN DE DATOS				X				
ANÁLISIS DE DATOS				X				
OBTENCIÓN DE RESULTADOS				X				
ESCRITURA Y PUBLICACIÓN DEL INFORME FINAL				X				
DIFUSIÓN					X	X	X	X

## RESULTADOS

Mediante la revisión de la base de datos del Servicio de Biología de la Reproducción Humana de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia N° 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social, se hallaron registros correspondientes a 261 pacientes con diagnóstico de infertilidad primaria durante el periodo comprendido del 1° de Julio al 31 de Diciembre de 2015.

GRÁFICA I. NUMERO DE PACIENTES CON ANOVULACIÓN E INFERTILIDAD PRIMARIA CANDIDATAS A INDUCCION DE OVULACIÓN.



Se consideró que 39 pacientes (14.94% del total), cursaban con anovulación crónica debido a su historial menstrual de opsoamenorrea y sus niveles de progesterona sérica se encontraban por debajo de 2.5 ng/mL. En estas pacientes se descartaron y/o atendieron otros factores asociados a infertilidad y se incluyeron al protocolo de inducción de ovulación con Anastrozol (única opción para estimulación ovárica con que se contaba en la UMAE al momento de iniciar el presente estudio).

Como puede apreciarse en la Tabla I, 34 pacientes (87.17%) se encontraban en la considerada edad ideal reproductiva y sólo 5 pacientes (12.8%) rebasaron los 35 años. No hubo pacientes mayores a 40 años.

EDAD	Nº Pacientes	PORCENTAJE
18-25	3	7.7
26-30	16	41.0
31-35	15	38.5
36-40	5	12.8
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>100</b>

TABLA I. GRUPOS DE EDAD DE LAS PACIENTES CON INFERTILIDAD PRIMARIA POR ANOVULACION CRONICA.

En la Tabla II, se observa que de acuerdo al índice de masa corporal, 36 pacientes (92.3%) se encontraban con peso adecuado para su talla o en su defecto con sobrepeso. Solo se incluyeron 2 casos (5.1%) considerados como con obesidad.

IMC	Nº Pacientes	PORCENTAJE
<20	1	2.6
20-24	16	41.1
25-29	20	51.2
30-34	2	5.1
≥35	0	0.0
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>100.0</b>

TABLA II. ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE LAS PACIENTES CON INFERTILIDAD PRIMARIA Y ANOVULACION CRONICA.

Se ofrecieron un máximo de 3 ciclos de estimulación ovárica a dosis progresivamente mayor de Anastrozol en aquellas pacientes que mostraron desarrollo folicular menor de 18 mm; el límite fue establecido por la obtención del embarazo o el consumo total de las tabletas contenidas en la presentación de un original de Anastrozol.

Se realizaron 57 ciclos en las 39 pacientes, logrando obtener folículos mayores a 18 mm en el 36.84% de ellos a diferentes dosis de Anastrozol (Tabla III).

<b>ANASTROZOL</b>	<b>NÚMERO DE CICLOS</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES FOLÍCULOS &gt;18 MM</b>
<b>1 MG</b>	<b>33</b>	<b>13</b>
<b>2 MG</b>	<b>10</b>	<b>3</b>
<b>3 MG</b>	<b>10</b>	<b>4</b>
<b>4 MG</b>	<b>4</b>	<b>1</b>

TABLA III. PACIENTES CON FOLICULOS MAYORES A 18 MM A DIFERENTES DOSIS DE ANASTROZOL

Se realizó la medición ultrasonográfica del espesor endometrial a partir de la estimulación ovárica apreciando que en el 56.14% de los ciclos se obtuvo un endometrio mayor a 8 mm a diferentes dosis de Anastrozol. La mejor respuesta fue con dosis bajas del medicamento (Tabla IV).

<b>ANASTROZOLE</b>	<b>NÚMERO DE CICLOS</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES CON ENDOMETRIO &gt;8 MM</b>
<b>1 MG</b>	<b>33</b>	<b>21</b>
<b>2 MG</b>	<b>10</b>	<b>5</b>
<b>3 MG</b>	<b>10</b>	<b>4</b>
<b>4 MG</b>	<b>4</b>	<b>2</b>

TABLA IV. PACIENTES CON ENDOMETRIO MAYOR 8 MM A DIFERENTES DOSIS DE ANASTROZOL

En la Tabla V, se muestra los 13 embarazos obtenidos en las pacientes estimuladas con Anastrozol representando el 33.3% del grupo ingresado para inducción de ovulación.

El mejor resultado se obtuvo durante los primeros dos intentos con dosis de 1 y 2 mg (10 embarazos, 76.92%).

Anastrozol	1er ciclo		2º ciclo		3er ciclo	
	Pacientes	Embarazos	Pacientes	Embarazos	Pacientes	Embarazos
1 mg	28	4	5	2	0	0
2 mg	6	2	4	2	0	0
3 mg	5	1	3	0	2	1
4 mg	0	0	2	0	2	1
Total		7		4		2

TABLA V. NUMERO DE PACIENTES EN PRIMER, SEGUNDO Y TERCER CICLO Y EMBARAZOS OBTENIDOS SEGÚN DOSIS

En la Tabla VI se aprecia que las pacientes entre 26 y 35 años fueron las que mejor respuesta folicular presentaron, así mismo se documentaron 11 de los 13 embarazos en este grupo de edad. Las pacientes mayores a 35 años no lograron el embarazo

EDAD	NO. PACIENTES CON FOLICULOS >18 MM	EMBARAZOS OBTENIDOS
18-25	3	2
26-30	9	7
31-35	8	4
36-40	1	0
TOTAL	21	13

TABLA VI. EMBARAZOS OBTENIDOS POR GRUPO ETAREO Y DESARROLLO FOLICULAR MAYOR A 18 MM

Todos los embarazos documentados se presentaron en las pacientes que se encontraban en condiciones ideales de relación peso talla. Ninguna paciente con obesidad logró la gestación. Tabla VII

IMC	NO. PACIENTES CON FOLICULOS >18 MM	EMBARAZOS OBTENIDOS
<20	1	1
20-24	12	8
25-29	7	4
30-34	1	0
≥35	0	0
TOTAL	21	13

TABLA VII. EMBARAZOS OBTENIDOS DE ACUERDO AL IMC Y DESARROLLO FOLICULAR MAYOR A 18 MM

## EMBARAZOS OBTENIDOS

De las 39 pacientes en tratamiento, se documentó el embarazo en 13 de ellas, representando el 33.3% de las pacientes estimuladas con inhibidores de aromatasa.



GRÁFICA II. FRECUENCIA DE EMBARAZOS OBTENIDOS CON ANASTROZOL.

## DISCUSIÓN

Se considera que de un 15 a 20% de las parejas en edad reproductiva a nivel mundial presentan infertilidad, de ellas el 60% corresponde a infertilidad primaria. La anovulación crónica representa el 30-40% de las causas de infertilidad primaria de acuerdo con diversas publicaciones<sup>4,5,23</sup>; sin embargo, de acuerdo al protocolo de estudio de pacientes con infertilidad primaria que se sigue en nuestro Servicio obtuvimos que sólo el 15% de las pacientes cursaban con esta alteración.

Dentro de la valoración inicial de las pacientes con anovulación, en la literatura mundial se afirma que a menor índice de masa corporal se tiene mayor respuesta a la estimulación ovárica <sup>3,22,25</sup> ; las 13 pacientes que lograron el embarazo en nuestro estudio se encontraban en el rango de peso ideal para la estatura o en su defecto con sobrepeso. Ninguna paciente con obesidad quedó gestante.

El máximo índice de fertilidad en la mujer se alcanza hasta antes de los 35 años de edad, posteriormente ocurre una disminución progresiva. A los 40 años la fertilidad ha caído a menos del 30%. En nuestro estudio, la edad de las pacientes con infertilidad primaria, seleccionadas para inducción de ovulación, se encontraban entre los 25-35 años.<sup>5,6,12.</sup>

En un estudio prospectivo realizado por Badawy y cols se comparó dos grupos de mujeres con anovulación; el primero con 165 pacientes quienes recibieron 1 mg diario por 5 días de Anastrozol; el segundo grupo de 101 pacientes que recibieron 100 mg diarios por 5 días de Citrato de Clomifeno; el grupo de inhibidores de aromatasa reportó una tasa de ovulación de 67.9% y de embarazo de 10.2%, mientras que el grupo de clomifeno la tasa de ovulación fue del 68.6% y de embarazo de 7.2%.<sup>3,6,9,11,25</sup> En nuestro estudio se observaron folículos mayores a 18 mm (folículos preovulatorios) en el 36.85 de las pacientes. La tasa global de embarazo de nuestras pacientes fue del 33.3%.

## CONCLUSIONES

Con los datos obtenidos en este estudio se concluye que:

1.- La infertilidad primaria por anovulación crónica afecta a una pequeña proporción de pacientes con infertilidad primaria.

2.- Con el desarrollo mundial de las nuevas técnicas de reproducción asistida se ha ofrecido la posibilidad de maternidad a las pacientes con mayor edad e índice de masa corporal, sin embargo a nivel institucional, los recursos son limitados, por lo que es indispensable realizar una selección estricta de las mismas para ofrecer un mayor porcentaje de éxito, la mejor respuesta se observó en pacientes menores a 35 años y con índice de masa corporal máximo de 30 kg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

3.- Una vez que se descartan o tratan las diferentes entidades concomitantes que pueden afectar la fertilidad, la estimulación ovárica con inhibidores de aromatasa se convierte en una adecuada opción terapéutica.

4.- El anastrozol favorece el crecimiento endometrial y desarrollo monofolicular, disminuyendo las posibilidades de embarazos múltiples y de complicaciones mayores tales como el síndrome de hiperestimulación ovárica. En nuestro estudio de las 13 pacientes que lograron el embarazo, todas fueron con producto único.

5.- Existe un grupo de pacientes con anovulación crónica que presentan una pobre respuesta al anastrozol (única opción terapéutica de nuestro Servicio al momento de realizar el presente estudio), por lo que es necesario ampliar el arsenal medicamentoso para atender a nuestras derechohabientes.

6.- Sería conveniente realizar estudios controlados y comparativos entre los diferentes inductores de ovulación disponibles en el sector salud.

# ANEXOS

## INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ANASTROZOL PARA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN PACIENTES CON  
INFERTILIDAD PRIMARIA EN UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 4  
“LUIS CASTELAZO AYALA” IMSS.

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_  
Antecedentes obstétricos. Gestas \_\_\_\_\_ Partos \_\_\_\_\_ Cesáreas \_\_\_\_\_ Abortos \_\_\_\_\_

No de afiliación: \_\_\_\_\_

1. Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ IMC \_\_\_\_\_
2. Progesterona día 21: \_\_\_\_\_
3. Ultrasonido basal: Endometrio \_\_\_\_\_ Ovario derecho \_\_\_\_\_  
Ovario izquierdo \_\_\_\_\_
4. Seguimiento ultrasonográfico: Endometrio \_\_\_\_\_ Ovario  
derecho \_\_\_\_\_ Ovario izquierdo \_\_\_\_\_
5. Observación: \_\_\_\_\_

Realizado por: Dr. Gabriel Alfonso Fierro Tirado

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3506 con número de registro **CI CI 09 DIO 173** en la  
CD PERRO

HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA: 03/10/2016

**M.E. GERMÁN EFRÓN CALVO LUGO**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**ANASTROZOL PARA INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN EN PACIENTES CON INFERTILIDAD PRIMARIA EN UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 4 "LUIS CASTELAZO AYALA" IMSS.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de las revisoras, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2016-03606-01

ATENTAMENTE

**DR.(A). OSCAR MORENO ALVAREZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3506

**IMSS**

INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL

## BIBLIOGRAFIA

1. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: A systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 2012; 9 (12) e1001356. Available from: URL: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001356>.
2. Abordaje diagnóstico de la infertilidad. México: Secretaría de Salud; 12/Diciembre/2013.
3. Masoli D. Diagnóstico de la Infertilidad: estudio de la pareja infértil. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21: 363-67.
4. Pérez Peña E. Inducción de la ovulación. En: Pérez Peña E. Atención Integral de la infertilidad. Endocrinología, cirugía y reproducción asistida. 3ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 265-294.
5. Luna F. Infertilidad en Latinoamérica. En busca de un nuevo modelo. *Rev Bioet Derecho* 2013; 28: 33-47.
6. Kably Ambe A, Salazar López Ortiz C, Serviere Zaragoza C, Velázquez Cornejo G, Pérez Peña E, Santos Haliscack R, et al. Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80:581-624.
7. American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Practice Committee. *Fertil Steril* 2013; 63.
8. México. Consejo Nacional de Población. Poblaciones de control. En: [http://www.conapo.gob.mx/en/CONAPO/Poblaciones\\_de\\_control](http://www.conapo.gob.mx/en/CONAPO/Poblaciones_de_control)
9. Fuentes A. Fecundidad y fertilidad: aspectos generales. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21: 337-43.
10. Strauss JF, Williams CJ. The Ovarian Life Cycle. In: Strauss JF, Barbieri RL. Yen & Jeffe's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. p. 157-191.
11. Pérez Peña E. Factor ovárico. En: Pérez Peña E. Atención Integral de la infertilidad. Endocrinología, cirugía y reproducción asistida. 3ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2011. p. 295-320.

12. Velázquez Cornejo G. Fisiología de la reproducción humana. Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción 2009;1:115-30.
13. Vantman D, Vega M. Fisiología reproductiva y cambios evolutivos con la edad de la mujer. Rev Med Clin Condes 2010; 21: 348-362.
14. Simpson JL. Genetic control of ovarian development. In: Grudzinskas JG, Yovich JL. Gametes. The oocyte. New York: Cambridge University Press, 1995. p. 95-107.
15. Ecochard R, Guillerm A, Leiva R, Bouchard T, Direito A, Boehringer H. Characterization of follicle stimulating hormone profiles in normal ovulating women. Fertil Steril 2014; 102: 237-43.
16. Arslan AA, Zeleniuch-Jacquotte A, Lukanova A, Rinaldi S, Kaaks R, Toniolo P. Reliability of follicle-stimulating hormone measurements in serum. Reprod Biol Endocrinol 2003;1:49.
17. Ecochard R, Boehringer H, Rabilloud M, Marret H. Chronological aspects of ultrasonic, hormonal, and other indirect indices of ovulation. BJOG 2001;108:822-9.
18. Hernández-Rey A. Anovulation. Medscape: Emedicine; 2015 [acceso mayo 2016]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/253190-overview#a6>.
19. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. New approach to polycystic ovary syndrome and other forms of anovulatory infertility. Obstet Gynecol Surv 2002; 57:755-67.
20. Lynch KE, Mumford S, Schliep K, Whitcomb BW, Zarek SM, Pollack AZ, et al. Assessment of anovulation in eumenorrheic women: comparison of ovulation detection algorithms. Fertil Steril 2014;102:511-8.
21. Barbieri RL. Female infertility. In: Strauss JF, Barbieri RL. Yen & Jeffe's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. p. 512-537.
22. Magendzo A. Anovulación y disfunción ovulatoria e infertilidad. Rev Med Clin Condes 2010; 21: 377-86.
23. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. BMJ 2003; 327: 547-49.

24. Fauser B. Medical Approaches to Ovarian Stimulation for Infertility. In: Strauss JF, Barbieri RL. Yen & Jeffe's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. p. 701-733.
25. Von Hofe J, Bates W. Ovulation Induction. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2015; 42: 27-37.
26. Hackeloer BJ, Fleming R, Robinson HP, Adam AH, Coutts JR. Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. *Am J Obstet Gynecol* 1979 135:122-8.
27. Casper RF, Mitwally MFM. A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction. *Fertil Steril* 2012; 98:1352-5.
28. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Reprod Technol* 2000; 10:244-7.
29. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793-802.
30. Casper RF. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 106:71-75.
31. Bulun SE. Ovulation induction in women with infertility: a new indication for aromatase inhibitors. *Fertil Steril* 2003; 80: 1338.
32. Miller WR. Background and development of aromatase inhibitors. In: Parnham MJ, Bruinvels J. *Aromatase Inhibitors*. 2nd ed. Switzerland: Birkhäuser Verlag; 2008. p. 2-22.
33. Onwubalili N, Cho MM. Aromatase Inhibitors in Clinical Gynecology. *Postgrad Obs Gynecol* 2009;29: 1-6.
34. Hong Y, Chen S. Aromatase Inhibitors. Structural features and biochemical characterization. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089:237-251.