



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO INSTITUTO
MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No 3
"DR. VICTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SANCHEZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA IMSS.

**"TASA DE OVULACIÓN EN PACIENTES INFÉRTILES CON DISFUNCIÓN
HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA MANEJADAS CON LETROZOL COMO
FÁRMACO DE PRIMERA LÍNEA PARA INDUCIR LA OVULACIÓN"**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA

P R E S E N T A:

DRA. KARLA DANIELA VAZQUEZ MORALES.

INVESTIGADORES:

DRA. MARIA ISABEL ZAVALA ORTEGA MB B.R.H.

NÚMERO DE REGISTRO: R-2017-1905-12



CIUDAD DE MEXICO.

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.

MÉXICO

ESTADOS UNIDOS MEXICANOS



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **1905** con número de registro **17 CI 19 039 041** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 23 IGNACIO MORONES PRIETO MONTERREY, NUEVO LEON, NUEVO LEÓN

FECHA **28/04/2017**

DRA. MARIA ISABEL ZAVALA ORTEGA

P R E S E N T E

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

TASA DE OVULACIÓN EN PACIENTES INFÉRTILES CON DISFUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIA MANEJADAS CON LETROZOL COMO FÁRMACO DE PRIMERA LÍNEA PARA INDUCIR LA OVULACIÓN

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 los revisores, 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-2017-1905-12

ATENTAMENTE

DR.(A). MIGUEL ELOY TORCIDA GONZÁLEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1905

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES.

Alumno de tesis:

Karla Daniela Vázquez Morales. Médico residente de 2º año de Biología de La Reproducción Humana de La U.M.A.E. H.G.O No. 3. C.M.N. La Raza, con dirección Av. Vallejo esq. Antônio Valeriano s/n Col. La Raza Delg. Azcapotzalco, Tel. 57245900, Ext. 23710.

danikvazquez@hotmail.com

Investigador responsable:

Dra. Maria Isabel Zavala Ortega. Médico Adscrito al Servicio de Biología de la Reproducción Humana. La U.M.A.E. H.G.O No. 3. C.M.N. La Raza, con dirección Av. Vallejo esq. Antonio Valeriano s/n Col. La Raza Delg. Azcapotzalco, Tel. 57245900, Ext. 23710.

mizavala0611@hotmail.com

FIRMA DE AUTORIZACION

DR. Juan Carlos Hinojosa Cruz

Director de Enseñanza e Investigación en Salud

UMAЕ HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

DRA. Verónica Quintana Romero

Jefe de División de Educación en Salud

UMAЕ HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

DR. Juan Antonio Garcia Bello

Jefe de División de Educación en Salud

UMAЕ HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

DRA. Maria Isabel Zavala Ortega

Investigador Responsable y asesor de tesis.

UMAЕ HGO No. 3 CMN “La Raza” IMSS

AGRADECIMIENTOS

A Dios por acompañarme todos los días, a mi mamá Felicitas por ser mi mejor amiga, mi aliada, mi ejemplo, a mi padre Eliseo porque siempre he tenido su apoyo y ha estado conmigo en cada momento y paso de mi vida, a mis hermanos quienes siempre han estado a mi lado brindándome amor, consejos y apoyo en los momentos difíciles.

A mis asesores ya que gracias a ellos es posible la culminación de mi trabajo final, y especialmente al Dra Isabel Zavala, por apoyarme, aconsejarme, hacerme llamadas de atención, para volverme una mejor persona y médico, ya que además de ser mi médico de base, es una amiga

A mi universidad y a mi institución ya que gracias a sus instalaciones y personal en especial médicos y enfermeras me permitieron aprender y ejercer lo que más me gusta en la vida que es ser médico.

A mis compañeros por ser parte esencial en el proceso ya que juntos aprendimos, reímos y nos apoyamos en momentos difíciles y a mis pacientes ya que sin ellas, nada de esto habría sido posible.

Y a todas las personas que participaron e hicieron posible este proyecto.

ÍNDICE

CONTENIDO

I.-Resumen	9
II.-Introducción.	11
III.- Marco teórico.	15
IV.- Justificación	18
V.-Planteamiento del problema	19
Pregunta de investigación.	20
VI.-Objetivos	21
Objetivos generales	21
Objetivos particulares	21
VII.-Material y métodos.	22
Tipo de estudio	22
Calculo de tamaño muestra.	22
Criterios de selección	22
Criterio de inclusión.	22
Criterios de no inclusión	23
Criterios de exclusión	23
Variables	23
Definición de variables	23
Descripción del procedimiento	25
VIII.- Análisis estadístico	28
IX.-Aspectos éticos	29

X.-Recursos, financiamiento y factibilidad.	31
XI.-Resultados.	33
XII.- Discusión	44
XIII.-Conclusiones.	47
XIV.- Bibliografía	48
XV.-Anexos	50
Cronograma de actividades.	50
Carta de confidencialidad	51
Instrumento de recolección de datos	52
Consentimiento informado	53

ÍNDICE DE GRÁFICOS, TABLAS Y DIAGRAMA.

-GRAFICAS

Grafica 1. Frecuencia de edad	33
Grafica 2. Distribucion del índice de masa corporal.	34
Grafica 3. Diagnostico.	34
Grafica 4. Numero de ciclos realizado con letrozol	35
Grafica 5. Dias que se administró el fármaco	37
Grafica 6. Permeabilidad tubárica	37
Grafica 7. Respuesta a la administración con letrozol	39
Grafica 8. Progesterona mayor o menor de 10ng/dl en fase lútea media	41

-TABLAS

Tabla 1. Edad de las pacientes admitidas en el estudio	33
Tabla 2. Hormonas basales	35
Tabla 3. Conteo folicular al inicio del ciclo 1,2 y 3	38
Tabla 4. Volumen ovárico en ultrasonido basal	39
Tabla 5. Diámetro folicular obtenido en cada ciclo	40
Tabla 6. Niveles de progesterona en fase lútea media.	40
Tabla 7. Hallazgos ultrasonográficos de ovulación.	42
Tabla 8. Tabla de contingencia del desarrollo folicular y el valor de progesterona ciclo 1	43
Tabla 9. Tabla de contingencia del desarrollo folicular y el valor de progesterona ciclo 2	44

-DIAGRAMA

Diagrama de flujo de los resultados obtenidos por ciclo	36
---	----

I RESUMEN

ANTECEDENTES.

La prevalencia de infertilidad es de 80 millones a nivel mundial. La disfunción hipotálamo-hipofisaria es responsable del 15-35%.

La anovulación se relaciona con obesidad. El manejo inicial es modificar el estilo de vida y posteriormente inductores de ovulación.

Actualmente el Citrato de Clomifeno es primera línea e inhibidores de la aromatasa como segunda línea.

OBJETIVO.

Determinar la Tasa de Ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo hipofisaria manejadas con letrozol como fármaco de primera línea para inducir la ovulación

MATERIAL Y METODOS.

Estudio prospectivo, longitudinal, observacional.

Evaluamos pacientes infértiles pertenecientes al grupo II de la OMS.

Indicando letrozol 2.5 mg por 5 días con evaluación ultrasonográfica días 10, 12 o 14 con folículo de 18mm aplicación de hCGu 5000UI IM y coito programado.

Corroboramos ovulación midiendo progesterona días 21 a 23 y por ultrasonido endovaginal realizando 3 ciclos máximo.

MUESTRA

Muestro no probabilístico por cuota.

Fórmula poblaciones infinitas =42 pacientes.

RESULTADOS

Se estudiaron 44 pacientes con edad promedio 30.84 años (24 ± 38), con niveles de progesterona ovulatorios durante el primer ciclo del 75% mientras que del segundo ciclo 92% y en el tercer ciclo 100%. Correspondiente con las 81 ciclos con datos ultrasonográfico de ovulación y niveles de progesterona $>10\text{ng/dl}$.

DISCUSION

Se incluyeron 44 pacientes con letrozol para corrección de la ovulación, realizando 96 ciclos con respuesta ovulatoria total de 81 ciclos (84%)

CONCLUSION

El letrozol se puede considerar como fármaco de primera línea en pacientes con anovulación crónica pertenecientes al grupo II de la OMS.

ABSTRACT

BACKGROUND.

The prevalence of infertility is 80 million worldwide. Hypothalamic-pituitary dysfunction accounts for 15-35%. Anovulation is related to obesity. The initial management is to modify the lifestyle and later ovulation inducers. Currently Clomiphene Citrate is first line and aromatase inhibitors as second line.

OBJECTIVE.

To determine the Ovulation Rate in infertile patients with hypothalamic pituitary dysfunction managed with letrozole as a first line drug to induce ovulation

MATERIAL AND METHODS.

Prospective, longitudinal, observational study. We evaluated infertile patients belonging to WHO group II. Indicating letrozole 2.5 mg for 5 days with ultrasonographic evaluation days 10, 12 or 14 with 18mm follicle application of hCGu 5000UI IM and scheduled intercourse. We corroborate ovulation by measuring progesterone days 21 to 23 and by endovaginal ultrasound performing 3 cycles maximum.

SAMPLE

Non-Probabilistic Show by Quota. Infinite populations = 42 patients.

RESULTS

We studied 44 patients with a mean age of 30.84 years (24 ± 38), with ovulatory progesterone levels during the first cycle of 75% while in the second cycle 92% and in the third cycle 100%. Corresponding with the 81 cycles with ultrasonographic data of ovulation and progesterone levels > 10ng / dl.

DISCUSSION

We included 44 patients with letrozole for ovulation correction, performing 96 cycles with total ovulatory response of 81 cycles (84%).

CONCLUSION

Letrozole may be considered as a first-line drug in patients with chronic anovulation belonging to WHO group II

II. INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema de salud a nivel mundial, su prevalencia ha ido incrementándose con el paso de los años, siendo actualmente de 80 millones a nivel mundial(1). Se conocen varios factores causales de dicha patología, uno de los más importantes es la disfunción hipotálamo-hipofisaria la cual ocupa alrededor del 15-35% (2)(3).

Otra causa muy común es infertilidad en las pacientes que sufren de anovulación debida a alteraciones nutricias caracterizadas por sobrepeso y obesidad con predominio centrípeto, androgénico. Se tiene conocimiento de que la grasa abdominal y visceral conlleva producción periférica de estrógenos y andrógenos(3). Por lo que la pauta inicial de manejo es modificar el estilo de vida a través de una dieta baja en carbohidratos además de ejercicio aeróbico (4).

Posterior a la corrección de dichas alteraciones el siguiente paso es la inducción farmacológica con antiestrógenos, hasta la fecha el más utilizado es el citrato de Clomifeno.(5). En algunos casos se ha necesitado de su unión a otros fármacos como para mejorar su tasa de éxito (6,7).

Existen fármacos utilizados como segunda línea como los inhibidores de la aromatasa, cuyo mecanismo de acción específico y reversible es frenar la conversión de andrógenos a estrógenos fundamentalmente a nivel ovárico (8,9). El inhibidor de la aromatasa más utilizado para corrección de la anovulación es el Letrozol el cual es un inhibidor de la aromatasa no esteroideo, que al bloquear la producción de estrógenos mejora la liberación de FSH al romper el mecanismo de retroalimentación negativo secundario al hiperestrógenismo característico del exceso de andrógenos(10). Su vida media es de 45 h (11). Las indicaciones para inducción de la ovulación, son en pacientes no respondedoras al CC, que no logren un grosor endometrial mayor de 5 mm, la mayoría de estas pacientes se encuentran con el diagnóstico de Síndrome de Ovario poliquístico (12).

La ovulación se puede corroborar a través del ultrasonido vaginal como método directo, con la documentación del colapso folicular y subsecuentemente la liberación del ovulo y como método indirecto la medición de la progesterona ambos realizados del día 21-23 en un ciclo de 28 días. Se considera positiva u ovulatorio cuando encontramos valores de progesterona mayor a 10 ng/dl (13).

Los indicadores sonográficos de ovulación, son los siguientes: colapso repentino de fólculo en desarrollo, aparición de líquido folicular en el fondo de saco, alteraciones en la morfología folicular: aplanamiento, pared irregular, engrosamiento de la pared, cambio de la ecogenicidad interna, disminución del tamaño folicular (14,15).

III MARCO TEORICO

La prevalencia de infertilidad en pareja es de 80 millones a nivel mundial(1). Dentro de los factores alterados la disfunción hipotálamo-hipofisaria ocupa alrededor del 15-35% (2)(3).

Un porcentaje importante de pacientes infértiles por anovulación tiene alteraciones nutricias caracterizadas por sobrepeso y obesidad con predominio centrípeto, androgénico. Se tiene conocimiento de que la grasa abdominal y visceral conlleva producción periférica de estrógenos y andrógenos(3). Por lo que la pauta inicial de manejo es modificar el estilo de vida a través de una dieta personalizada generalmente baja en carbohidratos además de ejercicio aeróbico el cual debe realizarse durante 45 minutos de dos a tres veces por semana con incremento gradual hasta llegar a un ejercicio moderado (4).

Posterior a la corrección de alteraciones nutricias coexistentes y un protocolo diagnóstico sistematizado, el manejo pro fertilidad de pacientes con anovulación es la inducción farmacológica con antiestrógenos, hasta la fecha el más utilizado es el citrato de clomifeno, con el cuál se reportan tasas de ovulación por ciclo inducido de alrededor del 50-80% y de embarazo del 25-43%(5). En algunos casos al no presentar éxito en la inducción a la ovulación como monoterapia a base del CC se ha brindado como tratamiento adjunto prednisona observando una tasa de ovulación en el 8% y 38% respectivamente, además de tasa de embarazo de 0% y 20% (6). Las tasas de embarazo del CC, están relacionadas a las propiedades antiestrogénica sobre el endometrio y moco cervical (7).

Por lo cual desde hace algunos años se han propuesto fármacos que inducen la ovulación y no alteran el endometrio ni el moco cervical. Los más utilizados son los inhibidores de la aromatasa, cuyo mecanismo de acción específico y reversible es frenar la conversión de andrógenos a estrógenos fundamentalmente a nivel ovárico (8).

La primera generación de inhibidores de la aromatasa se comenzó a utilizar 1960, la aminoglutetida fue el primer agente utilizado. La segunda generación comenzó a utilizarse en 1980 con el fármaco formestano, con función en el cáncer de mama con receptores positivos a estrógenos. Tercer generación en

1996 son aprobados por FDA dentro estos fármacos tenemos exemestano, anastrozol, tamoxifeno y letrozol, este último con pocos efectos adversos(9).

El Letrozol es un inhibidor de la aromatasa no esteroideo, que al bloquear la producción de estrógenos mejora la liberación de FSH al romper el mecanismo de retroalimentación negativo secundario al hiperestrógenismo característico del exceso de andrógenos en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria y Síndrome de ovario poliquístico(10).

Se sabe que la vida media es de 45 h y debido a la falta de regulación a la baja de los receptores de estrógenos generalmente se obtienen menos efectos negativos sobre el endometrio y cuello uterino en la fase folicular, por lo cual no se agotan los receptores estrogénicos, permanecen intactos los mecanismos normales de retroalimentación centrales obteniendo la mono-ovulación 5 días posteriores del curso del tratamiento(11). Las indicaciones para el uso del Letrozol como fármaco inductor de la ovulación, son en pacientes no respondedoras al CC, que no logren un grosor endometrial mayor de 5 mm, la mayoría de estas pacientes se encuentran con el diagnóstico de Síndrome de Ovario poliquístico que constituyen el grupo más amplio de pacientes anovulatorias, además es útil para obtener ciclos monofoliculares(12).

Para corroborar la ovulación se puede realizar varios test, los más utilizados son el ultrasonido vaginal como método directo, con la documentación del colapso folicular y subsecuentemente la liberación del ovulo y como método indirecto la medición de la progesterona ambos realizados del día 19-23 en un ciclo de 28 días. Se considera positiva u ovulatoria cuando encontramos valores de progesterona mayor a 10 ng/dl (13).

Los indicadores sonográficos de ovulación, son los siguientes: colapso repentino de folículo en desarrollo, apariencia de líquido folicular en el fondo de saco, alteraciones en la morfología folicular: aplanamiento, pared irregular, engrosamiento de la pared, cambio de la ecogenicidad interna, disminución del tamaño folicular (14,15).

La certeza de los test indirectos de ovulación en mujeres infértiles fue evaluada por Guermandi en población italiana donde se monitorizo 101 mujeres infértiles con ovulación espontánea comparando los test indirectos de temperatura corporal, medición de LH en orina y progesterona sérica, ratificando la ovulación por ultrasonido vaginal de las 101 mujeres, 97 mostraron datos ultrasonográficos

de ruptura folicular, mientras que el test de progesterona sérica mostro especificidad 70% y sensibilidad 80% (16). Se ha demostrado el incremento en los valores de progesterona los cuales se consideran ovulatorios conforme transcurren los días de la fase lútea, lo reportado por Roos et al. muestra valores de 10ng/dl de progesterona en el día 17 del ciclo menstrual el cual se duplica en el día 18 del ciclo y en el día 21 se registraron valores de progesterona de 36 ng/dl (17).

La recomendación actual del uso comentada por Fatemeh Ramezanzadeh y cols acerca de letrozol es de 2.5mgr, 5mgr y 7.5 mgr, ellos compararon 2 grupos, de mujeres Iraníes tratadas con 5mg/día y 7.5mg/día de letrozol concluyendo que presentan tasas similares de ovulación mediante la determinación de progesterona en día 21 (18). Por otra parte Badawy y cols. en su ensayo compararon las 3 dosis de letrozol para inducir la ovulación en pacientes con infertilidad de causa desconocida y se demostró que la dosis de letrozol 2.5 mgr presentan tasas de embarazo similares a dosis mayores (19). Además Mitwally y Casper estudiaron la tasa de ovulación y embarazo con dosis de letrozol 2.5mg durante los días 3-7 de la menstruación obteniendo una tasa de ovulación en un 75% y un 25% de embarazos (20).

Aunque no existen indicaciones formales del uso de letrozol en inducción de la ovulación, la mayoría de trabajos encontrados en la literatura resaltan su utilidad como fármaco de segunda línea en inducción de la ovulación, o en esquemas de mínima estimulación en diferentes escenarios clínicos de tratamientos de alta complejidad (21).

A la fecha no existen evidencias en la literatura que señale la utilidad del letrozol como fármaco de primera línea en pacientes infértiles y anovulación crónica acorde al grupo II de la OMS.

Desde este contexto, la meta del presente trabajo fue explorar la utilidad del letrozol en una muestra de pacientes infértiles atendidas en un hospital urbano de alta especialidad.

IV JUSTIFICACION.

El estudio de la infertilidad de causa anovulatoria representa un problema de vital importancia en el ámbito de biología de la reproducción moderna, ya que a nivel mundial 80 millones de parejas sufren esta patología, en el Hospital Víctor Manuel Espinoza de los Reyes Sánchez Ginecobstetricia No 3 la cifra asciende hasta cerca de 3000 mujeres anuales de las cuales en el estudio por factores el factor neuroendocrino corresponde del 15-35%.

Es de sumo interés conocer las tasas de ovulación en pacientes del grupo II de la OMS tratadas con letrozol 2.5mgr del día 3-7,5-9 ya que dicho fármaco se encuentra preformado en el cuadro básico institucional, además actualmente se utiliza como fármaco de primera línea dentro de nuestro servicio. De esta manera permitirá al clínico la planificación de estrategias para el manejo de la infertilidad por anovulación de una mejor manera.

En la literatura actual las tasas de ovulación reportadas con letrozol varían del 75-81% dependiendo de la serie. A la fecha en nuestro país no se cuenta con una cifra fidedigna sobre la tasa de ovulación en pacientes anovulatorias, pertenecientes al grupo II de la OMS. Por lo que se busca conocer las Tasa de Ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo hipofisaria manejadas con letrozol como fármaco de primera línea para inducir la ovulación

V PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

MAGNITUD: La prevalencia de infertilidad en pareja es de 80 millones a nivel mundial, la debida a anovulación es del 15-35%, se refiere que hasta un 75-85% se debe a disfunción hipotalámica hipofisaria

TRASCENDENCIA: En la actualidad se utiliza como fármaco de primera línea para inducción a la ovulación al Citrato de Clomifeno, se reporta una tasa de ovulación del 50-80% así como tasas de embarazo del 25-43%. Se considera que dichas tasa dependen de sus propiedades antiestrogénica sobre el endometrio y moco cervical.

Se ha demostrado que los inhibidores de la aromatasa incrementan el grosor endometrial y no causa efecto adverso en el moco cervical, por consiguiente se obtiene una mayor tasa de embarazo, siendo esta del 21%. Por lo tanto se consideró las posibilidades de embarazo al no alterar el grosor endometrial y el moco cervical

FACTIBILIDAD: El presente estudio fue factible debido a que el cuadro básico institucional cuenta con letrozol 2.5mg en estuche con 10 tabletas así mismo con gonadotropina coriónica humana 5000 UI en presentación de 1 ámpula de 1 ml, además que tuvimos el volumen suficiente de pacientes, así como la capacidad técnica y los recursos humanos para llevarlo a cabo. No se requirió de inversión adicional por parte del hospital para su realización y los recursos materiales que se requirieron (hojas y plumas) fueron aportados por los investigadores.

VULNERABILIDAD

(Del problema) Fue posible evaluar la tasa de ovulación de las pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria manejadas con letrozol como fármaco de primera línea debido a que es el fármaco más utilizado en nuestro servicio para dicha patología

(Del estudio) Este estudio permitió establecer las tasas de ovulación con tratamiento a base de letrozol ya que se cuenta en el servicio con los recursos humanos y de equipo necesarios.

Pregunta de Investigación:

¿Cuál es la Tasa de Ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria manejadas con letrozol como fármaco de primera línea para inducir la ovulación?

VI OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la Tasa de Ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo hipofisaria manejadas con letrozol como fármaco de primera línea para inducir la ovulación

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Caracterizar demográficamente a través de la edad, índice de masa corporal y niveles hormonales basales, a las pacientes incluidas en el estudio
- Determinar las tasas de ovulación basados en dos parámetros: el primero será la evaluación ultrasonográfica vaginal y el segundo de acuerdo a los niveles de progesterona sérica del día 21-23 del ciclo tomando en cuenta un nivel de corte de 10 ng/dl.
- Determinar la tasa de ovulación por ciclo, la tasa de ovulación total y la tasa de embarazo bioquímico.

VII MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO.

Ambispectivo, longitudinal, observacional

LUGAR O SITIO DEL ESTUDIO.

Pacientes infértiles con anovulación crónica acorde al grupo II de la OMS atendidas en el Servicio de Biología de la Reproducción de la Unidad médica de alta especialidad, Hospital de gineco-obstetricia no 3, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México.

MUESTRA

TIPO DE MUESTREO. No probabilístico por cuota.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula para poblaciones infinitas:

-Z = 1.96

- P= 35%

- Q = 1-P

- E = 5%

-N = 35 pacientes

-20% de probables perdidas 42 pacientes.

$$n = \frac{Z^2 P Q}{E^2}$$

**CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

Mujeres con edad entre 18 a 38 años.

Protocolo diagnóstico de infertilidad acorde a la GPC vigente.

Pacientes con infertilidad y anovulación crónica acorde al Grupo II de la OMS.

Índice de masa corporal 19- 28.

Con al menos una tuba uterina permeable, demostrada a través de HSG o laparoscopia.

Otros factores asociados a infertilidad corregidos.

Acepten participar a través de consentimiento informado.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

Pacientes con patología sistémica crónica descontrolada.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes que decidan no continuar en el estudio.

Pacientes con información clínica insuficiente

VARIABLES Y SU DEFINICION

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Fuente de información	Tipo de variable/ Escala de medición	Estadística
Tasa de ovulación por ciclo.	La ovulación se refiere a la liberación de un ovocito maduro (cuando el folículo ovárico llega a un diámetro mayor de 18 mm) la cual sucede 36 hrs. posterior al pico de la hormona luteinizante.	La ovulación será confirmada por: los niveles de P4 sérica en los días 21-23. El punto de cohorte será de $\geq 10\text{ng/dl}$. También se confirmará por ultrasonografía vaginal evaluando la presencia de uno	HRD	Cualitativa nominal	Tasa y frecuencia

	La tasa de ovulación se reporta como el porcentaje de pacientes que ovularon durante el primer ciclo de tratamiento.	o más de los criterios ultrasonográficos aceptados			
Tasa de ovulación total	El promedio de ovulación obtenido de hasta tres ciclos de estimulación ovárica en las pacientes bajo tratamiento	La tasa de ovulación total se calculara utilizando los criterios arriba mencionados en hasta 3 ciclos de estimulación ovárica con letrozol.	HRD	Cualitativa nominal	Tasa y frecuencia
Tasa de embarazo bioquímico por ciclo	Detección en plasma u orina de la fracción beta de la hCG. La tasa de embarazo bioquímico se reporta como el porcentaje de pacientes con fracción beta de la hCG positiva	Se tomara como positiva la medición de hCG-B cualitativa sérica con valores superiores a 5 mUI/ml	HRD	Cualitativa nominal	Tasa y frecuencia

Tasa de embarazo bioquímico total	El promedio del embarazo bioquímico obtenido de hasta tres ciclos de estimulación ovárica en las pacientes bajo tratamiento	La tasa de embarazo total se calculara utilizando los criterios arriba mencionados en hasta 3 ciclos de estimulación ovárica con letrozol.	HRD	Cualitativa nominal	Tasa y frecuencia
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Número de años, meses, días, cumplidos al momento de la medición	FRD	Cuantitativa	Media
Índice de masa corporal	Índice que marca la relación entre el peso expresado en kilos y el cuadrado de la altura expresado en metros	Se calculara el índice de masa corporal y se determinara el promedio en el grupo de pacientes.	FRD	Cuantitativa Continua	Media

DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO

De acuerdo a la clasificación de la OMS.- se incluyó pacientes pertenecientes al grupo II con Disfunción Hipotalámica hipofisaria con determinaciones basales de E2 normal o ligeramente incrementado encontrándose de 25-60 pg/dl considerándose como normal, FSH normal; menor a 10 mUI/ml, además de LH normal de 1.8-11.78 o elevada, mayor a 11.78, con normoprolactinemia (ausencia de síntomas de hiperprolactinemia) y sin disfunción tiroidea (ausencia de síntomas de alteración tiroidea) o dichas patologías ya corregidas.

Acorde a los lineamientos de manejo institucionales las pacientes que reúnan los criterios de inclusión se manejarán de la siguiente manera:

1.- En los días 3, 4 o 5 de un ciclo menstrual inducido o espontaneo, se realizó ultrasonido endovaginal basal con equipo Aloka f31 con transductor de 7.5 MHZ, por médico especialista en biología de la reproducción, evaluando el volumen ovárico debiendo ser mayor de 3 cc, con un recuento folicular antral para su posterior estratificación, con diámetro de 2-10mm además de valorar las características endometriales y si no hay contraindicación se prescribirá letrozol a razón de 2.5 mgr/día durante 5 días.

2.- El día 10,12 o 14 del ciclo menstrual se realizó USG endovaginal evaluando volúmenes ováricos, número y diámetro de folículos ováricos y características endometriales.

3.- Acorde al seguimiento folicular en las pacientes que se encontró uno o dos folículos de 18-23 mm se aplicó hGC urinaria 5 000 UI, 1 ampula de 1 mililitro, intramuscular y se indicó coito programado, que consistió en tener relaciones sexuales programadas en los dos días posteriores a la inducción a la ovulación.

4.- El día 21-23 del ciclo se determinó progesterona sérica a través de ELISA y efectuó ultrasonido endovaginal para corroborar la ruptura folicular tardía.

5.- En pacientes con retraso menstrual de 1 semana se efectuó la determinación de hCG-B cualitativa sérica a través de ELISA y se tomó como positiva valores superiores a 5 mUI/ml.

6.- En pacientes con menstruación espontanea, en el siguiente ciclo menstrual acorde a los lineamientos internos del servicio, y si no presentaba contraindicación, se realizó nuevo ultrasonido endovaginal basal y se ofreció nuevo ciclo de inducción a la ovulación, esto se repitió en los casos que respondieron y no lograron embarazo hasta un total de 3 ciclos con inducción a la ovulación.

7.-Las pacientes que no alcanzaron el crecimiento folicular de al menos 18 mm o niveles de progesterona ovulatorios y no presentaron criterios ultrasonográficos de ovulación serán tomadas como no ovulatorias.

8.-Para la recolección de datos se utilizó la hoja de seguimiento folicular empleada en el servicio, donde se anotó el crecimiento folicular, valor de la

progesterona y datos ultrasonográficos de ovulación en caso de haber sido presentarlos.

9.-Los datos obtenidos se recopilaron en el programa computarizado IBM Statistycall Package for the Social Sciences (SPSS versión 21.0, IBM incorp R). Se efectuó análisis descriptivos determinando frecuencias para variables cualitativas y de tendencia central para variables cuantitativas, se elaboraron tablas, estratificando en grupos a las pacientes y se presentaran datos en gráficas, registrando las correspondientes observaciones.

VIII ANALISIS ESTADISTICO

Se efectuaron análisis descriptivos determinando frecuencias para variables cualitativas y de tendencia central para variables cuantitativas, se elaboraron tablas, estratificando en grupos a las pacientes y se presentaron datos en gráficas, registrando las correspondientes observaciones.

PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos obtenidos se recopilaron en el programa computarizado IBM Statistycall Package for the Social Sciences (SPSS versión 21.0, IBM incorp R).

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS (VER ANEXO 1)

El instrumento que se utilizo es la hoja de seguimiento folicular utilizada en servicio de Biología de la Reproducción elaborado por niveles normativos del IMSS y que fue llenada por las investigadoras, en cada cita para seguimiento folicular y evaluación de la ovulación.

IX ASPECTOS ETICOS

1.-Este estudio se realizó según los lineamientos jurídicos y éticos contemplados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos. Última modificación Seúl 2008); y de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la Salud.

2.-Este trabajo se consideró como una *Investigación mínimo riesgo*(categoría II) debido a que en el estudio se empleó medicamentos de uso común para el servicio de biología de la reproducción, con amplio margen terapéutico, autorizado para su venta, empleando dosis y vías de administración establecidas.

3.-Los procedimientos de este estudio se apega a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se realizo con plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

- a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
- b. Este protocolo fue sometido a evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- c. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
- d. Este protocolo guardo la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que se garantizó reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física, mental y su personalidad.
- e. Este protocolo no se suspendió debido a que los riesgos no superan los beneficios.
- f. La publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.

- g. Cada posible participante fue informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio podría acarrear.
- h. Se informó a las personas que eran libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su participación y se solicitó su consentimiento informado por escrito, el cual fue aceptado libremente por los pacientes.
- i. Al momento de que se obtuvo el consentimiento informado para participar en el proyecto de investigación, el investigador tuvo especial cautela con las personas ya que ninguna mantuvo con él una relación de dependencia.

4.- Se respetó cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, y el Informe Belmont

X RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Investigador responsable

Dra. Zavala Ortega Maria Isabel investigador involucrado en la realización del presente estudio tiene los conocimientos y la experiencia en ginecología-obstetricia, metodología de la investigación necesaria para el desarrollo y la culminación del mismo. Licenciatura: Médico cirujano y partero de 1987 a 1992 Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Especialidad en ginecología y obstetricia en el Instituto de Seguridad social de estado de México (1995-1999) Diplomado en Enfermedades Oseas Metabólicas (1999-2000) reconocido por la Universidad Autónoma de México. Adiestramiento en servicio de Biología de la Reproducción Humana y laparoscopia en Instituto Mexicano del Seguro social (2003-2004) Participación como revisor durante 5 años (2010-2015)

Investigador asociado no adscrito al IMSS

Dra. Karla Daniela Vazquez Morales médico residente del primer año del Servicio de Biología de la Reproducción. Licenciatura: Médico cirujano y partero en la Universidad de Guadalajara (2005-2011) Especialidad en ginecología y obstetricia en Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (2012-2016) Matricula 991426027.

RECURSOS FINANCIEROS

Fueron asumidos por el instituto dado que el tratamiento para pacientes con anovulación correspondientes al grupo II de la OMSS se encuentra dentro del cuadro básico de la institución

FACTIBILIDAD

Al tratarse de un servicio que se dedica al tratamiento de parejas con infertilidad teniendo como causa común la anovulación, la cual se reporta en la literatura con una prevalencia del 15- 35 %, llegando a ser 3000 pacientes diagnosticadas con dicha patología anualmente en la UMAE No 3, La Raza, a las cuales se les brinda tratamiento con diferentes fármacos, se estableció que la realización de esta tesis en tanto al número de pacientes evaluadas en el servicio es posible.

Además representó un riesgo mínimo, con categoría II, ya que las dosis que se otorgaron fueron las reportadas en la literatura y las usualmente utilizadas por el servicio

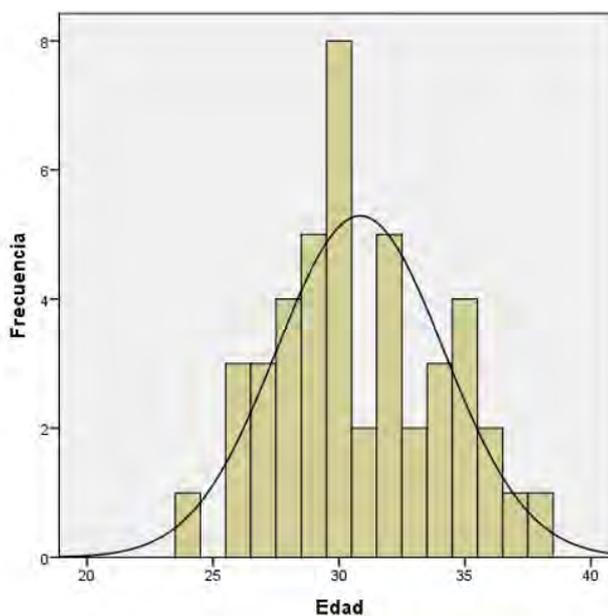
XI. RESULTADOS

Se reclutaron 45 pacientes, de las cuales 1 se excluyó posteriormente del estudio por no completar los 3 ciclos, por lo que se estudiaron 44 pacientes a las que se les realizó seguimiento con una edad promedio de 30.84 años con un rango de 14 años y una desviación típica de 3.320, (24 años mínimo, 38 años máximo), la cual se puede observar en la tabla 1

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Tip.
Edad	44	14	24	38	30.84	3.320

Tabla 1. Edad de las pacientes admitidas en el estudio

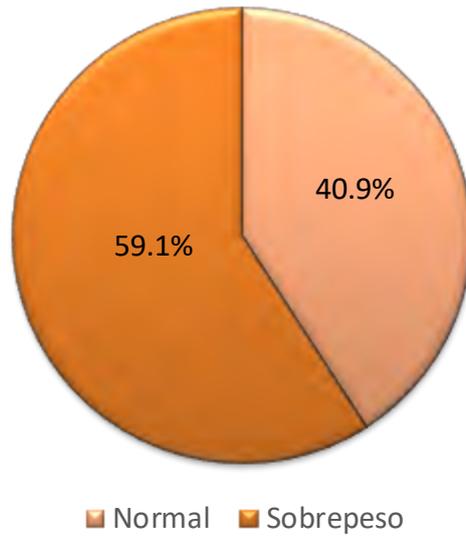
La distribución según la frecuencia de la edad se observa fue mayor a los 30 años correspondiente a 8 pacientes (Grafica 1)



Grafica 1. Frecuencia de edad.

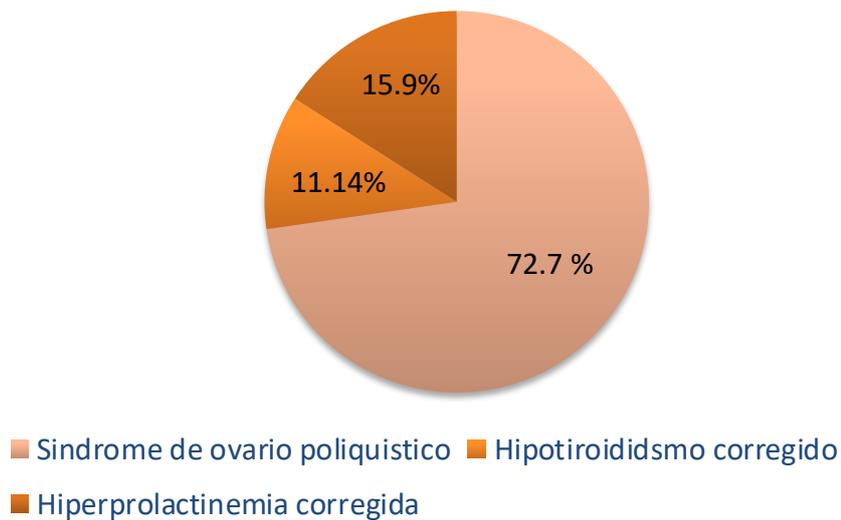
De nuestras pacientes 59.1% (26 pacientes) presentaron sobrepeso mientras que un 40.9% (18 pacientes) se encontraban en un estado nutricional adecuado. (Grafica 2)

Grafica 2. Distribucion del Indice de masa corporal



El diagnóstico más frecuente en nuestro universo de estudio es el síndrome de ovario poliquístico el cual corresponde a un 72.7%,(32 pacientes) mientras que la hiperprolactinemia corregida corresponde al 15.9%, (7 pacientes) y el hipotiroidismo corregido al 11.14% (5 pacientes). Grafica 3

Grafica 3. Diagnostico



Al inicio de nuestro estudio se tomaron pruebas hormonales basales de Hormona Folículo Estimulante (FSH), Estradiol (E2) y Hormona Luteinizante (LH). En la

siguiente tabla se muestra la relación los valores mínimos, máximos así como la desviación típica y media de cada una. Tabla 2

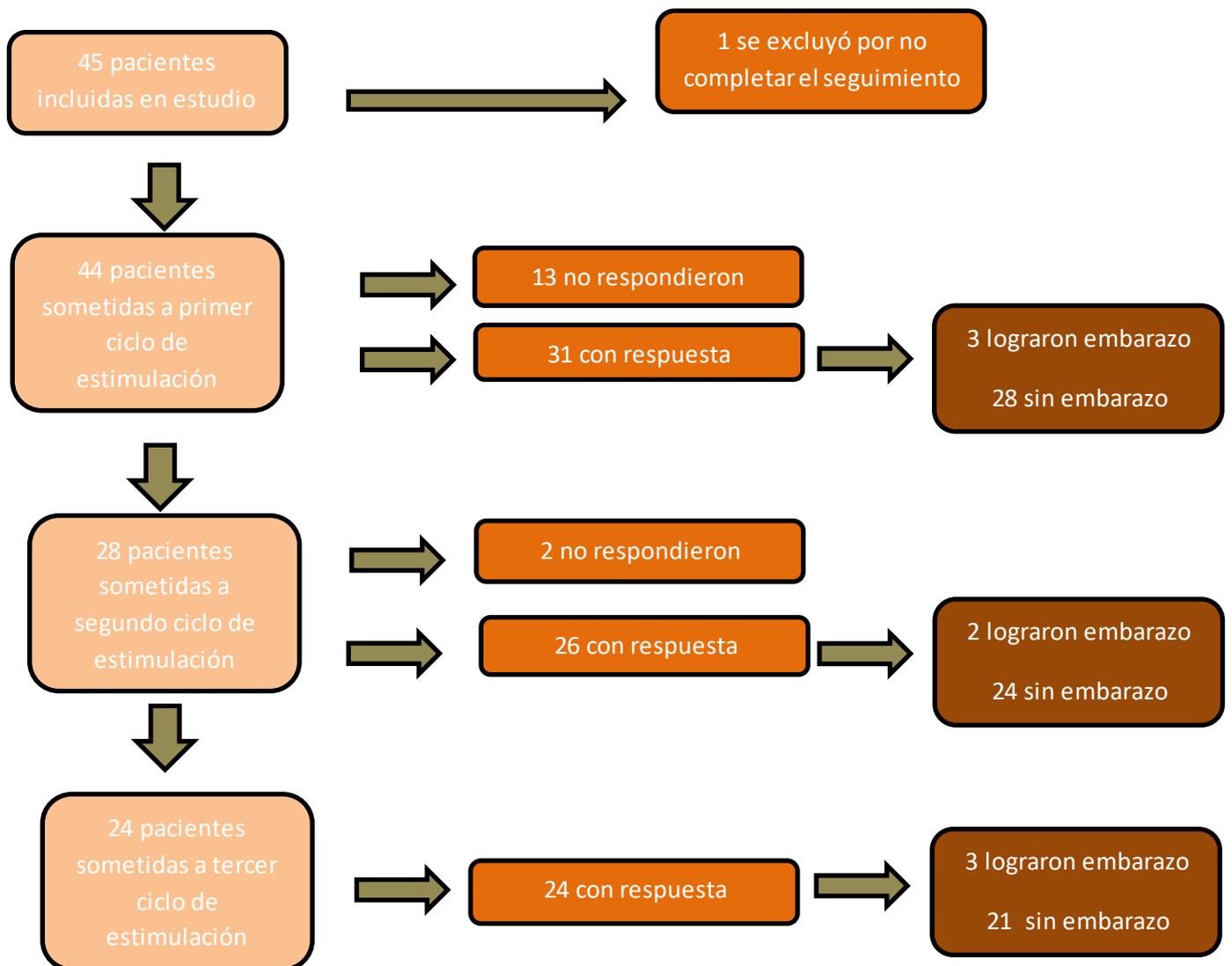
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Tip.
FSH	44	2.19	7.67	4.9291	1.39384
LH	44	2.88	11.32	6.4947	2.21425
E2	44	29.54	84.00	51.475	9.3545

Tabla 2. Hormonas basales

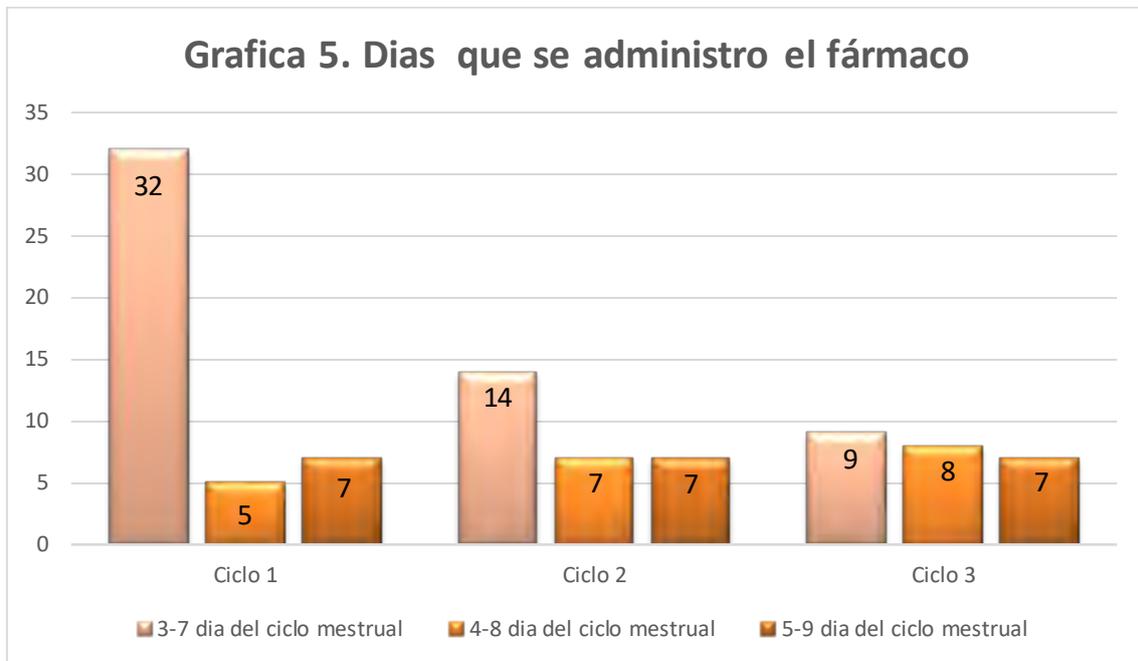
A nuestras pacientes se les brindo tratamiento durante 1-3 ciclos dependiendo de la respuesta al fármaco brindado, por lo cual de las 44 pacientes evaluadas, a todas se les realizo el primer ciclo, mientras que el segundo ciclo se llevó a cabo en 28 pacientes y el tercer ciclo a 24 pacientes. Grafica 4.



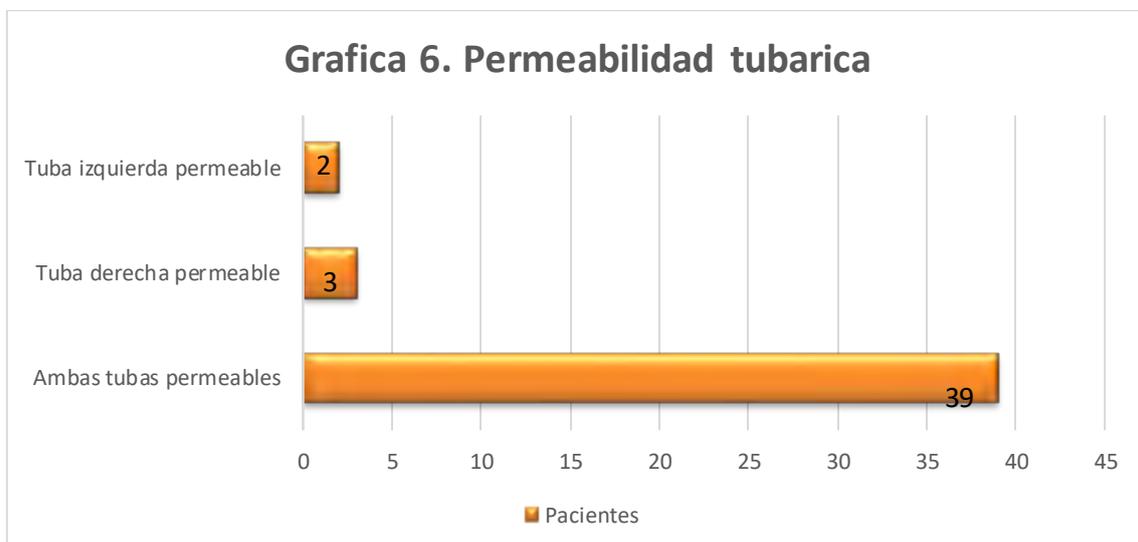
Diagrama de flujo de los resultados obtenidos por ciclo



Los días en que se les brindo el tratamiento dependieron principalmente de la fecha en que se presentó la paciente para su ultrasonido basal. En la siguiente grafica se muestra la distribución del esquema del fármaco, según cada ciclo. Grafica 5.



Se evaluó la permeabilidad de las tubas en cada una de nuestra pacientes con lo cual observamos que un 88.6% (39 pacientes) tiene ambas tubas permeables, mientras que un 6.8% (3 pacientes) solo tiene permeable la tuba derecha y un 4.5% (2 pacientes) la tuba izquierda. Grafica 6.



En nuestra siguiente tabla se muestra la estadística descriptiva en tanto al recuento folicular de cada ciclo que se brindó con tratamiento a base de letrozol. Tabla 3.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Rango	Desv. Tip
Recuento folicular del ciclo 1	44	6	24	12.68	18	3.934
Recuento folicular del ciclo 2	28	7	18	12.64	11	3.257
Recuento folicular del ciclo 3	24	7	18	12.71	11	3.303

Tabla 3. Conteo folicular al inicio del ciclo 1,2 y 3

Grafica 7. Represión del crecimiento folicular de cada ovario posterior a estimulación. Durante el primer ciclo se estimularon a 44 pacientes de los cuales se observó 13 (29.5%) pacientes no respondieron y 31 pacientes con buena repuesta de las cuales 28 (63.6%) tuvieron crecimiento folicular del ovario derecho y 3 (6.8%) del ovario izquierdo. Durante el segundo ciclo se estimularon 28 pacientes, de las cuales 16 (57.1%) mostraron crecimiento de ovario izquierdo, mientras 10 (35.71%) del ovario derecho y 2 (7.14%) no respondieron. En el tercer ciclo se estimularon a 24 pacientes de las cuales 13 (54.2%) mostraron crecimiento del ovario derecho y 11 (45.8) el ovario izquierdo.

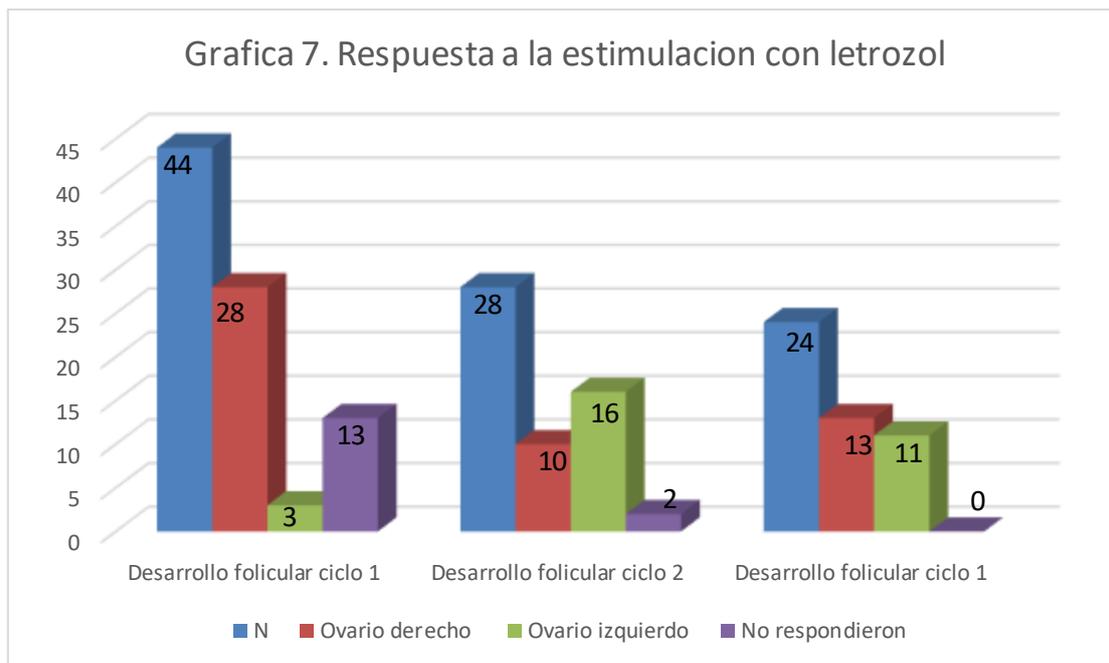


Tabla 4. Muestra el volumen ovárico obtenido en el ultrasonido basal antes del inicio de cada ciclo con estimulación a base de letrozol.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Rango	Desv. Tip
Volumen folicular ovario derecho ciclo 1	44	3.50	18.00	8.7519	14.50	3.3979
Volumen folicular ovario izquierdo ciclo1	44	3.08	15.70	8.6461	12.62	3.0945
Volumen folicular ovario derecho ciclo 2	28	3.17	16.30	8.1971	13.13	4.0579
Volumen folicular ovario izquierdo ciclo2	28	3.78	17.50	8.5939	13.72	3.2512
Volumen folicular ovario derecho ciclo 3	24	4.10	15.65	8.30	11.55	3.3890
Volumen folicular ovario izquierdo ciclo3	24	3.40	15.67	9.1817	12.27	3.0005

Tabla 4. Volumen ovárico en ultrasonido basal.

En la siguiente tabla se observa el diámetro folicular obtenido en cada ciclo posterior a la estimulación con letrozol. Tabla 5.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Rango	Desv. Tip
Diámetro folicular del ciclo 1	44	7	22	16.91	15	4.59
Diámetro folicular del ciclo 2	28	10	22	19.14	12	2.445
Diámetro folicular del ciclo 3	24	18	23	19.92	5	1.316

Tabla 5. Diámetro folicular obtenido en cada ciclo.

Tabla 6. La siguiente tabla muestra los niveles obtenidos de progesterona durante la fase media lútea del ciclo posterior a la estimulación con letrozol.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Rango	Desv. Tip
Progesterona ciclo 1	44	.23	29.66	12.22	29.43	7.9080
Progesterona ciclo 2	28	1.75	23.40	14.52	21.65	5.0420
Progesterona ciclo 3	24	10.14	24.30	15.57	14.16	4.3146

Tabla 6. Niveles de progesterona en fase lútea media.

Grafica 8. En esta grafica se muestra la relación de los niveles de progesterona menores o mayores de 10 ng/dl. En el ciclo 1 de las 44 pacientes, en 31 (75%)

los niveles > de 10ng/dl, y 13(25%) <10ng/dl. En el ciclo 2 del estudio de 28 pacientes, de las cuales 26 pacientes (92%) presentaron niveles > de 10ng/dl, y 2 (8%) <10ng/dl. Mientras que en el ciclos 3 todas las pacientes 24 (100%) niveles de progesterona > de 10ng/dl

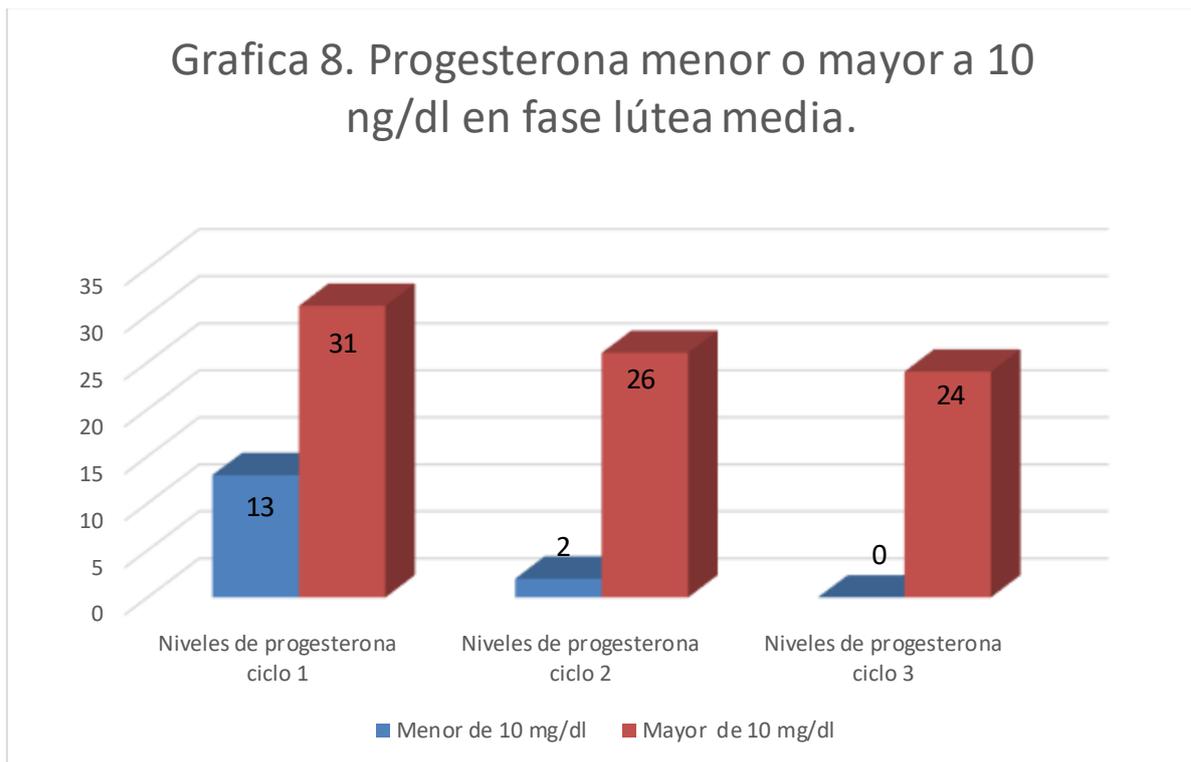


Tabla 7. En la siguiente tabla se muestran los hallazgos ultrasonográficos de ovulación observados durante el seguimiento de la estimulación folicular realizada con letrozol. Observando en el primer ciclo el dato ultrasonográfico de colapso folicular con mayor frecuencia mientras que en el ciclo 2 se observó con mayor frecuencia el cambio de la ecogenicidad interna y durante el tercer ciclo el observado con mayor frecuencia fue la disminución del tamaño folicular

	N	Ninguno	Colapso del folículo en desarrollo	Líquido folicular en fondo de saco	Aplanamiento folicular	Pared folicular irregular	Engrosamiento de la pared	Cambio de la ecogenicidad interna	Disminución del tamaño folicular
Hallazgo de USG 1	44	13	10	1	5	2	1	2	10
Hallazgo de USG 2	28	2	4	5	2	3	3	8	1
Hallazgo de USG 3	24	0	1	2	3	5	5	1	7

Tabla 7. Hallazgos ultrasonográficos de ovulación.

Tabla 8. Se presenta la tabla de contingencia del valor de progesterona y el desarrollo folicular durante el ciclo 1, donde observamos que 31 pacientes tuvieron una progesterona > 10ng/dl, con desarrollo e un folículo > 18 mm, de igual manera se observa 13 pacientes con progesterona < de 10ng/dl, así como folículo <18mm lo anterior evaluado por chi2 nos da una P- 0.004

		Progesterona < 10ng/dl	Progesterona >10ng/dl	Total
Desarrollo folicular ciclo 1	Folículo <18mm	13	0	13
	Folículo >18mm	0	31	2
Total		13	31	44

Tabla 8. Tabla de contingencia del desarrollo folicular y el valor de progesterona en el ciclo 1

Tabla 9. Se presenta la tabla de contingencia del valor de progesterona y el desarrollo folicular durante el ciclo 2, donde observamos que 25 pacientes tuvieron una progesterona > 10ng/dl, así como un folículo mayor de >18mm 1 paciente con progesterona > 10ng/dl con crecimiento folicular menor de 18mm, además se observó una paciente 1 paciente con progesterona <10ng/dl con 1 folículo menor de 18mm, y 1 paciente con progesterona <10ng/dl con un folículo >18mm lo anterior evaluado por chi2 nos da un valor de P 0.015.

		Progesterona < 10ng/dl	Progesterona >10ng/dl	Total
Desarrollo folicular ciclo 2	Folículo <18mm	1	1	2
	Folículo >18mm	1	25	16
Total		2	26	28

Tabla 9. Tabla de contingencia del desarrollo folicular y el valor de progesterona en el ciclo 2.

El valor de p del tercer ciclo no se pudo calcular debido a que las 24 pacientes presentaron un desarrollo folicular mayor de 18mm con una progesterona ovulatorio mayor de 10ng/dl.

XII.- DISCUSIÓN

El resultado de este estudio tiene la finalidad de dar a conocer la tasa de ovulación en pacientes con anovulación debida a disfunción hipotalámico hipofisaria que corresponde al tipo 2 de la OMS, otorgando un inhibidor de la aromatasa: letrozol en dosis de 2.5mgr/dl como fármaco de primera línea.

La disfunción hipotalámica hipofisaria es secundaria hasta en un 85% por síndrome de ovario poliquístico, según los criterios de Rotterdam para el diagnóstico de dicha Patología de debe de presentar 2 de 3 de las siguientes características: datos de clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, volumen ovárico mayor de 10cc, o conteo folicular mayor de 12 con diámetros entre 3-9mm y datos de oligoanovulación o anovulación en nuestro estudio se observa un conteo folicular mínimo de 6 y máximo de 24 lo que concuerda con dicha Patología. A pesar que los niveles de FSH y LH no son criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico en nuestro estudio se observó la persistencia de la relación LH/ FSH mayor a 1.

La edad es uno de los principales factores para la reserva folicular por lo tanto para la respuesta al tratamiento de la anovulación en nuestro estudio se incluyó a mujeres con edad mínima de 24 años y máxima de 38 años, con una media de 30.84.

La obesidad puede causar alteración del eje hipotálamo hipofisario gonadal ocasionando anovulación crónica central, debido a esto solo se aceptaron en el estudio pacientes con un índice de masa corporal menor a 28, 26 pacientes (59.1%) presentaron sobrepeso mientras que un 18 pacientes (40.9%) se encontraban en un estado nutricio adecuado.

En tanto a la evaluación del volumen ovárico previo al inicio de la estimulación ovárica todas las pacientes mostraron volumen mayor a 3cc, dentro del estudio se corrobora la presencia de síndrome de ovario poliquístico por aumento del mismo con una frecuencia de volumen ovárico mayor a 10cc en 38 pacientes. La evaluación de la permeabilidad tubárica nos muestra que el 88.6% de nuestra pacientes ambas tubas estaban permeables, mientras que un 6.8% tenían

permeable la tuba derecha y 4.5% permeable la tuba izquierda, lo cual como sabemos es necesario para incrementar la tasa de éxito en tanto embarazo.

Se evaluó los niveles de FSH, LH y E2 basal al ingreso de nuestro estudio, donde se observa los primeros dentro de rangos adecuados y un incremento ligero en los niveles de estrógenos como lo refieren en la literatura.

En tanto al recuento folicular basal se observó un mínimo de 6 folículos y máximo de 24 folículos. 30 pacientes con más de 12 folículos en ultrasonido basal, corroborándose más de 12 folículos para síndrome de ovario poliquístico.

De nuestras 45 pacientes iniciaron en el estudio se perdió 1 por falta de seguimiento por lo que se incluyó a 44 pacientes, durante el primer ciclo 13 no presentaron datos de ovulación mientras 31 si los presentaron, de estas 3 lograron embarazo, durante el segundo ciclo solo se evaluó a 28 pacientes de las cuales 2 no respondieron y 2 lograron embarazo y durante el tercer ciclo de las 24 pacientes respondieron el 100% y de estas 3 lograron embarazo.

Consideramos dos formas de valuar la ovulación la primera siéndola medición de progesterona la cual se consideró como ovulatoria, aquel resultado durante la fase lútea media, mayor de 10 ng/dl, de los 96 ciclos realizados 81 ciclos presentaron esta elevación lo cual concuerda con los 81 ciclos con datos ultrasonográficos de ruptura folicular.

En tanto a la evaluación estadística de χ^2 , se obtuvo un valor de p 0.004 en el primer ciclo y en segundo ciclo P 0.015, el tercer ciclo no se calculó debido a que las 24 pacientes presentaban folículo mayor de 18mm y progesterona mayor a 10ng/dl.

Tal como se refiere en el estudio de Guermandi el cual se realizó en población italiana, las características de ovulación por vía ultrasonografía y niveles de progesterona por arriba de 10ng/dl se observaron en las pacientes con crecimiento folicular adecuado siendo ambos negativos en aquellas pacientes en las que no se logró la estimulación. En tanto al estudio de realizado por Roos, nosotros solo tomamos una determinación sérica de progesterona la cual demostró valores ovulatorios durante la fase lútea media.

En tanto a la recomendación actual sobre la dosis de letrozol comentada por Fatemeh Ramezanzadeh y cols, Badawy y cols así como Mitwally y Casper consideramos que tratamiento con 2.5mg/dl es adecuado debido a que se presentó una tasa de ovulación total 84% y por ciclos del 70.45% lo cual es similar a las reportadas en estos artículos previamente mencionados, siendo del 75%.

XIII.- CONCLUSIONES.

La disfunción hipotalámica hipofisaria secundaria a síndrome de ovario poliquístico en mujeres con infertilidad asociada constituye más del 85% de estas causas, en nuestro estudio se evaluaron 96 ciclos de estimulación ovárica con letrozol 2.5mg y obtuvimos una tasa de ovulación total de 84% mientras que en la tasa de ovulación por ciclo fue de 70.45% en el primer ciclo, 92.85% en el segundo ciclo y del 100% en el tercer ciclo, este incremento en cada ciclo puede deberse a la eliminación de las pacientes que no presentaron datos de ovulación así mismo observando durante el tercer ciclo disminución del volumen ovárico, así como folículo dominante mayor de 18mm, considerando dicha respuesta es secundaria al efecto benéfico de la aromatización de los andrógenos.

Obteniendo una p estadísticamente significativa por lo que concluimos que el letrozol se puede considerar como fármaco de primera línea en pacientes con anovulación crónica pertenecientes al grupo II de la Organización mundial de la salud con Síndrome de Ovario poliquístico.

XIV REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Teramoto S. Theoretical Backgrounds of the Natural Cycle and Other Minimal Stimulation Cycles: From Follicle Observation to Embryo Transfer. In: Allahbadia GN, Nitzschke M. eds. Minimal Stimulation and Natural Cycle In Vitro Fertilization. Springer International; 2015. pp. 35-50.
2. Rosas MR. Infertilidad femenina. OFFARM 2008;27: 90-98.
3. Labarta E, Bosh E. Luteinizacion prematura. In: Remohi G, Bellver J, Matorras R, et al. Manual practico de Esterilidad y Reproduccion Humana. 4th ed. Madrid: Panamericana;2012. pp. 523-532.
4. Ujvari D, Hulchiy M, Calaby A, et al. Lifestyle intervention up-regulates gene and protein levels of molecules involved in insulin signaling in the endometrium of overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2014;29(7):1526–1535.
5. Seyedoshohadaei F, Tangestani L, Zandvakili F, et al. Comparison of the Effect of Clomiphene- Estradiol Valerate vs Letrozole on Endometrial Thickness, Abortion and Pregnancy Rate in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016;10:10-22.
6. Vital S, Tellez S, Hinojosa J, et al. Clomiphene acetate and prednisone: alternative approach for the management of patients with Chronic anovulation and clomiphene treatment failure. Ginecol Obstet Mex. 2000;68:266-70
7. Kar S. Clomiphene citrate or letrozole as first-line ovulation induction drug in infertile PCOS women: A prospective randomized trial. Hum Reprod. 2012;5:262-265
8. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. Fertility and Sterility. 2001;75:305–9.
10. Hinojosa JC, Ramos RA, Vital VS. Inhibidores de la aromatasa. Aplicaciones potenciales en medicina de la reproducción. Rev Mex Med la Reprod. 2010;3:63–68.
11. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. Fertility and Sterility. 2002;77:776–780.

12. Fortuño S, Muñoz M, Galindo N, et al. Farmacología en estimulación ovárica. In: Remohi G, Bellver J, Matorras R, et al. Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. 4th ed. Madrid: Panamericana;2012. pp. 467-478.
13. Montgomery H. Infertility: An Overview. Am Soc Reprod Med. 2012;103:100–24.
14. Bajo JM, Pelayo I, Bajo JA. Ecografía de la monitorización de la inducción y estimulación de la ovulación. In: Arenas B. Ultrasonografía en infertilidad. 1ra ed. España: Marban; 2009. pp.154-180.
15. Madhuri P. Monitoring Ovarian Stimulation: Current Perspectives. In: Gautam N, Allahbadia J, Yoshiharu M, et al. Ovarian Stimulation Protocols. 2nd ed. Japan; Springer 2016. pp. 17-49.
16. Guermandi E, Vegetti W, Bianchi MM, et al. Reliability of ovulation tests in infertile women. ObstetGynecol. 2001;97:92–96.
17. Roos J, Johnson S, Weddell S, et al. Monitoring the menstrual cycle: Comparison of urinary and serum reproductive hormones referenced to true ovulation. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015;20:438-450.
18. Ramezanzadeh F, Nasiri R, Yazdi MS, et al. A randomized trial of ovulation induction with two different doses of Letrozole in women with PCOS. Gynecol Obstet. 2011;284:1029–1034.
19. Badawy A, Metwally M, Fawzy M. Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility. Reprod Biomed Online. 2007;14:559-562.
20. Ramezanzadeh F, Nasiri R, Yazdi M, et al. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. Gynecol Obstet 2011;284:1029-1034
21. Requena A, Herrero J, Landeras J, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2008;14:571-582

XV ANEXOS

ANEXO 1: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES (O GRAFICA DE GANTT)

Elaboración del protocolo:	Octubre – Noviembre 2016
Registro del protocolo:	Diciembre 2016- Enero 2017
Selección de los pacientes:	Enero –Junio 2017
Colección de Información:	Junio –Julio 2017
Captura de datos:	Junio –Julio 2017
Análisis de datos:	Junio –Julio 2017
Interpretación de resultados:	Junio –Julio 2017
Formulación de reporte:	Julio 2017

ANEXO 2. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Ciudad de México. a ___ de _____ del _____

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

El C. Zavala Ortega María Isabel del proyecto titulado **Tasa de Ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria manejadas con letrozol como fármaco de primera línea para inducción de la ovulación** con domicilio ubicado en Calzada Vallejo Esq. Antonio Valeriano, Azcapotzalco, La Raza, 02960, Ciudad de Mexico. me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Nuevo León, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto

Nombre y Firma

ANEXO 3. INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.

Hoja de seguimiento folicular utilizada en el servicio de biología de la reproducción en la cual se especifica el número de paciente, número de ciclo, seguimientos foliculares, nivel de progesterona, y datos ultrasonográficos de ovulación.

Anverso



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA #3
DR. Victor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez
Centro Médico Nacional "La Raza"
Servicio "Biología de la Reproducción Humana"
Monitoreo de técnica de baja complejidad

No. PACIENTE



NOMBRE: _____ ARLIACIÓN: _____ EDAD: _____ CONSULTORIO: _____
 DIAGNÓSTICO: _____ NÚMERO DE CICLO:
 INDUCCIÓN A LA OVULACIÓN: APOYO A LA OVULACIÓN ESQUEMA Y DOSIS: _____ (MC) _____ (V.U.R.) _____
 TÉCNICA ESTIMULACIÓN OVÁRICA/COITO PROGRAMADO: ESTIMULACIÓN OVÁRICA/INSEMINACIÓN (INTRAUTERINA):
 LABORATORIOS: FSH: _____ mUI/ml LH: _____ mUI/ml ESTRADIOL: _____ pg/dl TEST TOTAL: _____ pg/dl OTROS: _____ (REM)

HOJA DE VIGILANCIA DE SEGUIMIENTO FOLICULAR									
ULTRASONIDO	FECHA								
	DÍA DEL CICLO								
	ESFODMETRÍO								
	QUANTO DE FECHO								
	VOLUMEN FOLICULOS								
	QUANTO QUANTO								
MEDICAMENTOS	LETROZOL								
	ISHP								
	FSH/LH								
	PROGESTERONA								
OTROS									
RESERVA	HCG								
	FALTA DE RESPUESTA								
	HIPERESTIMULACIÓN								
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Médico Asesor									
Médico Residente									

REVERS

Progesterona sérica ≥ 10 Si No

Marque característica ultrasonográfica de ovulación

- Colapso repentino de folículo en desarrollo
- Líquido folicular en el fondo de saco
- Aplanamiento folicular
- Pared folicular irregular
- Engrosamiento de la pared
- Cambio de la ecogenicidad interna
- Disminución del tamaño folicular.

ANEXO 4. CARTA DE CONSENTIMIENTO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (adultos)

NOMBRE DEL ESTUDIO: "Tasa de ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo-hipofisaria manejadas con letrozol como fármaco de primera línea para inducir la ovulación"

LUGAR Y FECHA: Ciudad de México, a ____ de ____ del año ____

NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO ANTE LA CNIC:

Por medio de la presente, se le está invitando a participar en un estudio de investigación clínica que se realiza en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco-obstetricia No 3, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México.

PROPOSITO DEL ESTUDIO.

Este estudio tiene como propósito determinar la Tasa de Ovulación en pacientes infértiles con disfunción hipotálamo hipofisaria manejadas con letrozol como fármaco de primera línea para inducir la ovulación. Usted ha sido invitado(a) a participar en este estudio por cumplir los requisitos diagnóstico de infertilidad por anovulación crónica (ausencia de ciclos menstruales regulares), por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted 41 pacientes serán invitadas a participar en este Hospital e incluidos en este estudio.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

- 1) Procedimientos específicos de esta investigación:
 - a) Se realizara ultrasonido vaginal en los días 1-5 de su menstruación
 - b) En caso de cumplir con las características necesarias se le brindara tratamiento a base de Letrozol 2.5 mg por 5 días.
 - c) Se realizara valoración por ultrasonido en los días 10, 12 o 14 del ciclo menstrual
 - d) Se inducirá la ovulación con hCG urinaria 5000 UI intramuscular.
 - e) El medico indicara mantener relaciones sexuales en los días con mayor probabilidad de obtener embarazo.
 - f) Se corroborara ovulación los días 21 a 23 del ciclo con determinación de niveles de progesterona en sangre y ultrasonido vaginal.
 - g) En caso de no conseguir embarazo se realizar dos nuevos ciclos de tratamiento.

Los resultados obtenidos se le darán a conocer por el médico especializado del IMSS.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Usted no recibirá ninguna remuneración económica por participar en este estudio, y su participación no implicará ningún gasto extra para usted. Un posible beneficio de su participación en este estudio es que se obtengan mejores resultados y con ellos conseguir el embarazo. Los resultados del presente estudio serán de utilidad al permitir al clínico la planificación de estrategias para el manejo de la infertilidad por anovulación

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS.

Las molestias o riesgos asociados con la ingesta del letrozol son la presencia de sofocos, sudoraciones nocturnas, náuseas, vómito, pérdida de peso, estreñimiento, diarrea entre otros.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

PARTICIPACIÓN O RETIRO

Su decisión de participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que como derechohabiente recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que usted quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados de sus estudios clínicos, para garantizar su privacidad. El equipo de investigadores y los médicos de Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-obstetricia No 3, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez que está a cargo de su atención médica, sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS Y ACLARACIONES SOBRE EL ESTUDIO.

En caso de dudas o aclaraciones sobre el estudio podrá dirigirse con el médico tratante o encargado de la investigación de 9:00 a 16:00 hrs, de lunes a viernes:

Dra. Zavala Ortega María Isabel con matrícula 99361474 y a quién podrá localizar en piso 2 de la UMAE No 3 ó en los teléfonos 57245900 Extensión 23719 o al celular 5515649068 ó con sus colaboradores

Dra Vazquez Morales Karla Daniela con matrícula 991426027 y a quién podrá localizar en piso 2 de la UMAE No 3 ó en los teléfonos 57245900 Extensión 23719 o al celular 3311338135

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE. Se me ha explicado el estudio de investigación y me han contestado todas mis preguntas. Considero que comprendí la información descrita en este documento y libremente decido participar en este estudio de investigación.

Nombre del paciente *Firma*

NOMBRE, FIRMA Y MATRÍCULA DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE. Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre, firma y matrícula del Investigador responsable *Firma*

FIRMA DEL TESTIGO. Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1 *Firma*
Nombre, dirección, relación

FIRMA DEL TESTIGO. Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 2 *Firma*
Nombre, dirección, relación

