



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

**“ABORDAJE Y MANEJO DE LAS PACIENTES CON INFERTILIDAD
ANOVULATORIA EN EL HOSPITAL DE LA MUJER. UN NUEVO ENFOQUE
PARA UN PADECIMIENTO COMPLEJO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. SILVIA GÓMEZ MIRANDA

ASESOR:

DR. JOSÉ ANTONIO MIRANDA RODRÍGUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2021



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.

AUTORIZACIONES

Dr. Manuel Casillas Barrera.

DIRECTOR DEL HOSPITAL DE LA MUJER

Dr. Mauricio Pichardo Cuevas

Jefe de Enseñanza e Investigación. HOSPITAL DE LA MUJER.

Profesor titular del curso de Ginecología y obstetricia.

Dr. José Antonio Miranda Rodríguez

Médico adscrito del servicio de Infertilidad.

Asesor de Tesis

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES:

Dra. Silvia Gómez Miranda. Médico Residente de Ginecología y Obstetricia. Egresada de la Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad la Salle. Ced. Prof. 10527361.

ASESOR:

Dr. José Antonio Miranda Rodríguez. Ginecólogo y Obstetra. Biólogo de la Reproducción. Adscrito al Servicio de Infertilidad, Hospital de la Mujer.

AGRADECIMIENTO:

Dra. Esther Meza López. Ginecóloga y Obstetra. Bióloga de La Reproducción. Profesora Titular de Posgrado Universidad Nacional Autónoma de México. Adscrita al Servicio de Infertilidad, Hospital de la Mujer.

DEDICATORIA:

A mis padres: Irma Silvia Miranda Flores y Pedro Gómez García

A mis hermanos Citlali y Pedro.

A mi novio y compañero de vida, Martín Olvera.

A mis sobrinos Saúl, Mauricio y Karla.

A mis cuñados Saúl y Karla

Por acompañarme en este arduo, pero apasionante camino para convertirme en especialista, y nunca dejarme caer.

INDICE

I. RESUMEN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
IV. JUSTIFICACION.....	23
V. OBJETIVOS.....	24
VI. HIPÓTESIS.....	25
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	26
a) Tipo y diseño de estudio	26
b) Población	26
c) Ubicación espacio-temporal.....	26
d) Marco muestral	26
e) Selección de la muestra.....	26
f) Procedimiento	27
g) Operacionalización de variables	29
h) Recolección de datos.....	31
i) Análisis estadístico.....	31
j) Consideraciones éticas y bioéticas	32
VIII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	33
IX. RESULTADOS	34
X. DISCUSIÓN.....	47
XI. CONCLUSIONES	52
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	53
XIII. ANEXOS.....	56

I. RESUMEN

Introducción: Se estima que la anovulación y la oligoovulación son responsables del 21% de las causas de esterilidad femenina. La anovulación participa como factor único o asociado a otros, en 30 a 40 % de los casos de infertilidad, por lo que constituye la causa más frecuente de la misma.

Objetivo: Determinar las causas de anovulación en pacientes con diagnóstico de infertilidad en el Hospital de la Mujer durante el periodo 2018-2020.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo, en el cual se incluyeron pacientes diagnosticadas con infertilidad entre el 2018 y 2020. Se recolectaron datos de la evaluación inicial, historia clínica, exploración física y estudios de laboratorio en una cédula de recolección de datos y se realizó el análisis estadístico. Se realizó estadística descriptiva e inferencial para analizar la asociación entre la anovulación con el IMC y las patologías crónicas asociadas. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Resultados: Se incluyeron 269 mujeres con edad media de 31.1 ± 5.1 años, con peso normal o sobrepeso en la mayoría de los casos. El 68.0% con diagnóstico de infertilidad primaria y 30.5% infertilidad secundaria. El 61.0% tuvo un patrón menstrual irregular, 31.6% tuvo pérdida de la gestación, 68.0% fueron nuligestas y 20.7% tuvo abortos de repetición. La frecuencia de glucosa alterada en ayunas fue 23.4% y de diabetes mellitus 4.8%. El 36.4% de las pacientes tuvieron alteraciones anatómicas, las más frecuentes fueron: Miomatosis uterina 10%, tumores ováricos 5.6% y adherencias 4.5%. Los padecimientos crónicos más frecuentes fueron: obesidad 16.7% y dislipidemia 4.5%. La prevalencia de anovulación fue de 68.4%, la mayoría del grupo II OMS (56.5%). Los factores etiológicos más frecuentes fueron SOP 23.8% y distiroidismos. El tratamiento más frecuente en pacientes con anovulación fue el tratamiento farmacológico (35.3%), principalmente inductores de la ovulación y metformina, y cambios en el estilo de vida (17.8%). El 25.0% recuperó su función ovulatoria después del tratamiento. Los factores de riesgo de infertilidad por anovulación identificados en nuestro estudio fueron: tener padecimientos crónicos, resistencia a insulina, distiroidismos e hiperprolactinemia.

Conclusión: La prevalencia de la infertilidad por anovulación fue alta en nuestra población de estudio. El manejo de las patologías asociadas con tratamiento farmacológico, cambios al estilo de vida y el uso de inductores de la ovulación resulta

de extrema importancia para estas pacientes ya que favoreció a la restauración de la función ovulatoria.

Palabras clave: Anovulación, infertilidad, inductores de la ovulación.

II. MARCO TEÓRICO

La organización Mundial de la Salud define Infertilidad como la condición en la cual una pareja no logra un embarazo después de 12 meses de mantener relaciones sexuales sin protección. La anovulación participa como factor único o asociado con otros en 20 a 40% de los casos de infertilidad, por lo que constituye la causa más común de la misma. (1)

La anovulación puede presentarse por trastornos menstruales, una ausencia total de desarrollo folicular, resultando en amenorrea, o en un desarrollo interrumpido del folículo dominante, reflejado en oligomenorrea, alertándonos para su diagnóstico. (2) Esto implica que los ovocitos viables permanecen en el ovario, por ende, la ovulación puede ser inducida con una terapia apropiada. El manejo requiere la determinación de la causa de la anovulación. (3)

En ocasiones no se observan al inicio de la evaluación, pero sí después, al realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos específicos, por lo que su presencia debe confirmarse o descartarse durante diferentes etapas en el estudio de la pareja infértil. La anovulación es uno de los factores absolutos de infertilidad con mejor pronóstico, debido a la disponibilidad de más y mejores inductores de ovulación, aunados a un conocimiento más profundo de la foliculogénesis y su regulación, lo que permite diseñar regímenes terapéuticos más fisiológicos y eficaces. La incidencia de la anovulación es mayor ahora, entre otras cosas, por la complejidad del mundo actual, mayor estrés en la mujer, embarazos tardíos, ejercicios extenuantes, dietas muy restrictivas, tabaquismo, automedicación, alcoholismo, drogadicción, patología metabólica, endócrina y psicológica diversa, como obesidad, hiperprolactinemia, hiperandrogenismo, diabetes, hipotiroidismo, hipertiroidismo, síndrome de Cushing, alteraciones pituitarias o hipotalámicas, hiperplasia suprarrenal congénita de aparición tardía, tumores ováricos o suprarrenales, anorexia nerviosa, depresión y otras tantas. (3)

La prevalencia de la obesidad ha aumentado en los últimos 30 años entre mujeres en edad reproductiva y con ella la incidencia de anovulación por esta causa que a largo plazo condiciona problemas serios, como accidentes cardiovasculares y cáncer de mama y endometrio. La frecuencia de anovulación en mujeres obesas con un índice de masa corporal mayor de 27 kg/m² es 3.1 veces mayor que cuando el índice de masa corporal es de 20 a 25. El riesgo relativo de enfermedad es 1.6 con índices menores de 17 kg/m². Lo anterior significa que tanto el exceso como la deficiencia de peso corporal inducen anovulación. Si coexisten factores que favorecen la anovulación, como estrés,

exceso o disminución acentuada de peso, hábitos nocivos, entre otros, se procura corregirlos porque sólo con ello mejora mucho el pronóstico. Se requiere personal médico y paramédico especializado en el manejo de la patología asociada ya sea psicológica, metabólica, endócrina, inmunológica, sistémica, etcétera. (1) No todas las pacientes anovulatorias son candidatas a inductores de anovulación, o inducción de la ovulación de manera quirúrgica.

FISIOPATOLOGÍA

Para lograr comprender el problema de la anovulación y de las disfunciones ovulatorias es importante entender los diferentes mecanismos que lograr producir una ovulación normal, centrándose en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Ovario. A nivel de las neuronas del Núcleo Arcuato del Hipotálamo, cada 60 a 90 minutos se producen pulsos liberadores de la Hormona Liberadora de Gonadotrofinas (GnRH), la cual se dirige hacia la Hipófisis anterior, a través del sistema porta de la eminencia media, modulando la producción de la Hormona Luteinizante (LH) y de FSH. La amplitud y frecuencia de los pulsos de GnRH son críticos para el funcionamiento normal del eje. La variación en la frecuencia de los pulsos de GnRH es regulada en parte, por retroalimentación con los esteroides gonadales. El Estradiol aumenta la frecuencia de los pulsos, así como la progesterona disminuye la pulsatilidad. La señal estrogénica a nivel de las neuronas es crítica tanto para suprimir la secreción de FSH y LH, así como para coordinar el pico de LH que ocurre antes de la ovulación. La pulsatilidad de GnRH también es modulada por la acción local de otros neurotransmisores. Es así como la norepinefrina estimula su secreción, y la dopamina, beta endorfina y opioides la inhiben. (3)

Se ha demostrado que una disminución en la frecuencia de los pulsos produce amenorrea, debido a una estimulación inadecuada de la hipófisis. Además, una frecuencia aumentada de los pulsos o una exposición constante de GnRH también produce anovulación, debido a una disminución en la expresión del receptor de GnRH, producto de un “feedback” negativo, inhibiéndose así la secreción de Gonadotrofinas. Respecto a la falla ovárica prematura, se produce una depleción prematura de los folículos ováricos, generándose así un estado de hipogonadismo hipergonadotrófico, es decir, existe una elevación importante de gonadotrofinas debido a una falta de “feedback” negativo por parte de los estrógenos. (3)

CLASIFICACIÓN

Para fines prácticos, la Organización Mundial de la Salud dividió los casos de anovulación en los siguientes cuatro grupos:

- I: Fallo hipofisiario (10%) Pacientes con anovulación, niveles bajos de gonadotropinas endógenas y escasa producción de estrógenos. Hipogonadotrófica hipoestrogénica, normoprolactinémica.
- II: Pacientes con disfunción hipotalámica (85%) que presentan anovulación u oligoovulación y niveles altos de estrógenos. Normogonadotrófica, normoestrogénica, normoestrogénica
- III: Pacientes con falla ovárica, niveles altos de gonadotropinas y estrógenos bajos.
- Pacientes con hiperprolactinemia con y sin tumor (Hiperprolactinemia).

DIAGNÓSTICO

Evaluación Básica Inicial

a) Interrogatorio clínico orientado: debe incluir fecha de menarca, patrón menstrual, estado nutricional, presencia de anorexia o bulimia, dismenorrea, historia obstétrica, métodos anticonceptivos previos, historia quirúrgica pélvica previa o abdominal, historia familiar, patrón de peso, hábitos de ejercicio, alimentación, medicamentos, síntomas sistémicos, estado general, uso de drogas, hábitos socialmente aceptados, como tabaquismo, alcoholismo, exceso de ejercicio, etc. (4)

b) Examen físico: El examen físico debe incluir: constitución general, biotipo y facies características, signos vitales, datos antropométricos, búsqueda de signos de hiperandrogenismo, hiper o hipotiroidismo, galactorrea, evaluación del estado estrogénico, datos sugestivos de padecimientos sistémicos, etc. (4)

Evaluación de la función ovárica

Una evaluación objetiva de la función ovulatoria es un paso inicial en el diagnóstico de las parejas infértiles, los estudios elegidos pueden variar y deben ser individualizados. La evidencia de disfunción ovulatoria requiere evaluación adicional para definir específicamente el tratamiento óptimo.

La ovulación se puede documentar fácilmente por el nivel de progesterona sérica en la mitad de la fase lútea. Un nivel de más de 3 ng/ml sugiere ovulación. En ciclos

espontáneos, un nivel de más de 10 ng/ml tiene buena correlación con la histología endometrial.

En un ultrasonido transvaginal, la presencia de 4 a 10 folículos antrales en los días 2 a 4 de un ciclo menstrual regular, sugieren adecuada reserva ovárica. La hormona antimulleriana parece ser un indicador temprano, confiable y directo de la función ovárica; sin embargo, no existe un consenso del valor de corte apropiado.

Cualquier tratamiento subsecuente, tiene el objetivo de mejorar y restaurar la función ovulatoria; debe ser monitorizado continuamente para asegurar la efectividad del tratamiento y una adecuada relación costo-beneficio. La determinación de prolactina no debería realizarse a la mujer infértil, y sí en aquella con irregularidades ovulatorias, galactorrea o sospecha de tumor hipofisiario. (9)

ETIOLOGÍA

Anovulación de causa Hipotálamo-Hipofisiaria

La producción de GnRH a nivel de las neuronas del Núcleo Arcuato del Hipotálamo y su secreción pulsátil, son responsables de la producción y secreción de FSH y LH desde la hipófisis. La amplitud y frecuencia de los pulsos de GnRH son críticos para el funcionamiento normal del eje. Variaciones en los pulsos de GnRH son modulados, en parte, por un sistema de retroalimentación o feedback con los esteroides gonadales. Neuromoduladores locales como la norepinefrina, la dopamina y las β -endorfinas, juegan un papel fundamental en la acción de estos esteroides a este nivel.

Cualquier alteración que pueda interferir la secreción de GnRH a nivel hipotalámico o en la liberación de las gonadotropinas a nivel hipofisiario, puede producir anovulación de causa hipotálamo-hipofisiaria.

DIVISIÓN DE LA ANOVULACIÓN DE ACUERDO CON LA OMS

a) ANOVULACIÓN DEL GRUPO I DE LA OMS - HIPOGONADOTROFISMO HIPOESTROGÉNICO:

Corresponde a las mujeres con niveles bajos de gonadotropinas endógenas y escasa producción de estrógenos (hipogonadismo gonadotrópico), presente en 5 a 10% de aquellas con anovulación. Tienen respuesta negativa con progesterona. Es más común

en pacientes con anorexia, bulimia, atletas con amenorrea inducida por ejercicio y amenorrea psicógena, aunque debe descartarse patología orgánica. (1)

Debe sospecharse cuando la concentración de las gonadotrofinas es baja, en general menor de 0.5 mUI/ml. Asociado a una baja concentración de estrógenos sistémicos. En estos casos, la alteración puede ocurrir a nivel de hipófisis o hipotálamo.

La supresión en la producción o la alteración en la pulsatilidad de secreción de la GnRH puede observarse en los casos de estrés excesivo y de alteraciones alimentarias, como son la anorexia o bulimia nerviosa. Una producción excesiva de corticoides, los altos niveles endógenos de neuropéptido Y, y de endorfinas, juegan un rol importante en la supresión de la actividad de la GnRH y se relacionan con un alto estrés psicológico y trastornos alimentarios.

Existen, además, muchas causas genéticas o neuroanatómicas menos frecuentes que pueden simular una anovulación crónica de origen hipotalámico-hipofisiaria, tales como el síndrome de silla turca vacía, síndrome de Cushing, Acromegalia, tumores pituitarios, síndrome de Sheehan, sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis, etc. La causa más frecuente del hipogonadismo hipogonadotrófico congénito es el síndrome de Kallman, que se asocia además con anosmia. Causas adquiridas también que pueden causar hipogonadismo hipogonadotrófico, como el craneofaringioma, traumas que comprometan la zona hipotálamo-hipofisiaria, la radioterapia, enfermedades sistémicas, como la diabetes Mellitus, insuficiencia renal crónica, falla hepática y otras fallas multisistémicas.

Condiciones clínicas asociadas a anovulación dentro del grupo I de la OMS

1.- Anovulación asociada a peso corporal

IMC menor a 20 kg/m² es anormal. El tejido graso parece ser un componente crítico en la mantención de ciclos ovulatorios, estimándose que para una mujer normal el tejido graso debiera comprometer por lo menos un 22% de su peso total. La anorexia nerviosa y la bulimia se relacionan entre un 15 a 30% con anovulación crónica o amenorrea. La asociación entre nutrición y ovulación se debe a la secreción de leptina por las células grasas, las cuales regulan la producción a nivel central de un neurotransmisor llamado Neuropéptido Y. Este neuropéptido estimula el apetito, controla la actividad de la GnRH, de la ACTH, y de la TSH, modificando el metabolismo y la respuesta al estrés. En pacientes con anorexia nerviosa existen niveles de leptina bajos, produciéndose un aumento en la actividad del neuropéptido Y, con aumento en la secreción de ACTH, y cortisol plasmático, una baja en la TSH y tiroxina circulante. Si la paciente gana peso nuevamente se produce una disminución en la actividad del neuropéptido Y,

normalizándose la producción de las hormonas antes descritas, reestableciéndose así la ovulación.

2.- Anovulación relacionada con el ejercicio.

Las pacientes que realizan entrenamiento deportivo intenso pueden presentar retraso en la menarca, disfunción de la fase lútea y alteraciones menstruales en hasta un 20% de los casos, principalmente oligomenorrea o amenorrea. La intensidad, duración y tipo de deporte realizado determina la severidad del padecimiento. Las principales causas de la anovulación relacionada derivada del ejercicio son la baja cantidad del tejido graso, el estrés psicológico, la alimentación insuficiente y el cambio del tejido graso por tejido muscular.

3.- Anovulación por enfermedades sistémicas.

Algunas enfermedades crónicas pueden producir anovulación y alteraciones menstruales debido al compromiso del estado general producido por la enfermedad, la pérdida de peso o los efectos de la enfermedad a nivel del eje hipotálamo-hipofisiario. Algunas enfermedades crónicas pueden afectar la función gonadal directamente. Así, las mujeres con insuficiencia renal crónica presentan una elevación mantenida de LH, debido a una disminución de la filtración glomerular a nivel renal. Igualmente, la prolactina se encuentra elevada, al no tener una inhibición por parte de la dopamina. Por otra parte, las enfermedades hepáticas crónicas modifican los niveles normales del transportador de hormonas sexuales, aumentando los niveles de hormona libre, alterando con ello los niveles normales de retroalimentación en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario.

ANOVULACIÓN DEL GRUPO II DE LA OMS- NORMOGONADOTROFISMO CON HIPOESTROGENISMO LEVE- DISFUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISIARIA

Constituido por pacientes normogonadotróficas, normoestrogénicas (distribución hipotalámica) que constituyen 75 a 85% de pacientes anovulatorias.

1.- Anovulación Hipotalámica Funcional- anovulación crónica hipotalámica

La anovulación hipotalámica funcional se caracteriza por una deficiencia estrogénica leve, asociado a niveles normales o bajos de gonadotrofinas sin tener una causa genética o anatómica identificable. Respecto a la fisiopatología, se caracteriza por una disminución en la secreción pulsátil de GnRH y una considerable variación en la

amplitud y frecuencia de los pulsos de LH. Una serie de factores y/o una combinación de ellos, tales como malnutrición o restricción calórica, depresión, estrés, gasto excesivo de energía, medicamentos tales como sedantes, antidepresivos, estimulantes y antipsicóticos, pueden ser el punto de partida de una anovulación hipotalámica funcional. El estrés físico y emocional, producen un aumento en la CRH, ACTH, cortisol, prolactina, oxitocina, vasopresina, epinefrina, norepinefrina, las cuales tienen un rol importante en la secreción de GnRH y gonadotropinas.

Es importante recalcar que su diagnóstico es de exclusión, por lo que una evaluación diagnóstica meticulosa debe de realizarse, antes de certificar el diagnóstico. Estas pacientes normalmente se presentan con amenorreas secundarias, sin evidencias de una patología orgánica evidente. Son pacientes generalmente de peso normal a delgado, con múltiples actividades diarias y/o trabajos muy estresantes y mucha presión social. Presentan características sexuales secundarias normales, con signos de hipoestrogenismo leve, tales como disminución en los pliegues vaginales, ausencia de moco cervical, útero de tamaño normal o levemente disminuido, y sin presencia de bochornos como ocurre en la falla ovárica prematura.

2.- Síndrome de ovario poliquístico

Es uno de los problemas endocrinológicos más frecuentes que existen hoy en día. Afecta entre 5 a 10% de las mujeres en edad reproductiva y es el responsable de aproximadamente el 80% de la infertilidad por anovulación. Es una condición heterogénea, en la cual su causa parece ser multifactorial y con varios genes involucrados. Los problemas mayores relacionados con el SOP son la anovulación, los ciclos irregulares, la dificultad en el control de peso, el acné, el aumento del vello en áreas no deseadas como la cara y el resto del cuerpo. El síndrome de ovario poliquístico es una de las grandes causas de infertilidad, afectando hasta un 20% de las parejas que consultan. Su diagnóstico no es sólo importante por sus consecuencias a corto plazo, sino también por sus consecuencias a largo plazo, pudiendo desarrollar estos pacientes problemas cardiovasculares o diabetes Mellitus tipo 2. No todas las pacientes con síndrome de ovario poliquístico experimentan todos los síntomas, y más aún, los síntomas pueden cambiar a lo largo de la vida.

Este padecimiento lleva ese nombre porque el ovario contiene muchos folículos pequeños que han empezado a crecer, pero no logran a llegar al estado de madurez. En la ecografía se observa una imagen característica en la cual se observan al menos 12 folículos con diámetros entre 2 a 9 mm que se ubican principalmente en la periferia

de los ovarios. Además, los ovarios se encuentran aumentados de tamaño, con la zona central (estroma) engrosada.

Para el DX, el SOP es definido por la presencia de al menos dos de los siguientes hallazgos:

- a) Signos o síntomas de hiperandrogenismo o hiperandrogenemia: aumento de vello en cara o zonas androgénicas, alopecia androgénica, acné, niveles aumentados de andrógenos en sangre (en ausencia de causa suprarrenal)
- b) Ciclos irregulares, oligomenorrea, o amenorrea. Oligo-anovulación
- c) Ovarios poliquísticos por ecografía: volumen ovárico igual o mayor a 10. 12 o más folículos entre 2 y 9 mm. (6)

Esto da origen a 4 fenotipos:

FENOTIPO A: Oligo o anovulación, hiperandrogenismo y morfología de ovarios poliquísticos.

FENOTIPO B: Oligo ovulación e hiperandrogenismo

FENOTIPO C: Hiperandrogenismo y Morfología de ovario Poliquístico

FENOTIPO D: Oligo ovulación y Morfología de ovarios poliquísticos.

Recientemente se ha sugerido que los fenotipos de Rotterdam difieren en sus características metabólicas y endócrinas. Estudios previos han establecido que las mujeres con los fenotipos clásicos de SOP (A y B) estarían más afectadas que los fenotipos C y D. Sin embargo, otros estudios no han confirmado estos resultados. A lo largo de la etapa reproductiva de estas pacientes, factores ambientales o situaciones fisiológicas podrían afectar la susceptibilidad de expresar un determinado fenotipo. Entre ellas, se han mencionado el cambio de peso corporal y el paso del tiempo. Probablemente la obesidad tendría un impacto negativo en la manifestación del SOP, por estar ligada con hiperandrogenismo y compromiso metabólico. Por el contrario, la disminución del peso corporal tendría un efecto favorable, pues restablecería la ciclicidad menstrual y mejoraría el estado metabólico. Estudios observacionales han sugerido que algunos de los síntomas y características del SOP podrían mejorar con la edad. (5)

En un 40% de las pacientes con SOP se observa una hipersecreción de LH, la cual está asociada a un peor pronóstico reproductivo y a una mayor probabilidad de aborto, posiblemente por un efecto adverso de la LH en la maduración ovocitaria. Por otra parte, el aumento en la producción de insulina puede verse hasta en un 50 a 70% de las pacientes con SOP y es independiente del peso corporal de la paciente. Este puede

estimular el estroma ovárico, para la sobreproducción de andrógenos, afectando en forma adversa el desarrollo normal y crecimiento de los folículos, y posiblemente inhibiendo la apoptosis folicular, permitiendo así la sobrevivencia de los folículos destinados a la atresia. Esto, a su vez, hace que los ovarios tengan un aspecto poliquístico característico, observable por ecografía. (6)

3.- Trastornos tiroideos

Las disfunciones tiroideas se asocian frecuentemente a alteraciones menstruales y anovulación. Su incidencia en mujeres en edad fértil varía entre un 2.3 y un 5.1%. El hipertiroidismo se manifiesta principalmente con oligomenorrea, que puede progresar a amenorrea, en donde se produce una elevación importante de la LH y FSH, pérdida del pico de LH a la mitad del ciclo, con la consecuente anovulación y niveles de progesterona bajo. La etiología más frecuente es la enfermedad de Graves. El exceso de hormona tiroidea produce un aumento en la globulina transportadora de hormonas sexuales (SGBH), estradiol circulante y testosterona. El hipotiroidismo se caracteriza por producir polimenorrea, oligomenorrea y anovulación. Rara vez causa amenorrea. La incidencia en mujeres infértiles de hipotiroidismo subclínico es de 3.8%, en comparación con aquellas en que se suma una disfunción ovulatoria en donde la incidencia llega hasta 11.3%. El hipotiroidismo puede ser por una falla tiroidea primaria o secundaria, autoinmune (Hashimoto), tiroiditis, secundaria a una ablación de tejido tiroideo por enfermedad de Graves, deficiencia de yodo, etc. Pacientes con hipotiroidismo presentan niveles reducidos de SHBG, reduciendo así los niveles circulantes de estrógenos y testosterona, así como los niveles de FSH y LH. El hipotiroidismo puede presentar un aumento de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), que aumenta los niveles de TSH, así como de prolactina. La galactorrea puede estar presente en 1 a 3% de las pacientes, así como la pituitaria puede estar aumentada de tamaño.

ANOVULACIÓN TIPO III DE LA OMS: HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓFICO: FALLA OVÁRICA PREMATURA

Se define como una depleción en los folículos ováricos antes de los 40 años, es un estado de hipogonadismo hipergonadotrófico. 4-5% de los trastornos ovulatorios Su incidencia en mujeres menores de 40 años es de 1%. La mayoría de estas pacientes presentan una pubertad normal, seguido de un periodo variable de ciclos normales, terminando en amenorrea u oligomenorrea. Diagnóstico con FSH elevada >40 UI/L en dos ocasiones. La mayoría de las veces no existe una etiología clara. Probablemente estas pacientes presentan una alteración genética que provoca una depleción acelerada

de los folículos. También se ha asociado con alteraciones autoinmunes tales como Addison, DM e hipotiroidismo. Menos frecuentemente una falla ovárica prematura puede ser secundaria a un proceso autoinmune, asociado a síndromes poliendócrinos autoinmunes. Otras causas secundarias son tratamientos con QT, RT, cirugías extensas en los ovarios, e infecciones como la parotiditis. Es muy importante realizar este diagnóstico, sobre todo en pacientes jóvenes, ya que estas pacientes pueden desarrollar osteoporosis y aumento del riesgo cardiovascular. Por ello es muy importante iniciar la terapia de reemplazo hormonal, con lo cual también se tratarán los síntomas climatéricos por deficiencia de estrógenos como bochornos, atrofia urogenital como sequedad vaginal, etc. Respecto a la parte reproductiva, este grupo de pacientes no son candidatas a recibir inductores de la ovulación, estas pacientes requerirán ovodonación como tratamiento, por lo que deberán ser referidas a clínicas especializadas en fertilidad con programas de ovodonación.

ANOVULACIÓN ASOCIADA A HIPERPROLACTINEMIA

La hiperprolactinemia produce una alteración en la secreción de GnRH, lo que produce alteraciones que varían desde la disfunción ovulatoria, con insuficiencia lútea con oligomenorrea hasta la amenorrea. Si se encuentra en una paciente una hiperprolactinemia sobre 50 mUI/L debe solicitarse imágenes de la silla turca como una TAC, o idealmente una RMN. La hiperprolactinemia puede ser consecuencia de un adenoma pituitario secretor de prolactina o de un tumor de otro origen, como el craneofaringioma que, debido a su tamaño, puede producir una desconexión de la región hipotálamo-hipófisis y con ello, una falla en la inhibición de la producción de prolactina por parte de la dopamina. Otras causas de hiperprolactinemia puede ser el hipotiroidismo, el síndrome de ovario poliquístico y algunas drogas como los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, fenotiazidas, antagonistas de dopamina, metoclopramida, etc. Los microprolactinomas se asocian con una moderada elevación de prolactina y raramente se ven representados en una radiografía de silla turca. Son macroprolactinomas más de 1 cm, pueden verse en la RX como un agrandamiento asimétrico de la fosa pituitaria, con un doble contorno de su piso y una erosión en el receso clinoide. La TAC, y la RNM de la silla turca han permitido investigar con mayor detalle la extensión supraselar y compresión del quiasma óptico por los tumores hipofisarios, así como la invasión del seno cavernoso. (6)

TIPOS DE ANOVULACIÓN

1.- Crónica Hipotalámica- Sin anomalías intrínsecas del ovario. La disfunción hipotalámica es la causa más frecuente, pero debe descartarse trastornos tumorales hipofisarios o hipotalámicos. Por estrés, tranquilizantes, menor peso, ejercicio, drogas, medicamentos. Hipogonadotrófica, defecto en LH. Efectos psicógenos y ambientales. Descartar: compresión o destrucción por tumores extraselares, lesiones hipotalámicas hereditarias, como Síndrome de Kallman, Prader Willi, Laurence Moon Biedl e hipogonadotropismo secundario a hipoplasia suprarrenal y trastornos psiconeuroendócrinos, pseudociesis, etc.

2.- Crónica Hipofisaria- Distinguir las lesiones tumorales, quirúrgicas, por radiación, infarto, hiperplasias, compresivas, etc. Descartar hiperprolactinemia, tumores hipofisarios, síndrome de silla turca vacía, S Síndrome de Sheehan, lesiones infiltrativas no neoplásicas, deficiencia aislada de gonadotropinas, como el síndrome de Kallman.

3.- Anovulación crónica por mecanismos de retroalimentación inadecuada:

Causa frecuente de señales inapropiadas para el eje cerebro-hipotálamo-hipofisario es la alteración en la cantidad de estrógenos circulantes. Los siguientes factores modifican a los estrógenos circulantes:

- La concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales
- El metabolismo y la producción extraglandular de estrógenos.

a) Modulación de la globulina fijadora de hormonas sexuales: La producción de globulina fijadora de hormonas sexuales aumenta con los estrógenos y se inhibe con los andrógenos, de aquí que con la concentración de globulina fijadora de hormonas sexuales en mujeres sea el doble que la de los hombres y que en hirsutas con concentraciones elevadas de andrógenos la globulina fijadora de hormonas sexuales sea menor que en mujeres sanas.

b) Producción extragonadal: La conversión extragonadal de estrógenos ocurre más en tejido celular graso, músculos, piel, cerebro, hígado y médula ósea. Depende de la biodisponibilidad de precursores androgénicos y de la capacidad aromatizadora de los tejidos periféricos. Lo normal es que la producción extraglandular de estrógenos sea muy pequeña; a pesar de ello, en estados anovulatorios se eleva por aumento de los precursores, como en la hiperplasia suprarrenal congénita, la enfermedad de ovarios poliquísticos, los tumores funcionantes productores de andrógenos y algunos casos de síndrome de Cushing. También se observa cuando hay un aumento en el tejido

periférico disponible para conversión esteroidea, como son los casos de obesidad o de síndrome de Cushing.

c) Metabolismo de estrógenos: la secreción de estradiol disminuye en anovulación y en premenopáusicas, donde la estrona es el principal estrógeno circulante, derivado a su vez de la conversión periférica de androstenediona. Esta conversión aumenta con la edad y con la obesidad. En trastornos tiroideos, además de que se modifica el metabolismo de los estrógenos, hay alteraciones en la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales, esto explica los frecuentes trastornos de la función ovárica observados con los problemas tiroideos.

d) Obesidad: Esta implica un aumento anormal en la grasa corporal, mientras que sobrepeso refiere un incremento en el peso por arriba del considerado el ideal. Causa anovulación por retroalimentación inadecuada de estrógenos, lo que complica el tratamiento anovulatorio, condiciona y complica la aterosclerosis, hipertensión diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, cardiopatías, neoplasias dependientes de hormona, entre otras. (4)

SEGUIMIENTO ECOGRÁFICO DE OVULACIÓN

Uno de los primeros pasos en el diagnóstico y evaluación de la mujer infértil es determinar la función ovárica y si ovula adecuadamente. Anovulación y disfunción ovulatoria ocurre en aproximadamente el 15% de las mujeres en estudio. La presencia de ciclos regulares usualmente basta para saber que una mujer ovula, existen varios métodos para evaluar la ovulación, sin embargo, todos son indirectos y presuntivos de ovulación. La importancia de la ecografía radica en poder evaluar y seguir la foliculogénesis y sincronía endometrial y así encontrar el periodo periovulatorio o fértil para orientar a la pareja e intentar alguna técnica de reproducción asistida de ser necesario. Es importante conocer la fisiología del ciclo menstrual y comprender adecuadamente la foliculogénesis, para así poder analizar los diversos eventos que pueden ocurrir durante el ciclo.

Actualmente, todos los servicios de reproducción utilizan el seguimiento ecográfico de ovulación como diagnóstico o manejo de ciclos naturales, inducidos o hiperestimulados, para las diversas técnicas de reproducción asistida. Durante la fase menstrual, se visualiza imágenes anecogénicas menores de 5 mm, que corresponden a folículos antrales; además se puede realizar conteo de estos folículos, (CFA), y así podemos evaluar la reserva ovárica. Usualmente, entre el quinto y el séptimo día se evidencia

folículos más grandes (menores de 12 mm), que corresponden a la fase de reclutamiento. La dominancia se hace evidente a partir del octavo día, cuando encontramos un folículo mayor o igual a 14 mm, entrando el resto de los folículos a la atresia y disminución del diámetro folicular, salvo en los ciclos de hiperestimulación. Cuando la ovulación se acerca, el folículo dominante crece aproximadamente 2 mm/día. Hay consenso en usar el diámetro mayor como estándar para medir al folículo; el uso de dos medidas aumenta el margen de error. En lo que no hay consenso es en el diámetro folicular en el que ocurre la ovulación, siendo los rangos desde 18 hasta 27 mm. Con la ovulación existe reducción del diámetro folicular y se puede visualizar fluido folicular y sangre en la zona perifolicular y fondo de saco. Esto es muy variable, pudiéndose visualizar un cuerpo lúteo hemorrágico de aspecto irregular con múltiples ecos internos o simplemente una imagen anecogénica irregular pequeña, que luego de unos días será visualizada como cuerpo lúteo. Ocasionalmente no se visualiza el cuerpo lúteo. En la mayoría de los casos se acepta como criterios de ovulación:

Desaparición del folículo dominante, aparición de ecos internos, colapso del folículo con bordes irregulares o la aparición de líquido libre en el fondo de saco. Además del diámetro folicular, la visualización del cúmulo oóforo es un indicador de ovulación inminente y usualmente puede ser observado uno o dos días previos a la ovulación.

El endometrio tiene características diversas, dependiendo del momento del ciclo. El grosor endometrial es medido en sentido anteroposterior en un corte longitudinal del útero, ambas caras endometriales, de basal a basal, en su diámetro máximo. Durante la fase menstrual (día 1 a 4), el endometrio muestra colección de sangre hipoeoica o anecoica o algunas veces se ve lineal ecogénica (grosor de menos de 4 mm). En la fase folicular temprana, se le ve hipogénico (grosor de 7 a 9 mm). En la fase folicular tardía es visualizado de ecogenicidad similar al miometrio, patrón trilaminar (grosor de 9 a 12 mm). Luego de la ovulación, en la fase secretora el patrón de triple línea desaparece y se vuelve ecogénico (grosor de 10 a 14 mm).

Durante la fase periovulatoria se puede evidenciar en el cérvix un canal más amplio con presencia de imagen laminar anecoica, que corresponde al moco cervical. El seguimiento o monitoreo ecográfico de la ovulación es utilizado para sincronizar el momento adecuado del coito dirigido y la inseminación intrauterina. Y cuando el ciclo es estimulado con drogas orales o gonadotropinas, para evitar el ciclo multifolicular en ciclos de baja complejidad. En ciclos de alta complejidad, como la fecundación in vitro, es utilizado para controlar el crecimiento folicular, ajustar dosis de gonadotropinas y el momento adecuado para gatillar la ovulación y programar la punción ovárica y la

recuperación de los ovocitos. Asimismo, el monitoreo ecográfico de ovulación puede ser utilizado simplemente como diagnóstico de ovulación, o de disfunciones ovulatorias, como por ejemplo el folículo luteinizado no roto (LUF), quiste lúteo, folículo persistente y quistes foliculares. El uso de la flujometría Doppler en el seguimiento del ciclo menstrual y en general en la Reproducción Asistida es aún materia de discusión y resulta poco práctico. (2)

MANEJO DE LAS PACIENTES CON ALTERACIONES OVULATORIAS

1.- Tratamiento

El tratamiento de la anovulación depende intrínsecamente de su etiología específica, ciertos casos requieren de la participación de especialistas y terapias conjuntas. Como se mencionó, el grupo III se trata con donación de óvulos y terapia de sustitución hormonal

2.- Inducción de la ovulación

Se revisarán las diferentes opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la oligoanovulación. Estas estrategias se dirigen a corregir las alteraciones etiopatogénicas que han originado la pérdida del ciclo ovulatorio.

3.- Pérdida de peso y modificación del estilo de vida

La insulina estimula la secreción de LH y de andrógenos ováricos y disminuye la concentración de SHBG (Sexual Hormone Binding globulin). En las pacientes con SOP con hiperinsulinemia, el exceso de grasa corporal acentúa la resistencia a insulina. La obesidad de tipo central y un índice de masa corporal elevados son determinantes importantes de la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y la hiperandrogenemia. Estas pacientes suelen presentar una sintomatología de hiperandrogenismo más acentuada y anovulación crónica. La reducción de peso y la disminución de los niveles de glucemia permiten disminuir los niveles de insulina y se puede revertir el proceso, mejorando la función ovárica y las alteraciones hormonales. En mujeres obesas con SOP, una pérdida del 5 al 10% del peso corporal es suficiente para restaurar la función ovulatoria e incluso lograr un embarazo, en más del 50% de los casos durante los 6 meses siguientes a la reducción de peso.

La pérdida de peso mediante la dieta y el ejercicio presenta indudables beneficios para restaurar la fertilidad, y debe ser considerada como un tratamiento de primera línea en mujeres obesas con SOP, que consultan por infertilidad de origen anovulatorio.

4.- Nivel de recomendación A

No deben utilizarse los inductores de ovulación como promotores inespecíficos de fertilidad sino sólo con indicaciones específicas de fertilidad sólo con indicaciones específicas, pacientes anovulatorias que deseen embarazo. Se requiere previo al inicio del tratamiento descartar contraindicaciones para el mismo, como insuficiencia ovárica prematura, macroadenomas hipofisarios, enfermedades descompensadas que incrementen el riesgo de complicaciones con un embarazo, etc.

En amenorrea prolongada debe descartarse embarazo y es conveniente descartar hiperplasia endometrial, primero en USG endovaginal y luego con biopsia endometrial. En condiciones donde se sospeche una disminución de la reserva ovárica como edad avanzada, endometriosis severa, cirugía extirpativa de ovarios, tabaquismo exagerado, etc. Es recomendable como mínimo medir FSH y estradiol en condiciones basales y efectuar pruebas dinámicas en los casos en que la sospecha persista a pesar de niveles hormonales basales dentro de los límites normales. La disminución en la reserva ovárica en una paciente anovulatoria representa mayores probabilidades de obtener una respuesta baja a la inducción de ovulación y al igual que una prueba negativa de agotamiento de progesterona con bajo nivel estrogénico es indicación de iniciar con agentes más potentes de la inducción de ovulación. En el caso de síndrome de ovarios poliquísticos es imperativo subdividirlo de acuerdo con sus características clínicas y de laboratorio para decidir el esquema terapéutico más específico.

Antes de iniciar el tratamiento debe efectuarse una evaluación mínima de los demás factores participantes en fertilidad, verificando que, al menos, los factores masculinos y tuboperitoneal estén dentro de límites normales o con grados de disminución que no constituyan un factor adicional que impida la fertilización o implantación. Es necesario detectar cervicovaginitis para instituir tratamientos oportunos previos a la inducción de la ovulación.

Como las causas de la anovulación son múltiples y muy variadas: hiperprolactinemia, hiperandrogenismo, trastornos tiroideos, resistencia a la insulina, incremento de corticoides, posibilidad de patología tumoral, malos hábitos, etc., lo recomendable es detectar la patología susceptible de corrección, pues el tratamiento etiológico no sólo mejora el pronóstico, sino que ataca a fondo el problema. (4)

5.- Antiestrógenos

Clomifeno: Es un derivado trifeniletileno con propiedades estrogénicas, pero que actúa principalmente bloqueando los receptores estrogénicos en el hipotálamo y la hipófisis, interfiriendo con el mecanismo de retroalimentación negativo normal de los estrógenos endógenos, lo que conduce a un incremento de la secreción de FSH y LH, por la hipófisis. El aumento de gonadotrofinas inducido estimula la foliculogénesis y la ovulación. En mujeres normales, el clomifeno incrementa la frecuencia más que la amplitud de los pulsos de la secreción de gonadotropinas, mientras que en las pacientes con SOP se ha descrito un aumento en la amplitud de estos pulsos, aumentando los ciclos ovulatorios, y la tasa de embarazos.

Se considera que un curso de 6 ciclos de tratamiento con clomifeno es seguro. Se ha descrito un incremento del riesgo de cáncer de ovario cuando el tratamiento excede los 12 meses de tratamiento. (7)

La dosis más recomendada es de 50 mg diarios por 5 días, iniciando del día 2 al 5 del ciclo. Del día 3 al 7 o del 5 al 9. Si no hay evidencia de ovulación, se van aumentando 50 mg diarios a cada ciclo, hasta que haya evidencia de esta, sin rebasar 150 a 250 mg. (1)

6.- Combinación con otros medicamentos

La combinación con otros medicamentos se utiliza cuando los parámetros clínicos, del laboratorio, y de gabinete indican su empleo al inicio o cuando la administración única de citrato de clomifeno con los esquemas habituales o con incremento de dosis y duración no induce ovulación, o hay falta de desarrollo folicular, o a pesar de éste persiste la anovulación, ya sea por falla en el mecanismo de retroalimentación positiva para la liberación de LH o por alteraciones en el moco cervical o en la fase lútea. Entre los agentes más ampliamente utilizados con este fin están: (1)

1.- HCG: Para pacientes que persisten anovulatorias a pesar de un buen desarrollo folicular con producción estrogénica adecuada y en donde, aparentemente el mecanismo de retroalimentación positiva determinante del pico preovulatorio de LH se encuentra alterado. Se utiliza HCG, en dosis de 5000 a 10 000 UI o 250 microgramos de la preparación recombinante.

2.- Corticoides: En pacientes anovulatorias, hirsutas, con elevación de andrógenos séricos de origen suprarrenal, ovárico o mixto, que no responden al citrato de clomifeno solo. En dosis diarias de 0.5 a 1 g de dexametasona o su equivalente en otros corticoides como metilprednisolona, etc.

3.- Agonistas dopaminérgicos: Son los medicamentos de elección para la anovulación vinculada a hiperprolactinemia. Pueden utilizarse solos, pero cuando aun así la ovulación no se restaura, se combinan con citrato de clomifeno.

4.- Hormonas tiroideas: Sólo están indicadas en hipotiroidismo. El tratamiento se inicia con T4 a dosis de 100 a 200 microgramos diarios y la dosis se ajusta de acuerdo con las determinaciones hormonales.

5.- Gonadotropinas hipofisiarias: Cuando no hay respuesta al citrato de clomifeno se logra un moderado desarrollo estrogénico y de producción de FSH y LH, en lugar de secuenciar citrato de clomifeno y gonadotropinas, cambiar a gonadotropinas solas; se administran en forma de HMG a dosis de 75 UI diarias. Con este esquema la dosis requerida de HMG para producir ovulación se reduce aproximadamente 50%, lo que disminuye costos.

6.- Progesterona: Está indicada después del citrato de clomifeno cuando éste ocasiona una fase lútea deficiente. Su dosis diaria es de 50 mg por vía IM o 100 mg VV 2 veces al día.

7.- Metformina: Como la gran mayoría de las pacientes con SOP cursan con resistencia a la insulina, el tratamiento previo o durante la administración del citrato de clomifeno es una opción completamente válida como primera línea de tratamiento, en especial en pacientes con resistencia a la insulina demostrada u obesidad que con mayor frecuencia se asocia a resistencia a insulina. La dosis es de 500 a 1500 mg diarios según el peso de la paciente.

A) Gonadotropinas hipofisiarias:

La inducción hormonal con gonadotropinas hipofisiarias es más potente. Son muy efectivas para inducir la ovulación en múltiples circunstancias. Al no estar sujetas a los mecanismos endógenos de retroalimentación, el SHO, que puede ser grave, es más frecuente. Se requiere personal médico altamente capacitado, recursos para efectuar una vigilancia cuidadosa. Aunque se utilizan en pacientes resistentes a citrato de clomifeno, su principal indicación es la anovulación del grupo I o hipogonadismo hipogonadotrópico que se caracteriza por concentraciones séricas anormalmente bajas de FSH y LH y actividad estrogénica deficiente.

B) GnRH:

La GnRH es la hormona hipotalámica liberadora de FSH y LH. Su indicación ideal es la ausencia de secreción de GnRH en presencia de un eje hipófisis-ovarios normal, habitualmente caracterizado por hipoestrogenismo, como a anovulación hipotalámica del síndrome de Kallman, o asociada con estrés, ejercicio, dietas demasiado restrictivas, etc.

C) Agonistas de GnRH:

Estos fármacos se inician cuando falla el tratamiento con gonadotropinas, se asocian con luteinización prematura. También se utilizan en infertilidad de causa desconocida y en síndrome de ovarios poliquísticos resistente a otros tratamientos. No todas las indicaciones ginecológicas requieren del mismo grado de desensibilización de la pituitaria; por ello, para cada indicación existe una dosis, así como una vía de administración del agonista de GnRH, que debe ser claramente establecida. Para indicaciones como la inducción de ovulación es suficiente una desensibilización parcial la cual se logra con dosis diarias SC de 0.5 mg.

D) Antagonistas de GnRH:

La administración de los antagonistas induce un hipogonadismo inmediato y pasajero por supresión de la FSH y LH. Se evita el efecto estimulante inicial ("flare up") que se observa con los agonistas, además los antagonistas son más potentes en la supresión de FSH y LH bioactiva que los agonistas. Se utilizan en dosis diarias de 0.250 mg diarios.

E) Inhibidores de la aromatasas:

Cuando el efecto antiestrogénico del citrato de clomifeno es grande en el endometrio el moco cervical, se recomiendan los inhibidores de la aromatasas, que inhiben la conversión de andrógenos a estrógenos y estimulan la secreción endógena de gonadotropinas.

El letrozol es el medicamento más utilizado de este grupo, se administra por vía oral en dosis de 2.5 a 5 mg durante cinco días, del tercero al séptimo día del ciclo, con él no hay alteración en el mecanismo de retroalimentación central, ni efectos adversos en moco o endometrio. Otro medicamento de este grupo es el anastrozol, pero al igual que el anterior aún no existe la experiencia necesaria para establecer conclusiones respecto a efectividad y seguridad del medicamento. Uno de los inconvenientes actuales es el costo.

7.- Otros medicamentos.

a) Agonistas dopaminérgicos:

Por distintos mecanismos, la hiperprolactinemia altera la fertilidad en diversos grados, desde modificaciones leves en la fase lútea hasta franca anovulación. Los agonistas dopaminérgicos son el tratamiento de elección. La bromocriptina, cuyos resultados, facilidad de empleo y costo lo hacen muy popular en dosis diaria de 1.25 a 2.5 mg, la cabergolina que se administra dos veces por semana, así como otros agonistas como quinagolida, pergolide, etc.

b) Corticoides:

Se indican en hiperandrogenismo de origen suprarrenal. Pueden utilizarse solos o combinados con otros inductores de ovulación, en dosis de 0.5 a 1 g de dexametasona o con su equivalente en otros corticoides.

c) Sensibilizadores de la acción de la insulina:

La asociación entre resistencia a la insulina y ovarios poliquísticos es ahora bien conocida. La metformina es el agente más ampliamente utilizado en dosis de 500 a 1500 mg diarios. Con los restantes agentes nuevos se está adquiriendo experiencia y los resultados son prometedores.

d) Hormonas tiroideas:

En hipotiroidismo, aunque sea subclínico, el empleo de tiroxina, a dosis de 0.1 a 0.2 mg es muy útil para inducir ovulación. Los resultados son buenos cuando existe hipotiroidismo, pero su administración es por completo inadecuada en estados eutiroideos. Su empleo requiere vigilancia de laboratorio para evitar persistencia del hipotiroidismo, o causar hipertiroidismo.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anovulación es uno de los factores absolutos de infertilidad con mejor pronóstico, ya que hay un mayor conocimiento de la foliculogénesis, de la ovulación, de la regulación de esta. Esto permite diseñar regímenes terapéuticos más fisiológicos y eficaces. La incidencia de la anovulación cada vez es mayor, dentro de varias causas, por la complejidad del mundo actual y el mayor estrés en la vida de las mujeres.

La OMS ha determinado que en países desarrollados la infertilidad por factor femenino representa el 37% de las parejas infértiles, el factor masculino 8% y ambos factores, el 35%. El 5% de las parejas tiene infertilidad inexplicable y 15% logrará un embarazo durante su estudio.

Algunas causas de la infertilidad se identifican fácilmente, como las alteraciones anatómicas, como una obstrucción a nivel tubario, sin embargo, en la mayoría de las pacientes, puede existir un patrón menstrual complejo, lo que hace difícil priorizar los hallazgos y aconsejar a la paciente o planear un programa de tratamiento.

El clínico cuenta con un tiempo restringido, y gran información existente, por ello se requiere un enfoque que permita realizar un abordaje adecuado, establecer el diagnóstico certero, con las estrategias terapéuticas dirigidas, específicas, de acuerdo con la etiología. Todo esto basado en la mejor evidencia disponible en la actualidad, y de esta manera lograr el control de la paciente, mejorando su calidad de vida.

IV. JUSTIFICACION

La infertilidad es una condición médica única que afecta a ambos miembros de la pareja, con implicaciones psicológicas, económicas, demográficas y médicas. Es por ello la importancia de esta entidad para la atención ginecológica mexicana.

La importancia de este estudio radica en que la anovulación es la causa más frecuente de infertilidad y que tiene mejor pronóstico.

El manejo permite la detección de otras patologías concomitantes a nivel sistémico, metabólico, endócrino, psicológico, etc. Por lo tanto, se trata la causa específica de anovulación, y al mejorar estas condiciones, puede restaurarse la ovulación, mejorando la salud de la paciente en todas sus esferas. Entonces se entenderá la utilidad de la terapia dirigida, específica de acuerdo con la causa de anovulación, así como la influencia positiva que tendrán las modificaciones en el estilo de vida para mejorar el pronóstico del tratamiento de la anovulación, o que al menos permitan la posibilidad de tratarlos con menor dosis y reducir la probabilidad de complicaciones, reduciendo costos en su tratamiento.

Es por ello que, en este estudio, se pretende captar el total de las pacientes de la consulta de Infertilidad del periodo que comprende de marzo de 2018 a febrero de 2020, determinar cuántas de ellas presentaron anovulación. De estas pacientes anovulatorias determinar cuál fue su causa de anovulación, qué patologías concomitantes permitió diagnosticar, determinar si existe una relación con el aumento en el índice de masa corporal. Antes de iniciarse un régimen terapéutico, se debe estudiar adecuadamente cada caso, verificar el correcto estado de los factores restantes que participan en la infertilidad, con el fin de mejorar resultados y disminuir riesgos.

V. OBJETIVOS

a) Objetivo general

Determinar la prevalencia de la anovulación, y cuáles fueron las causas de la misma, en las pacientes diagnosticadas con infertilidad en las pacientes que acudieron a consulta de Infertilidad, en el Hospital de la Mujer durante el periodo 2018 al 2020.

b) Objetivos específicos

- Determinar la prevalencia de pacientes con infertilidad anovulatoria.
- Clasificar los casos de anovulación de acuerdo con los criterios de la OMS.
- Describir las características clínicas y patologías asociadas a la infertilidad anovulatoria.
- Investigar si el tratamiento de las patologías asociadas restaura la función ovulatoria.
- Determinar si el IMC $>27 \text{ Kg/m}^2$ es un factor de riesgo para la infertilidad por anovulación.

VI. HIPÓTESIS

a) Hipótesis general

La prevalencia de mujeres con infertilidad anovulatoria en el Hospital de la Mujer durante el periodo 2018-2020 es alta y recibe un manejo adecuado por parte del personal de salud.

b) Hipótesis alternativas

-30 al 40% del total de las pacientes con infertilidad presentarán anovulación.

-El abordaje y manejo de las pacientes con infertilidad por anovulación es adecuado y mejora su fecundidad.

-El IMC >27 representa un factor de riesgo asociado a la infertilidad anovulatoria.

Al tratarse de un estudio observacional descriptivo, no requiere forzosamente probar una hipótesis

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

a) Tipo y diseño de estudio

Objetivo: por el objetivo general: Descriptivo

Por la temporalidad: Transversal

Recolección de los datos: Retrospectivo

Por los centros: Unicéntrico

b) Población

Pacientes que acudieron a consulta externa de infertilidad en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud, CDMX, México, del 1° de enero de 2018 al 1° de marzo de 2020.

c) Ubicación espacio-temporal

Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud, CDMX, México, del 1° de enero de 2018 al 1° de marzo de 2020.

d) Marco muestral

Pacientes mayores de 18 años, de sexo femenino, que acudieron a consulta por infertilidad en el Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud, CDMX, México, durante el periodo de estudio y que cuenten con evaluación inicial, historia clínica completa, exploración física y estudios de laboratorio.

Tipo de muestreo. Aleatorio no probabilístico.

Tamaño de la muestra: No se realiza cálculo del tamaño de muestra, ya que, al tratarse de un estudio observacional, se incluyeron todas las pacientes que acudieron a consulta de infertilidad en el periodo ya descrito, y que cumplieran con los criterios de inclusión.

e) Selección de la muestra

Criterios de inclusión

- Pacientes de sexo femenino
- Con edad mayor o igual a 18 años
- Diagnóstico confirmado de infertilidad
- Que acudieron a consulta de infertilidad en dicho periodo de estudio

- Con expediente clínico completo

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Con diagnóstico de amenorrea primaria, que presentaran deficiencias enzimáticas, cromosopatías, estados intersexuales.

Criterios de eliminación

- Expedientes clínicos incompletos
- Pacientes que no se realizaron los estudios de laboratorio y gabinete, solicitados y mal apego al tratamiento, o que no se presentaron a sus consultas de manera periódica
- Sin deseo de embarazo

f) Procedimiento

1. Se identificará inicialmente todas las pacientes diagnosticadas con infertilidad que fueron atendidas en el Hospital de la Mujer entre el periodo 2018-2020 y que cumplen los criterios de inclusión.
2. Se verificará el diagnóstico de las pacientes mediante la revisión de la evaluación inicial, historia clínica, exploración física, estudios de laboratorio con glucosa, insulina, perfil tiroideo, gonadotropinas, progesterona, estrógeno y prolactina.
3. De la población de mujeres con diagnóstico de infertilidad se buscará intencionalmente los expedientes clínicos de pacientes con anovulación.
4. Se llenará una cédula de recolección de datos en la cual se adjuntará (ANEXO I):
 - a) Datos del interrogatorio: edad, menarca, ciclo, gesta, pérdidas de la gestación, tipo de alimentación, actividad física, padecimientos crónico-degenerativos, consumo de medicamentos.
 - b) Valores de laboratorio: perfil tiroideo, prolactina sérica, glucosa en ayuno, insulina sérica, andrógenos (testosterona, androstenodiona, dehidroepiandrosterona sulfato) y progesterona en la mitad de la fase lútea.
 - c) Exploración física: peso, talla, IMC, datos de hirsutismo de acuerdo con escala de Ferriman Gallway, datos de resistencia a insulina, como acantosis nigricans.

d) Datos ultrasonográficos: evaluación de ultrasonido en día 12, valorando hallazgos periovulatorios, para determinar si ovula o no adecuadamente, y así diagnosticar la anovulación.

e) Clasificación de la anovulación según los criterios de la OMS.

5. Una vez llena la cédula de recolección de datos, se vaciará la información a una base de datos en el programa Excel.

6. Los datos serán exportados y analizados posteriormente en el programa SPSS versión 25 para Windows.

7. Finalmente los datos serán presentados mediante tablas y gráficos para su análisis e interpretación.

g) Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad de Medición
Variable dependiente				
Anovulación	Ausencia de la ovulación	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Variables independientes				
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de la paciente.	Tiempo en años cumplidos al momento del parto o cesárea.	Cuantitativa Continua	Años
IMC elevado	Número que se pretende determinar, a partir de la estatura y el peso, el rango más saludable de peso que pueda tener una persona.	Cálculo del IMC: $\text{Peso (kg) (talla)}^2$	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Menarca	Día en el cual se produce el primer episodio de sangrado del útero de origen menstrual de la mujer.	Obtenida del expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Años
Gestas	Número de gestaciones que está siendo registrado, prescindiendo de si los partos fueron de nacidos vivos o de fetos muertos.	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Politómica	1. Una 2. Dos 3. Tres 4. Cuatro 5. Cinco 6. Más de cinco
Pérdidas de la gestación	Interrupción o finalización prematura del embarazo de forma natural o voluntaria, antes que el feto pueda sobrevivir fuera del útero	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Tipo de alimentación	Tipo de ingesta de alimentos en relación con las necesidades dietéticas del individuo.	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Adecuada 2. Inadecuada
Actividad física	Realización de movimientos corporales planificados y repetitivos con el fin de	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No

	mejorar la salud y estar en forma física.			
Comorbilidades	Presencia de dos o más trastornos o enfermedades asociadas que ocurren en la misma persona y que pueden empeorar la evolución del paciente.	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Politómica	1. DM 2. HAS 3. Dislipidemias 4. Otras
Factores etiológicos	Factores posiblemente relacionados con la causalidad de la anovulación.			1. Diabetes 2. Sx. de Cushing 3. SOP 4. Alteraciones pituitarias o hipotalámicas 5. Hiperplasia suprarrenal congénita 6. Tumores ováricos o suprarrenales 7. Patología metabólica 8. Patología endócrina 9. Obesidad 10. Estrés 11. Depresión 12. Anorexia nerviosa 13. Tabaquismo
Distiroidismos	Disfunciones tiroideas que incluyen hipotiroidismo o hipertiroidismo.	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Hiperprolactinemia	Niveles más alto de lo normal de la hormona prolactina en la sangre	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Falla ovárica	Falta de producción de cantidades suficientes de estrógeno por parte de los ovarios o ausencia de liberación regular de óvulos.	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Hipogonadotropismo	Afección en la cual los ovarios producen pocas o	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No

	ninguna hormona sexual debido a un problema con la hipófisis o el hipotálamo.			
Resistencia a insulina	Menor eficiencia biológica de la insulina al actuar sobre sus diversos órganos blanco.	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No
Hiperandrogenemia	Aumento en la secreción de andrógenos testosterona, androstenodiona, dehidroepiandrosterona en sangre	Obtenida del expediente clínico	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No

h) Recolección de datos

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos que cumplan con los criterios de inclusión serán recabados en la cédula de recolección de datos (Anexo 1).

i) Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizará mediante el programa IBM SPSS Versión 25 para Windows.

- Análisis descriptivo:

La distribución de las variables cualitativas se describirá mediante frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas se describirán como medias \pm desviación estándar en caso de distribución normal o como medianas y rango intercuartil (percentil 25 y 75) en caso de no presentar una distribución normal.

- Análisis inferencial:

Los datos de las variables cualitativas se registrarán y analizarán en tablas de contingencia. La asociación entre variables cualitativas se comparará en un análisis bivariado mediante la prueba Chi-cuadrada (X^2). El nivel de significancia se establecerá con un valor de $P < 0.05$. Se realizará la estimación de riesgo con la obtención de Odd Ratios (OR) a un intervalo de confianza del 95%.

j) Consideraciones éticas y bioéticas

Se guardará la confidencialidad de los nombres de los médicos y pacientes. Para el procesamiento de los datos no se utilizará en ningún momento el nombre de los participantes, por lo que se mantendrá la confidencialidad de la información de los participantes. No se identificará a las participantes en presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio, manteniéndose en todo momento la confidencialidad de la información. Para los análisis estadísticos se eliminarán los nombres de la base de datos y las pacientes serán identificadas con números consecutivos.

Se respetará cabalmente los principios contenidos en el reglamento de la ley General de Salud: De acuerdo con reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, títulos del primero al sexto y noveno 1987, y en su artículo 3º, la cual informa que toda investigación se someterá a un comité para su aprobación y que la investigación contribuya a acciones preventivas y al uso de procedimientos técnicos y diagnósticos para mejorar el proceso de salud. El artículo 14 en su fracción I, VI, VII, Y VIII, al artículo 16 que mencionan que se someterá a los principios éticos y científicos que debe ser realizado por profesionales de la salud. Y el artículo 17 en su fracción I mencionando que se trata de una investigación sin riesgo, ya que no existirá intervención. Por lo cual este estudio se considera **sin riesgos**.

VIII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS

a) Recursos humanos

- Asesor clínico y metodológico: Dr. José Antonio Miranda.
- Médico responsable del proyecto de investigación: Silvia Gómez Miranda.

b) Recursos materiales

- Expedientes clínicos
- Computadora
- Memoria USB
- Bolígrafos negros y lápices
- Instalaciones del Hospital de la Mujer
- Hojas de la cédula de recolección de datos

FINANCIAMIENTO

- Financiamiento propio del investigador

FACTIBILIDAD

El estudio se llevará a cabo en utilizando como recurso principal la cédula de recolección de datos obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de infertilidad del Hospital de la Mujer S.S., CDMX, que cumplan con los criterios de inclusión. No se requiere de financiamiento debido a que se trata de un estudio local, por lo tanto, es un trabajo factible, dentro del universo de trabajo.

IX. RESULTADOS

- Análisis descriptivo

En el estudio se incluyeron 269 mujeres que asistieron a consulta de Infertilidad durante el periodo enero de 2018 a febrero de 2020, con edad media de 31.1 ± 5.1 años, y con peso y talla media de 70.4 ± 13.9 kg y 1.57 ± 0.06 metros, respectivamente. El promedio del IMC de las pacientes fue 28.2 kg/m^2 (Tabla 1).

Tabla 1. Características antropométricas (n=269)

Variables	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad (años)	17	43	31.1	5.1
Peso (kg)	42	111	70.4	13.9
Talla (m)	1.4	1.7	1.57	0.06
IMC (kg/m^2)	16.7	44.0	28.2	5.1

Tabla 1. Características antropométricas de las pacientes. Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer.

Los resultados del interrogatorio clínico orientado se muestran en la tabla 2. La edad de menarca más frecuente fue 12 años (39.4%; n=106), seguido de 13 años (43.0%; n=48) y 11 años (14.9%; n=39). Según el patrón menstrual, el 39.0% fueron regulares y el 61.0% irregulares. De acuerdo con estado nutricional, en la mayoría de los casos se trató de pacientes con peso normal (30.5%) y sobrepeso (30.5%). La alimentación fue adecuada en el 73.2% de las pacientes e inadecuada en el 26.8% de los casos. La glucosa alterada en ayuno se detectó en el 23.4% de las pacientes, mientras que, el 71.7% de estas no tuvo alteración en el metabolismo de carbohidratos. La resistencia a insulina se describió en el 28.3% de los casos. Del total de pacientes sólo 13 (4.8%) tenían diabetes mellitus (Tabla 2).

Tabla 2. Evaluación básica inicial (n=269)

Variables	Frecuencia	Porcentaje (%)
Edad de menarca		
≤10	25	9.3
11	39	14.5
12	106	39.4
13	48	17.8
14	23	8.6
15	18	6.7
>16	10	2.7
Patrón menstrual		
Regular	105	39.0
Irregular	164	61.0
Estado nutricional		
Peso bajo	4	1.5
Peso normal	82	30.5
Sobrepeso	82	30.5
Obesidad tipo I	57	21.2
Obesidad tipo II	21	7.8
Obesidad tipo III	23	8.6
Alimentación		
Adecuada	197	73.2
Inadecuada	72	26.8
Metabolismo de carbohidratos		
Glucosa alterada en ayuno	63	23.4
Diabetes mellitus	13	4.8
Resistencia a insulina	76	28.3
Sin alteración	193	71.7

Tabla 2: Evaluación clínica básica de acuerdo a patrón menstrual, estado nutricional y metabolismo de carbohidratos. Fuente: Archivo clínico HM

Con respecto a la historia obstétrica encontramos que, el 31.6% de las pacientes tuvieron pérdida de la gestación, el número de gestas más frecuente fue 2 (19.3%), mientras que el 68.0% fueron nuligestas. El 70.3% de las pacientes refirió no tener antecedentes de aborto y el número de abortos descrito con mayor frecuencia fue 2 (17.1%) (Tabla 3).

Tabla 3. Historia obstétrica

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Pérdida de la gestación		
Si	85	31.6
No	184	68.4
Número de gestas		
Nuligestas	183	68.0
1	10	3.7
2	52	19.3
3	13	4.8
4	9	3.3
5	2	0.7
Número de abortos		
Ninguno	189	70.3
1	10	3.7
2	46	17.1
3	13	4.8
4	9	3.3
5	2	0.7

Tabla 3: Antecedentes gineco-obstétricos asociados. Fuente- Archivo clínico HM

Del total de las pacientes, el 2.6% (n=7) presentó un resultado de cariotipo anormal. En cuanto a las alteraciones anatómicas, 36.4% de las pacientes tuvieron alteraciones anatómicas, de estas las más frecuentes fueron: Miomatosis uterina 10%, tumor ovárico 5.6%, adherencias 4.5%, alteraciones tubarias 4.1%, alteraciones endometriales 3.4% y alteraciones cervicales 3.4% (Tabla 4).

Tabla 4. Alteraciones anatómicas y anomalías congénitas

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Cariotipo		
Normal	269	100
Alteraciones anatómicas		
Si	98	36.4
No	171	63.6
Tipo de alteraciones anatómicas:		
Ninguna	160	59.5
Alteraciones müllerianas	8	3.0
Miomatosis uterina	27	10.0
Alteraciones endometriales	9	3.4
Adherencias	12	4.5
Tumor ovárico	15	5.6
Alteraciones tubarias	11	4.1
Alteraciones cervicales	9	3.4
Miomatosis y adherencias	8	3.0
Miomatosis, alteraciones tubarias	4	1.5
A. endometriales y adherencias	2	0.8
Adherencias y tumor ovárico	5	1.9
Adherencias y A. tubarias	2	0.8
Alteraciones tubarias y cervicales	1	0.4

Tabla 4. Prevalencia de alteraciones anatómicas y tipos más frecuentes

Los padecimientos crónicos se describieron en el 26.4% de las pacientes que acudieron a consulta de infertilidad. Entre las comorbilidades más frecuentes encontramos: hipotiroidismo 20.8%, obesidad 16.7%, dislipidemia 4.5% y diabetes mellitus 1.9% (Tabla 5)

Tabla 5. Padecimientos crónicos		
Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Padecimientos crónicos		
Si	71	26.4
No	198	73.6
Tipo de padecimiento crónico		
Ninguno	187	69.5
DM	5	1.9
Dislipidemia	12	4.5
Obesidad	45	16.7
Hepatopatía	1	0.4
Autoinmune	2	0.7
HAS y DM	3	1.1
HAS, dislipidemia y obesidad	3	1.1
Hipotiroidismo	56	20.8

Tabla 5. Padecimientos crónicos asociados. Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer

-68.0% de las pacientes presentó infertilidad primaria y 30.5% infertilidad secundaria (Tabla 6)

Tabla 6. Diagnóstico de infertilidad		
Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Tipo de infertilidad		
Primaria	183	68.0
Secundaria	82	30.5

Tabla 6: Distribución de las pacientes de acuerdo al tipo de infertilidad. Fuente- archivo clínico HM

Prevalencia de anovulación en la población de estudio

Los resultados del diagnóstico y clasificación de la anovulación en las mujeres que acudieron a consulta por infertilidad se muestran en la Tabla 7.

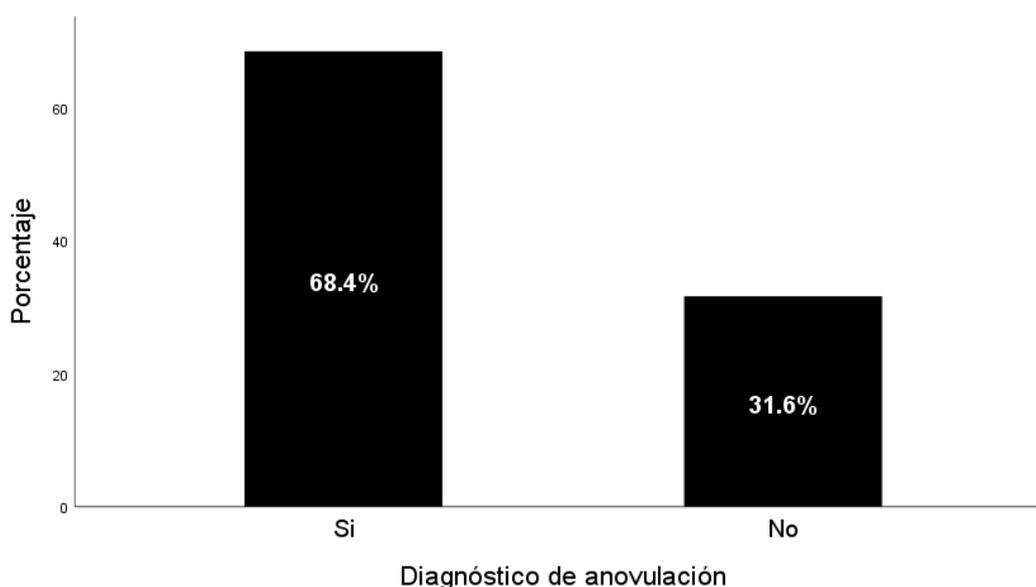
Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Tabla 7. Diagnóstico de Anovulación		
Diagnóstico de anovulación		
Si	184	68.4
No	85	31.6
Clasificación de la anovulación		
I	17	9.2
II	152	82.6
III	18	9.7

Tabla 7. Proporción de pacientes con diagnóstico de anovulación, y su clasificación de acuerdo a la OMS.

Fuente: Archivo clínico del Hospital de la Mujer

Se diagnosticó la anovulación en 184 mujeres estudiadas por infertilidad, lo que representa al 68.4% de la población de estudio (Tabla 7; Figura 1).

Figura 1. Diagnóstico de anovulación en la población de estudio.



Según la clasificación de anovulación de la OMS, del total de las pacientes a las cuales se le diagnosticó a anovulación, la mayoría de las pacientes son grupo II (82.6%), seguido del grupo III (9.7%) (Tabla 7; Figura 2). De las pacientes incluidas en el grupo II el 22.8% fueron pacientes con hiperprolactinemia (42 pacientes)

Figura 2. TIPOS DE ANOVULACIÓN DE ACUERDO A LA OMS.

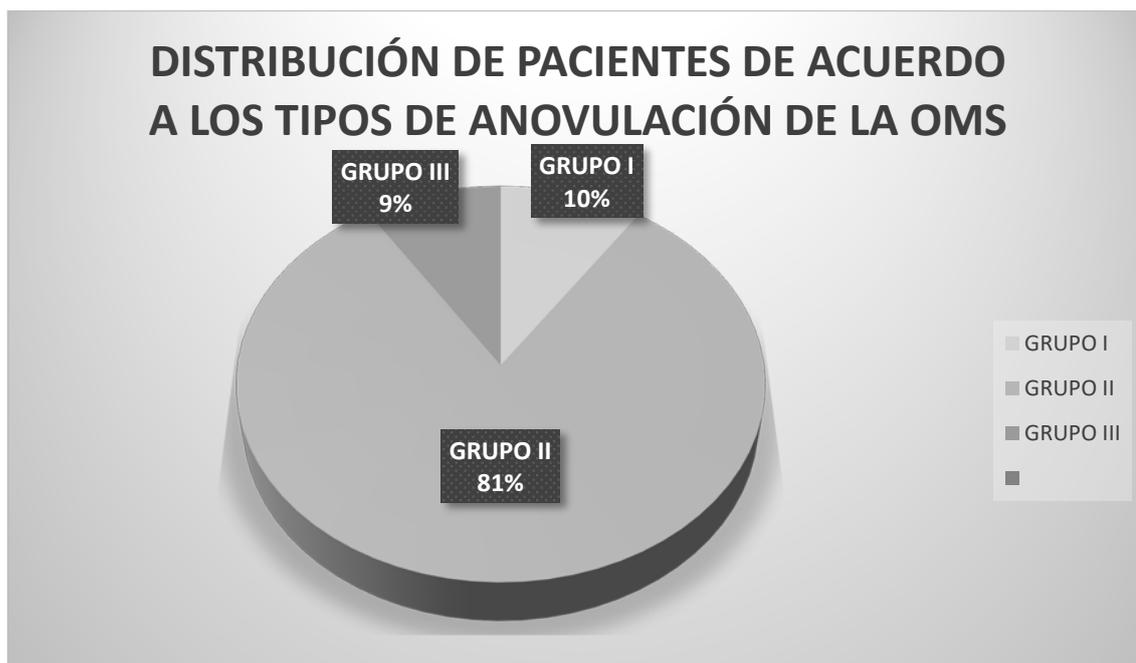


Figura 2. Distribución de los tipos de Anovulación de acuerdo a la OMS, por frecuencia. Fuente: Archivo clínico HM

Etiología de la anovulación

Los factores etiológicos más frecuentes relacionados con la anovulación fueron: síndrome de ovario poliquístico 23.8%, distiroidismos 21.9%, falla ovárica 5.6%, hiperprolactinemia 5.6%, obesidad 3.0% (Tabla 8; Figura 3).

Tabla 8. Factores etiológicos relacionados con la anovulación

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
DM2	1	0.4
Depresión	2	0.7
Anorexia	5	1.9
Falla ovárica	15	5.6
Tumor suprarrenal	1	0.4
Autoinmune	1	0.4
Distiroidismo y tumor ovárico	2	0.7
DM2 y obesidad	5	1.9
SOP	64	23.8
Hiperprolactinemia	30	11.2
Tumores ováricos	2	0.7
Distiroidismos	64	23.8
Hipertiroidismo	8	3
Hipotiroidismo	56	20.8
Obesidad	8	3.0
Estrés	4	1.5
Hiperandrogenismo	5	1.9
Resistencia a insulina	66	24.5

Tabla 8- Factores etiológicos relacionados a la anovulación. Fuente- Archivo clínico HM

Figura 3. Principales factores etiológicos relacionados con la anovulación.

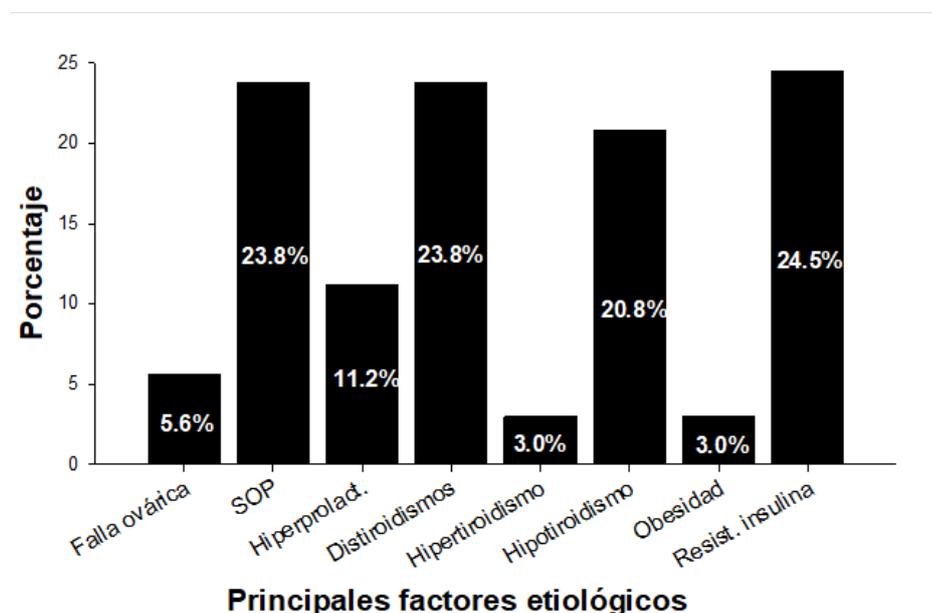


Figura 3: Principales factores etiológicos relacionados. Fuente- archivo clínico HM

Abordaje, manejo y tratamiento de la anovulación

El tratamiento más frecuente en pacientes con anovulación fue el tratamiento farmacológico (35.3%), luego el tratamiento farmacológico más cambios en el estilo de vida (17.8%). El tratamiento quirúrgico se empleó en 1.9% de las pacientes con anovulación (Tabla 9).

Tabla 9. Tipo de tratamiento empleado

Tipo de tratamiento	Frecuencia	Porcentaje (%)
Farmacológico	95	35.3
CEV	9	3.3
Quirúrgico	5	1.9
Farmacológico y CEV	48	17.8
Farmacológico y quirúrgico	11	4.1
CEV y quirúrgico	3	1.1
Farmacológico, CEV y quirúrgico	13	4.8

Abreviaturas: CEV, Cambios al estilo de vida.

Tabla 9: Tipo de tratamiento empleado. Fuente: Archivo clínico del Hospital de la Mujer.

Los tratamientos farmacológicos de uso más frecuente en las pacientes con anovulación fueron: inductores de ovulación (11.5%), metformina (10.8%), metformina más levotiroxina (7.8%), levotiroxina (7.1%), metformina + inductores de la ovulación (6.3%) (Tabla 10).

Tabla 10. Tratamiento farmacológico empleado

Variables	Frecuencia	Porcentaje (%)
Ninguno	14	5.2
Metformina	29	10.8
Análogos GnRH	0	0.0
Esteroides	3	1.1
Antidepresivos	2	0.7
TRH	11	4.1
Tiamazol	1	0.4
Inductores de la ovulación	31	11.5
Levotiroxina	19	7.1
Cabergolina o bromocriptina	11	4.1
Insulina	3	1.1
E+ P	2	0.7
P solo	1	0.4
E2	1	0.4
Metformina + inductores de la ovulación	17	6.3
Inductores de la ovulación + levotiroxina	5	1.9
Metformina + levotiroxina	21	7.8
Levotiroxina + cabergolina o bromocriptina	9	3.3
Metformina + ind. de la ovulación + levotiroxina + cabergolina o bromocriptina	4	1.5

Tabla 10. Tratamiento empleado. Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer

Con respecto al tratamiento quirúrgico, los más frecuentes en pacientes con anovulación fueron: laparoscopia e histeroscopia (7.1%), laparoscopia diagnóstica (5.6%) y la histeroscopia diagnóstica y/o terapéutica (4.1%) (Tabla 11).

Tabla 11. Tipo de tratamiento quirúrgico		
Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Ninguno	118	43.9
Laparoscopia diagnóstica	15	5.6
Laparoscopia y adherenciólisis	5	1.9
Laparoscopia, cistectomía e histeroscopia	2	0.7
Drilling ovárico	1	0.4
Miomectomía	1	0.4
Cistectomía, cuña u ooforectomía	6	2.2
Histeroscopia diagnóstica y/o terapéutica	11	4.1
Procedimientos cervicales	1	0.4
Laparoscopia e histeroscopia	19	7.1

Tabla 11. Tipo de tratamiento quirúrgico empleado- Fuente: Archivo clínico Hospital de la Mujer

En cuanto al manejo de la anovulación, el 24.5% de las pacientes requirió inductores de la ovulación y sólo 8.6% requirió técnicas avanzadas (Tabla 12).

Tabla 12. Requerimientos específicos especializados en el tratamiento		
Requirió inductores de la ovulación	Frecuencia	Porcentaje (%)
Si	66	24.5
No	68	25.3
No aplica	50	18.6
Requirió técnicas avanzadas De reproducción	Frecuencia	Porcentaje (%)
No	161	59.9
Sí	23	8.6

Tabla 12. Requerimientos específicos en el tratamiento. Fuente: Archivo clínico HM

Respuesta al tratamiento de la anovulación

La restauración de la función ovulatoria (datos sugestivos de ovulación por USG post tratamiento) fue considerada como la respuesta favorable al tratamiento en casos de anovulación.

De las 184 pacientes con diagnóstico de infertilidad anovulatoria, el 25.0% (n=46 pacientes) recuperó su función ovulatoria después del tratamiento (farmacológico, quirúrgico y CEV) (Figura 4).

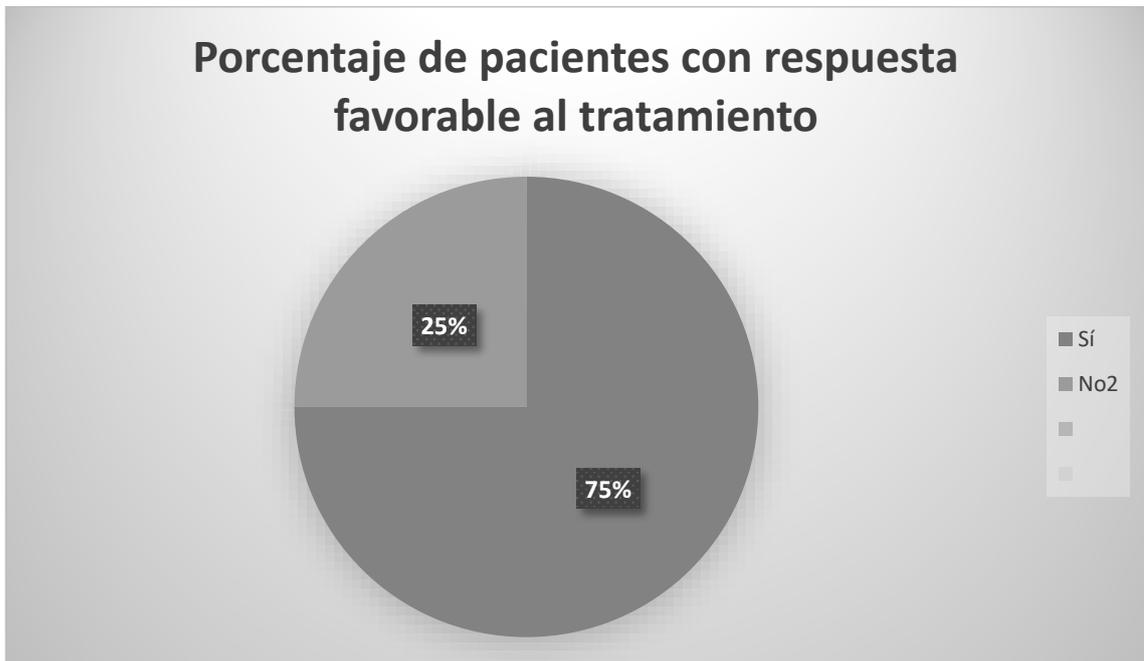


Figura 4. Porcentaje de pacientes con respuesta favorable. Fuente: Archivo clínico HM.

La mayoría de los pacientes que recibieron un tratamiento específico para las patologías asociadas como diabetes, distiroidismos y obesidad (33 pacientes; 17.9%) restauraron su función ovulatoria al tratar el trastorno subyacente.

- Análisis inferencial

Asociación entre el tratamiento de las patologías asociadas y la restauración de la función ovulatoria

La restauración de la función ovulatoria se determinó por la presencia de datos sugestivos de ovulación por USG post tratamiento de las patologías asociadas. Del total de pacientes con diagnóstico de anovulación (n=184), el 32.6% recibió tratamiento para las patologías asociadas y tuvo un resultado favorable al tratamiento, mientras que, el 67.4% de las pacientes con anovulación no tuvo una respuesta favorable al tratamiento de las patologías asociadas (Tabla 13).

La mayoría de las pacientes que recibió tratamiento satisfactorio para las patologías asociadas (n=33; 17.9%) logró restaurar su función ovulatoria. En el análisis de asociación, se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados ($p < 0.05$) (Tabla 13).

Tabla 13. Asociación entre el tratamiento de las patologías asociadas y la restauración de la función ovulatoria

Tratamiento	Restauración de la ovulación		Total	P
	Si	No		
Si	33 (17.9%)	26 (14.1%)	60 (32.6%)	0.000*
No	13 (7.1%)	109 (59.2%)	124 (67.4%)	
Total	46 (25.0%)	138 (75.0%)	184 (100%)	

*La prueba de Chi cuadrada se usó para comparar entre los grupos. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Tabla 13. Asociación entre el tratamiento de las patologías y la restauración de la función ovulatoria. Fuente: Archivo clínico del HM

Determinación de factores de riesgo para la infertilidad por anovulación

En la tabla 14 se muestra el análisis de probables factores de riesgo asociados a la infertilidad por anovulación. Podemos observar que la mayoría de las pacientes con anovulación (39.0%) presentaron un IMC mayor a 27 kg/m², sin embargo, este no representó un factor de riesgo para la infertilidad por anovulación (OR=1.644 [IC 95%= 0.980-2.759] $P > 0.05$) (Tabla 14).

Tener padecimientos crónicos fue más frecuente en pacientes con diagnóstico de anovulación que en los pacientes sin este diagnóstico (21.7% vs 5.2%), la presencia de padecimientos crónicos en las pacientes representa un factor de riesgo para la infertilidad anovulación (OR=2.276 [IC 95%=1.185-4.372] $P = 0.012$) (Tabla 14).

Otros factores de riesgo para infertilidad por anovulación fueron: la resistencia a insulina (OR=6.686 [IC 95%=2.918-15.316] P=0.000), hipotiroidismo (OR=2.341 [IC 95%=1.289-4.254] P=0.002), hiperandrogenismo (OR=1.475 [IC 95%=1.357-1.603] P= 0.125) e hiperprolactinemia (OR=7.449 [IC 95%=1.732-32.043] P=0.002) (Tabla 14).

Tabla 14. Factores de riesgo para la infertilidad por anovulación				
Factores	Infertilidad por anovulación		OR [IC al 95%]	P
	Si	No		
IMC >27 kg/m ²				0.059
Si	105 (39.0%)	38 (14.1%)	1.644 [0.980-2.759]	
No	79 (29.4%)	47 (17.5%)	Ref.	
Padecimientos crónicos				0.012
Si	57 (21.2%)	14 (5.2%)	2.276 [1.185-4.372]	
No	127 (47.2%)	71 (26.4%)	Ref.	
Resistencia a insulina				0.000
Si	69 (25.7%)	7 (2.6%)	6.686 [2.918-15.316]	
No	115 (42.8%)	78 (29.0%)	Ref.	
Hipotiroidismo				0.002
Si	54 (20.1%)	10 (3.7%)	2.341 [1.289-4.254]	
No	130 (48.3%)	75 (27.9%)	Ref.	
Hiperandrogenismo				0.125
Si	5 (1.9%)	0 (0.0%)	1.475 [1.357-1.603]	
No	179 (66.5%)	85 (31.6%)	Ref.	
Hiperprolactinemia				0.002
Si	28 (10.4%)	2 (0.7%)	7.449 [1.732-32.043]	
No	156 (58.0%)	83 (30.9%)	Ref.	

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; OR, odd ratios; IC, Intervalo de confianza.

*La prueba de Chi cuadrada se usó para comparar entre los grupos. Un valor de p <0.05 fue considerado significativo.

Tabla 14. Factores de riesgo para la infertilidad por anovulación. Fuente: Archivo clínico HM

X. DISCUSIÓN

La infertilidad representa un problema de salud pública mundial, dadas sus elevadas tasas de prevalencia e incidencia. (1) La anovulación participa como factor único o asociado en un gran porcentaje de casos de infertilidad, por lo que constituye la causa más común de la misma. (1) En nuestro país, la infertilidad anovulatoria no es considerada como problema de salud pública prioritario; sin embargo, los servicios hospitalarios como el Hospital de la Mujer demandan una gran atención por esta patología.

Del análisis de los resultados de este estudio se puede afirmar que la prevalencia de mujeres con anovulación fue alta (68.4%) en una población de mujeres que acudieron a consulta por infertilidad en el Hospital de la Mujer, México, durante el periodo de estudio, las cuales llevaron un manejo y tratamientos adecuados, basado en los cambios al estilo de vida, inductores de la ovulación y tratamiento específico para las patologías crónicas asociadas. El manejo de las patologías crónicas asociadas como hipotiroidismo, obesidad, sobrepeso, diabetes y resistencia a la insulina fueron de gran relevancia para estas pacientes demostrando su utilidad para la inducción y restablecimiento de la ovulación.

Las pacientes incluidas en nuestro estudio fueron mujeres jóvenes, con una edad media de 31 años. La edad es un factor clave en la infertilidad, ya que en promedio las mujeres de 30 años tienen un 20% de probabilidades de embarazarse en un ciclo menstrual, esta probabilidad disminuye con el incremento en la edad (11). Con respecto al tipo de infertilidad en este estudio se encontró predominio de la infertilidad primaria con un 68.0% vs 30.5% de la infertilidad secundaria, similar a lo publicado por otros autores. (12, 13)

Dentro de los factores etiológicos encontramos que predominó el síndrome de ovario poliquístico, hipotiroidismo, falla ovárica y la hiperprolactinemia, lo cual concuerda con lo publicado por la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción. (11) En particular, el hipotiroidismo afectó al 20.8% de las pacientes evaluadas. En México, el hipotiroidismo afecta a las mujeres en edad reproductiva con prevalencia de 0.4-0.5% para el evidente y 2-8% para el subclínico, este último puede resultar en infertilidad femenina y pobres desenlaces reproductivos. (13)

La evidencia actual demuestra que existe una asociación conocida entre la fertilidad y el hipotiroidismo, que se asocia principalmente con alteraciones ovulatorias, como se

observa en nuestras pacientes. Estas observaciones son confirmadas por investigaciones en animales, que muestran una asociación entre el hipotiroidismo inducido experimentalmente y las disfunciones del ciclo menstrual. (15) En este sentido, las hormonas tiroideas tienen efectos intensos sobre la fertilidad y la reproducción, en mujeres en edad reproductiva, la prevalencia de hipotiroidismo es del 2% al 4%. (12)

Los trastornos de la tiroides no diagnosticados pueden provocar infertilidad, que puede deberse a niveles altos de prolactina, ciclos anovulatorios y defectos en la fase lútea y las hormonas sexuales. (15) Así tenemos una relación entre los niveles altos de prolactina presentes en el 11.2% y los distiroidismos presentes en el 23.8% de nuestras pacientes. Se ha demostrado que la respuesta a los fármacos para tratar el hipotiroidismo es efectiva tanto en pacientes con o sin hiperprolactinemia para estimular la infertilidad. (16)

La levotiroxina sola o en combinación con metformina fue uno de los tratamientos farmacológico comúnmente descrito en nuestra población de pacientes. De acuerdo con los estudios previos, el uso de levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo clínico y subclínico reduce el riesgo de abortos espontáneos, complicaciones perinatales y favorece la fertilidad en mujeres con antecedentes de abortos espontáneos. (16)

Por otro lado, cada vez más estudios informan que la metformina en dosis de 1500 mg al día puede mejorar la regularidad menstrual al reducir las concentraciones de insulina y testosterona libre tanto en mujeres delgadas como obesas con síndrome de ovario poliquístico que no están ovulando. (17) En conjunto, estos estudios sustentan la utilidad y beneficios del manejo con levotiroxina y metformina de las pacientes de nuestro estudio.

En nuestras pacientes con infertilidad se describe una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad. Está bien establecido que los esteroides sexuales, la insulina y el eje somatotrópico actúan a nivel del ovario. (18) Por tanto, las disfunciones que afectan a estos sistemas cuando aumenta el peso corporal pueden estar implicadas en producir alteraciones funcionales en el ovario. La evidencia emergente apunta a que la obesidad impacta directamente al ovocito, perjudicando su calidad. Los estudios en animales han demostrado, de hecho, que los ovocitos de ratones obesos son más pequeños, muestran un retraso en la maduración meiótica y un aumento de la apoptosis folicular y tienen importantes defectos de desalineación del huso o cromosoma. (19)

Es probable que estos defectos generen embriones con aneuploidía masiva, por lo tanto, causa de abortos espontáneos, relacionándose con la probable etiología de abortos espontáneos en nuestra población. El síndrome de ovario poliquístico también

tiene relación con la obesidad en nuestras pacientes. El SOP fue el más prevalente en mujeres con infertilidad anovulatoria. A este respecto, la bibliografía mundial establece que el SOP es una de las causas más comunes de infertilidad anovulatoria en las mujeres y la obesidad afecta aproximadamente a la mitad de las mujeres con SOP, agravando la infertilidad a través del impacto negativo sobre la menstruación, la ovulación, así como las tasas de embarazo y nacidos vivos. (20)

El tratamiento basado en cambios al estilo de vida y control del sobrepeso y obesidad fue una gran opción para nuestras pacientes, dado a que, se sabe que la obesidad se relaciona con una respuesta atenuada a los tratamientos farmacológicos para inducir la ovulación. (21)

La resistencia a insulina fue otro factor etiológico de infertilidad anovulatoria en nuestras pacientes. Sin duda, la obesidad y la resistencia a la insulina agravan el hiperandrogenismo y se asocia con hiposomatotropinismo. (22)

El importante impacto de la obesidad en agravar la infertilidad en el síndrome de ovario poliquístico está respaldado por los estudios que demuestren que las intervenciones en el estilo de vida, incluidas asesoramiento dietético y programas estandarizados de actividad física, tienen un impacto positivo significativo en la ovulación, la menstruación, la presencia de anomalías e infertilidad. (23) Junto con el ejercicio, la pérdida de peso (incluso tan solo el 5% de la masa corporal) reduce los niveles de insulina y testosterona libre, lo que mejora la regularidad menstrual, la ovulación y las tasas de embarazo. (24)

Dentro de las anomalías anatómicas más frecuentes en nuestra investigación encontramos a la miomatosis uterina, el tumor ovárico, las adherencias y las alteraciones endometriales. El endometrio es otro objetivo de la obesidad y las alteraciones de este juegan un papel en la infertilidad. Los estudios de ratones con obesidad inducida por la dieta demostraron que la decidualización del endometrio está alterada. (25) Estos resultados se confirmaron en estudios *in vitro* e *in vivo* en humanos, en los que se observó una disminución de la decidualización del estroma en mujeres con obesidad. (26)

Por otro lado, los niveles de leptina se ven alterados en casos de sobrepeso y obesidad. La leptina, además de modular la receptividad endometrial, ejerce una función reguladora en la remodelación del epitelio endometrial y en la estimulación de la proliferación y las vías celulares apoptóticas. (27) En nuestra población de estudio se demostró mediante estudios de laboratorio que la frecuencia de resistencia a la insulina es alta. Estos datos apoyan la noción de que la infertilidad de nuestras pacientes con

sobrepeso y obesidad está sustentada por un medio intrauterino desfavorable y una receptividad endometrial alterada, además de por una calidad alterada de los ovocitos consecuencia de la presencia de factores etiológicos anteriormente descritos.

Como se mencionó anteriormente, los cambios en el estilo de vida en nuestras pacientes junto con un tratamiento farmacológico adecuado fueron clave para la restauración de la ovulación en nuestras pacientes. En este sentido, se han estudiado muchas intervenciones para reducir el efecto de la obesidad y la resistencia a la insulina sobre la infertilidad, incluida la pérdida de peso, los factores dietéticos y la actividad física. La evidencia bibliográfica demuestra que la pérdida de peso en mujeres infértiles con sobrepeso y obesidad es extremadamente eficaz para reanudar la ovulación, mejorar la tasa de embarazos espontáneos y reducir la tasa de abortos espontáneos. (24) Sin embargo, no está clara la cantidad de pérdida de peso necesaria para la reanudación de la fertilidad. Sim et al. Demostraron que una pérdida de sólo el 6.9% del peso corporal inicial es suficiente para mejorar las tasas de embarazo. (28) Estos hallazgos resaltan la importancia del mantenimiento de los cambios al estilo de vida en nuestras pacientes. La optimización de la salud de nuestras pacientes constituyó el primer paso fundamental en el abordaje de esta patología, principalmente con la implementación de cambios en estilo de vida y el manejo de un índice de masa corporal <30.

Con respecto a los factores de riesgo investigados en nuestro estudio, encontramos que el tener padecimientos crónicos como hipotiroidismo y obesidad, desarrollar resistencia a insulina y presentar hiperandrogenismo e hiperprolactinemia son factores de riesgo asociados a la infertilidad anovulatoria. Estos hallazgos concuerdan con la literatura global, que demuestra que infertilidad puede ser causada por una condición médica subyacente y alteraciones hormonales. (29, 30, 31)

El hipotálamo, a través de la liberación de hormonas liberadoras de gonadotropinas, controla la glándula pituitaria que, directa o indirectamente, controla la mayoría de las demás glándulas hormonales del cuerpo humano. (29) Por lo tanto, las alteraciones en las señales químicas del hipotálamo pueden generar alteraciones hormonales que afectan la ovulación, estas incluyen el e hipotiroidismo, el síndrome de ovario poliquístico y la hiperprolactinemia (29, 3), similar a lo observado en nuestro estudio. Podemos establecer que el desequilibrio hormonal es una causa y factor de riesgo importante de la anovulación, las mujeres con desequilibrio hormonal no producirán suficientes folículos para asegurar el desarrollo de un óvulo.

En conclusión, podemos destacar que el abordaje terapéutico y manejo efectivo de las pacientes con infertilidad anovulatoria estudiadas logró que estas restablecieran su

ovulación en el 25.0% del total de casos. Es de reconocer que en el Hospital de la Mujer se dispone de un servicio adecuado para el manejo de la infertilidad que contribuyó de forma notable a que los resultados obtenidos en este trabajo sean favorables para el logro del embarazo, a través de intervenciones que lograron el desarrollo de un estado endocrino-metabólico óptimo en una alta proporción de pacientes con infertilidad anovulatoria.

XI. CONCLUSIONES

Las aportaciones sobre el abordaje y manejo de pacientes con infertilidad anovulatoria en el Hospital de la Mujer más relevantes de este estudio pueden ser resumidas en las siguientes conclusiones:

- En el presente estudio se incluyeron 269 mujeres que asistieron a consulta de Infertilidad primaria y secundaria, con edad media de 31 años, y con peso normal o sobrepeso en la mayoría de los casos (promedio IMC=28 kg/m²).
- La mayoría de las pacientes tuvieron un patrón menstrual irregular y una edad de menarca entre 12 y 13 años.
- En las pacientes con infertilidad se presentó una alta frecuencia de glucosa alterada en ayunas y resistencia a insulina.
- Nuestra población de estudio consistió en una gran proporción de mujeres nuligestas y con antecedentes de abortos.
- Las alteraciones anatómicas más frecuentes fueron: miomatosis uterina, tumor ovárico, adherencias y alteraciones tubarias, endometriales y/o cervicales, mientras que, los padecimientos crónicos más frecuentes incluyeron la obesidad, las dislipidemias y la diabetes mellitus.
- La prevalencia de anovulación en las mujeres estudiadas fue alta (68.4%), tratándose principalmente de anovulación II según los criterios de la OMS.
- Los principales factores etiológicos relacionados con la anovulación fueron el síndrome de ovario poliquístico, el distiroidismos, la falla ovárica, la hiperprolactinemia y la obesidad.
- En cuando al abordaje y manejo terapéutico de las pacientes con anovulación, el tratamiento más frecuente fue de tipo farmacológico, así como los cambios en el estilo de vida. El tratamiento farmacológico más frecuentemente utilizado en las pacientes con anovulación fue el uso de inductores de ovulación; además del uso común de fármacos para tratar las patologías asociadas (metformina y levotiroxina).
- Los procedimientos quirúrgicos más comunes en las pacientes con anovulación fueron a laparoscopia y la histeroscopia diagnósticas.
- La mayoría de las pacientes con anovulación requirieron técnicas de diagnóstico avanzadas y tuvieron una respuesta favorable al tratamiento.
- El tratamiento para la anovulación fue satisfactorio y logró restaurar su función ovulatoria en el 25.0% de los casos.
- Los factores de riesgo de infertilidad por anovulación identificados en nuestro estudio fueron: tener padecimientos crónicos, resistencia a insulina, distiroidismo, hiperandrogenismo e hiperprolactinemia.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Peña E. Atención integral de la infertilidad. Endocrinología, cirugía y reproducción asistida. Inducción a la ovulación, Panamericana. 4° ed; 2020. pp. 419-422.
2. Noriega-Portella L. Rol de La Ecografía en el Manejo de la Infertilidad. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia 2012; 58:95-100.
3. Rebar R. Evaluation of Amenorrhea, Anovulation, and Abnormal Bleeding. 2018. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al. editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
4. Batiza-Resendiz VA, Carmona IO, Campos-Cañas JA, Kably A, Pérez-Luna E, Pérez-Peña E. Ginecología y obstetricia México. Diagnóstico y tratamiento de la anovulación 2011; 79: 683-693
5. Echiburúa B, Ladrón de Guevara A, Pereira C, Pérez C, Michael P, Crisosto N, Sir-Petermann T. Clasificación de los fenotipos de síndrome de ovario poliquístico de acuerdo a los criterios de Rotterdam: ¿Una condición estática o variable? Rev Med Chile 2014; 142:966-974.
6. Magendzo A. anovulación y disfunción ovulatoria e infertilidad. Rev Med Clin Condes 2010; 21: 377-386.
7. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
8. Kinsley V, Duabo N, Abbey M. Pattern of anovulatory infertility in the university of port harcourt teaching hospital in south-south Nigeria. IOSR-JDMS 2018; 17:40-44.
9. Abordaje diagnóstico de la infertilidad. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2015 [23 Ene 2021]. Disponible en: <https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?p=1462>.
10. Diagnóstico de la pareja infértil y tratamiento con técnicas de baja complejidad. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, CENETEC; 2015 [23 Ene 2021]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS_621_13_DXPAREJAINFERTIL/621GER.pdf
11. American Society for Reproductive Medicine. Infertility [Consultado 23 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.asrm.org/topics/topics-index/infertility/>.
12. Deshpande PS, Gupta AS. Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility. J Hum Reprod Sci 2019; 12(4):287-293.

13. Jiménez-Ibañez LC, Conde-Gutiérrez YS, Torres-Trejo JA. Hipotiroidismo asociado con infertilidad en mujeres en edad reproductiva. *Ginecol Obstet Mex* 2020; 88(5):321-329.
14. Rahman, M. H. (2021). Thyroid Disorders-A common Cause of Infertility: A Review. *Faridpur Medical College Journal*, 15(2), 95–97.
15. Du YJ, Xin X, Cui N, Jiang L, Yang AM, Hao GM, Gao BL. Effects of controlled ovarian stimulation on thyroid stimulating hormone in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 234:207-212.
16. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020; 34(4):101378.
17. Yuanyuan Guan, Dongjun Wang, Huaien Bu, Tieniu Zhao, Hongwu Wang, "The Effect of Metformin on Polycystic Ovary Syndrome in Overweight Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", *Int J Endocrinol* 2020; 150684 (2):12-28.
18. Hull KL, Harvey S. Growth hormone: roles in female reproduction. *J Endocrinol* 2001; 168:1–23.
19. Luzzo KM, Wang Q, Purcell SH, Chi M, Jimenez PT, Grindler N, et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS ONE* 2012;7:e49217
20. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism* 2019; 92:108-120.
21. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Lond)* 2016; 16(3):262-6.
22. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health* 2019; 13:1179558119874042.
23. Barber TM, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2021 65(2): 137-145.
24. Gaskins AJ. Recent advances in understanding the relationship between long- and short-term weight change and fertility. *F1000Res* 2018; 7:F1000 Faculty Rev-1702.
25. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, Stephens C, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod* 2016; 31:1315–26.
26. Metwally M, Preece R, Thomas J, Ledger W, Chiu T. A proteomic analysis of the endometrium in obese and overweight women with recurrent miscarriage:

- preliminary evidence for an endometrial defect. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:75.
27. Zieba DA, Biernat W, Barć J. Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance. *Domest Anim Endocrinol* 2020; 73:106472.
 28. Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women Female infertility: which role for obesity? undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes* 2014; 4:61–8.
 29. Moridi A, Roozbeh N, Yaghoobi H, Soltani S, Dashti S, Shahrahmani N. Etiology and Risk Factors Associated With Infertility *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* 2019; 7(3):346–353.
 30. Eniola OW, Adetola AA, Abayomi BT. A review of Female Infertility; important etiological factors and management. *Journal of Microbiology and Biotechnology Research* 2017; 2(3):379-85.
 31. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril* 2017; 107(4):840-7.

XIII. ANEXOS

ANEXO I. Cedula de recolección de dato



Hospital de la Mujer

HOSPITAL DE LA MUJER. ENSEÑANZA E INVESTIGACION

**CEDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:
ABORDAJE Y MANEJO DE LAS PACIENTES CON INFERTILIDAD ANOVULATORIA EN
EL HOSPITAL DE LA MUJER; 2018 A 2020” Dra. Silvia Gómez Miranda RGyO, Asesor:
Dr. José Antonio Miranda MA**

Nombre de la paciente		No. Exp:	Edad:	Fecha:	
1.- INTERROGATORIO					
Menarca	Ciclo	GESTAS	DX. INFERTILIDAD	SI NO	
Alimentación	Actividad física	P. CRÓNICOS:	MEDICAMENTOS	DROGAS	
2.- EXPLORACION FISICA					
Peso	Talla	IMC	Acantosis	FERRIMAN-GALLWAY puntos	
				HIRSUTISMO	SI NO
3.- PARACLÍNICOS					
Glucosa en ayuno	Insulina sérica	HOMA	Prolactina	FSH	Estradiol
Testosterona	Adrostedion a	DHEAS		LH	Progesterona a mitad de fase lútea
TSH	T4L	T4T	T3T	OTROS	
DATOS SUGERENTES DE OVULACIÓN POR USG	SI NO		DX ANOVULACION	SI NO	
CAUSA DE ANOVULACIÓN					
CLASIFICACION DE LA ANOVULACIÓN OMS:	I	II	III	IV	
4.- TRATAMIENTO					
Farmacológico:		DOSIS:		CAMBIOS ESTILO DE VIDA:	
Respuesta favorable:	SI				
	No				