



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"

**COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES DE
EMBARAZOS OBTENIDOS A TRAVÉS DE INDUCCIÓN DE
OVULACIÓN CON CITRATO DE CLOMIFENO O LETROZOL**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. MINERVA GEOVANNA GUERRERO MARTÍNEZ

ASESORA:

DRA. DIANA SULVARAN VICTORIA



CIUDAD DE MÉXICO

GRADUACIÓN FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Carta de aceptación del trabajo de tesis

Por medio de la presente informamos que la **Dra. Minerva Geovanna Guerrero Martínez** residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis “**COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES DE EMBARAZOS OBTENIDOS A TRAVÉS DE INDUCCIÓN DE OVULACIÓN CON CITRATO DE CLOMIFENO O LETROZOL**” con No. de registro del proyecto **R-2021-3606-048**, por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Sebastián Carranza Lira

Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Diana Sulvaran Victoria

Asesora
Médico Adscrito al Servicio de Ginecología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala”
Instituto Mexicano del Seguro Social

Índice

Antecedentes científicos	7
Planteamiento del problema	12
Justificación	13
Objetivo	14
Hipótesis	15
Materiales y métodos	16
Análisis estadístico	25
Consideraciones éticas del estudio	26
Ámbito geográfico.....	27
Recursos	28
Resultados	29
Discusión.....	34
Conclusiones	38
Referencias	39
Tablas	43
Figuras	49
Anexos	51

Agradecimientos

A Dios, por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mis padres, Minerva Martínez y Filadelfo Guerrero por ser los principales promotores de mis sueños, gracias por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas. A ti mamá por entregarme tu amor incondicional y siempre impulsarme a atreverme a más. A ti papá por siempre cuidarme, protegerme y mimarme. A ambos por siempre desear y anhelar lo mejor para mí, gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras que me han servido de guía. No me alcanza la vida para devolverles cada empeño, los amo con el alma.

A mi hermano Juan Carlos Guerrero, parece como si nunca hubiéramos estado en paz, siempre batallando por cualquier cuestión, sin embargo siempre llegaron los momentos en los que nuestra lucha cesó e hicimos una tregua para lograr metas conjuntas.

A mis mejores amigos Tania Olazagasti, Rocío Ramírez y Roberto Ávila porque a pesar de que la vida nos ha llevado por caminos distintos, cuando por alguna circunstancia necesito recordar quien soy, puedo acudir a ustedes. Gracias infinitas por la amistad más sincera y leal a lo largo de tantos años. Y sobre todo gracias por creer en mí en todo momento.

A mis amigos de residencia Daniel Eleuterio, Héctor Moreno, Stephanie Galicia, Aline Magdaleno y Karen Pérez con los que reí y lloré a lo largo de este difícil camino, y que gracias a su compañía se volvió una experiencia memorable y única. Que afortunada de haberlos tenido como compañeros en este viaje.

A mi querido amigo, el Dr. Rafael Molina, por sus consejos, por escuchar y por el impulso cuando este fue necesario. Gracias por todo el amor que aún en la distancia siempre lo siento.

A mi tutora, la Dra. Diana Sulvaran por su ayuda, paciencia y dedicación. Por compartirme, además de su conocimiento algo tan valioso que jamás podrá recuperar, su tiempo. Gracias por su motivación y apoyo incondicional para lograr este objetivo.

Resumen

Título: Complicaciones obstétricas y perinatales de embarazos obtenidos a través de inducción de ovulación con citrato de clomifeno o letrozol

Antecedentes: La inducción de la ovulación es un método que se emplea para favorecer la estimulación y maduración del folículo en pacientes que tienen infertilidad asociada a problemas de estimulación ovárica. Las tasas de fertilidad aumentan con la utilización de métodos de tratamiento de fertilidad, sin embargo el efecto de estos métodos es motivo de gran preocupación ya que datos recientes revelaron un resultado perinatal adverso de los embarazos después de inducción de la ovulación. Aunque la etiología y la incidencia de múltiples complicaciones obstétricas después de la inducción de la ovulación ha sido objeto de muchos artículos científicos hasta la fecha no se ha establecido una relación clara de causa y efecto por tanto la cuestión de la seguridad aún permanece.

Objetivo: Identificar cuales son las complicaciones obstétricas y perinatales de los embarazos obtenidos a través de inducción de ovulación con citrato de clomifeno o letrozol en el servicio de Biología de la Reproducción de la UMAE No. 4 "Luis Castelazo Ayala" en el periodo de enero 2017 a enero 2021.

Materiales y métodos: Se estudiaron a todas las pacientes con infertilidad que lograron una gestación posterior a la inducción de ovulación con citrato de clomifeno o letrozol para evaluar los resultados del evento obstétrico. Para este efecto se revisaron los expedientes clínicos en formato físico y electrónico de las pacientes seleccionadas con base en los criterios de inclusión. Los datos obtenidos se descargaron en la hoja de recolección de datos en la cual se identificó la presencia o ausencia de las complicaciones descritas en las variables del estudio, posteriormente se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión así como porcentajes para el reporte de los datos.

Resultados: Los resultados fueron expresados en media (desviación estándar) y porcentajes de incidencia. El parto pretérmino y la diabetes gestacional fueron las complicaciones predominantes con una incidencia de 17 % cada una, seguidas por el aborto con 13 %, el hipotiroidismo gestacional en 10 % y la hemorragia postparto en 8 %. La media de edad gestacional al momento del nacimiento fue de 38.1 ± 1.6 SDG y la media de peso al nacimiento fue de 3013 ± 416 gr. El 58 % de los casos tuvo resolución vía abdominal. La principal indicación de cesárea fue inductoconducción fallida 16 %, seguida de cesárea electiva en 10 % y cesárea previa en 6 %. El 50 % de los recién nacidos vivos presentó síndrome de dificultad respiratoria (SDR).

Conclusiones: De todas las variables estudiadas el parto pretérmino, la diabetes gestacional, el hipotiroidismo, la hemorragia postparto, el aumento en el índice de cesáreas y el SDR reportaron porcentajes de presentación más elevados al ser comparados con el porcentaje de incidencia de la población general reportada en la literatura. El parto pretérmino, la diabetes gestacional y el aborto prevalecieron como las tres complicaciones obstétricas más frecuentes. El síndrome de dificultad respiratoria fue la complicación perinatal más frecuente.

Palabras clave: inducción de ovulación, complicaciones obstétricas, resultados perinatales.

Summary

Title: Obstetric and perinatal complications of pregnancies obtained through ovulation induction with clomiphene citrate or letrozole.

Background: Ovulation induction is a method used to promote follicle stimulation and maturation in patients with infertility associated with ovarian stimulation problems. Fertility rates increase with the use of fertility treatment methods, however the effect of this methods is of great concern as recent data revealed an adverse perinatal outcome of pregnancies after ovulation induction. Although the etiology and incidence of multiple obstetric complications after ovulation induction has been the subject of many scientific articles a clear cause and effect relationship has not been established up to now and the question of safety remains.

Objective: To identify the obstetric and perinatal complications of pregnancies obtained through ovulation induction with clomiphene citrate or letrozole in the Reproductive Biology service of UMAE No 4 "Luis Castelazo Ayala" in the period of January 2017 to January 2021.

Materials and methods: All patients with infertility who achieved pregnancy after ovulation induction with clomiphene citrate or letrozole were studied to evaluate the results of the obstetric event. For this purpose, the clinical files in physical and electronic format of the patients selected based on the inclusion criteria were reviewed. The data obtained was downloaded in the data collection sheet in which the presence or absence of the complications described in the study variables was identified, later measures of central tendency and dispersion were used, as well as percentages for data reporting.

Results: The results were issued in mean (standard deviation) and cumulative incidence. Preterm birth and gestational diabetes were the predominant complications with an incidence of 17 % each, followed by abortion with 13 %, gestational hypothyroidism with 10 % and postpartum hemorrhage with 8 %. The mean gestational age at birth was 38.1 ± 1.6 weeks and the mean birth weight was 3013 ± 416 gr. 58 % of the cases were resolved by cesarean section. The main indication for cesarean section was failed induction in 16 %, followed by elective cesarean section in 10% and previous cesarean section in 6 %. 50 % of live newborns presented respiratory distress syndrome.

Conclusions: Of all the variables studied preterm birth, gestational diabetes, gestational hypothyroidism, postpartum hemorrhage, the increase in the rate of cesarean sections and RDS reported higher percentages of presentation when compared with the percentage of incidence in general population reported by the literature. Preterm birth, gestational diabetes and abortion prevailed as the three most frequent obstetric complications. Respiratory distress syndrome was the most frequent perinatal complication.

Keywords: ovulation induction, obstetric complications, perinatal outcomes.

Antecedentes científicos

La infertilidad es una enfermedad que se define como la incapacidad de lograr un embarazo exitoso después de 12 meses o más de una relación sexual sin protección, apropiada y regular o de una inseminación terapéutica con donante. La evaluación y el tratamiento tempranos pueden estar justificados en función de la historia clínica y los hallazgos físicos y se indica después de los 6 meses para las mujeres mayores de 35 años¹. La infertilidad afecta del 15 - 20 % de las parejas en edad reproductiva. Implica una deficiencia que no compromete la integridad física del individuo ni amenaza su vida, sin embargo, dicha deficiencia puede tener un impacto negativo sobre el desarrollo del individuo, produciendo frustración y debilitando la personalidad, ya que la mayoría de las parejas consideran tener hijos como un objetivo de vida².

Comparado con otras especies, el ser humano es altamente ineficiente en términos de reproducción. La tasa de fertilidad por ciclo es de alrededor de 20 % y la de embarazos acumulados en las parejas con fertilidad probada es aproximadamente el 90 % después de doce meses y del 94 % luego de dos años³.

La anovulación es definida como la condición en la cual el desarrollo y la ruptura folicular están alterados y por lo tanto el ovocito no es liberado del folículo, esto se puede deber a una variedad de circunstancias (alteraciones del eje hipotálamo-ovario, alteraciones genéticas, falla en la reserva folicular, trastornos inmunológicos, entre otras). Los desórdenes de ovulación se identifican en hasta 25 % de las parejas con infertilidad⁴.

La inducción de la ovulación es un método que se emplea para favorecer la estimulación y maduración del folículo en pacientes que tienen problemas de estimulación ovárica. La frase "inducción de ovulación" comúnmente es utilizada para describir el uso de medicamentos para estimular la ovulación normal en mujeres con disfunción ovárica⁵. Los medicamentos utilizados para la inducción de

la ovulación también pueden promover el desarrollo folicular o mejorar la ovulación en pacientes con otras causas de infertilidad (factor masculino, relacionada con la edad e inexplicable) y pueden usarse para hiperestimular los ovarios para la recolección de óvulos en tecnologías de reproducción asistida o fertilización in vitro⁶. El citrato de clomifeno (CC) es el agente de inducción de ovulación más antiguo y más utilizado⁷. Es un derivado no esteroideo del trifeniletíl, estructuralmente similar al estrógeno, lo que le permite unirse de manera competitiva al receptor de estrógeno⁸. El CC se administra por vía oral a partir de 2 a 5 días después del inicio de una menstruación espontánea o inducida por progestina⁹.

La dosis para el tratamiento suele comenzar con 50 mg diarios de CC durante 5 días y, si se produce la ovulación, se espera de 5 a 10 días después de la última dosis de CC. Si la paciente permanece anovulatoria a 50 mg/día, la dosis de CC puede titularse en incrementos de 50 mg/día con cada ciclo hasta que se logre la ovulación con dosis efectivas estándar que oscilan entre 50 y 250 mg/día¹⁰. El 52 % de las mujeres ovulará en respuesta a 50 mg de CC y un 22 % adicional responderá a 100 mg. Entre las pacientes que responden al CC, la fecundidad del ciclo se acerca al 15 % y las tasas acumuladas de embarazo llegan al 75 % en 6 a 9 ciclos de tratamiento¹¹. En la actualidad, en promedio se habla de intentar un máximo de 6 ciclos, ya que después de este número de intentos ya no hay gran efectividad del tratamiento^{5, 11}.

Los inhibidores de la aromatasa que se utilizan para la inducción de la ovulación, anastrozol y letrozol, son derivados del triazol (antifúngicos) que funcionan como inhibidores competitivos no esteroideos de la aromatasa¹².

Aunque el CC se ha utilizado durante varias décadas, el letrozol puede ser el agente oral más eficaz para el tratamiento de la infertilidad anovulatoria e inexplicable, así como en mujeres en las cuales se encuentra contraindicado el uso de citrato de clomifeno¹³. El letrozol está claramente indicado en mujeres resistentes a CC o en aquellas que no pueden usar CC debido a efectos secundarios, como síntomas

vasomotores, cambios visuales o cefalea¹⁴. Los inhibidores de la aromatasas también deben usarse en mujeres que tienen un endometrio delgado (< 7 mm) cuando toman CC, ya que la proliferación del endometrio es estimulada por los estrógenos y el letrozol no tiene los mismos efectos antiestrógenicos que el CC¹⁵.

El letrozol se administra típicamente de 2.5 a 7.5 mg/día y la dosis se puede ajustar en incrementos de 2.5 mg/día. Se administra en un régimen muy similar al de CC (durante 5 días por vía oral, generalmente comenzando el día 3 del ciclo). Si el ciclo se corrobora ovulatorio pero el embarazo no ocurrió, la misma dosis debe repetirse. Si no ocurre ovulación, la dosis debe ser incrementada sucesivamente a 5 mg/día con una máxima de 7.5 mg/día¹⁶. En mujeres anovulatorias que no responden al tratamiento con CC, los inhibidores de la aromatasas han sido efectivos con tasas de ovulación del 60 % y tasas de embarazo de entre 12 % y 40 %¹⁷.

Un ensayo multicéntrico reciente, doble ciego, que comparó letrozol con CC encontró que el letrozol se asoció con tasas acumuladas de nacidos vivos significativamente más altas que CC, sin una mayor incidencia de anomalías congénitas, pérdida de embarazo o embarazo gemelar. Este ensayo histórico sugiere claramente que el letrozol es un mejor agente oral que el citrato de clomifeno para las mujeres con SOP¹⁸.

Aunque las tasas de fertilidad aumentan con la utilización de métodos de tratamiento de fertilidad, el efecto de los métodos es motivo de gran preocupación¹⁹. Datos recientes revelaron un resultado perinatal adverso de los embarazos después de inducción de la ovulación debido a la etiología de la infertilidad o la terapia farmacológica utilizada²⁰. Se encontró que el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, muerte intrauterina, hemorragia ante parto o posparto, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, entre otros, es mayor en los embarazos logrados a través de una inducción de ovulación en comparación con los embarazos espontáneos²¹.

La etiología y la incidencia del aborto espontáneo, gestación ectópica, malformaciones congénitas y muerte fetal después de la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno ha sido objeto de muchos artículos científicos, sin embargo, hasta la fecha no se ha establecido una relación clara de causa y efecto²². A pesar de que se ha publicado mucho sobre el clomifeno, la cuestión de la seguridad aún permanece²³. Los posibles mecanismos por los cuales el clomifeno puede causar toxicidad reproductiva y un resultado adverso del embarazo incluyen la acumulación progresiva de un isomero específico de zuclomifeno durante ciclos consecutivos de tratamiento de inducción de la ovulación, la ocupación prolongada del receptor nuclear en comparación con los estrógenos nativos y los efectos estrogénicos y antiestrogénicos específicos de los tejidos²⁴. Por estas razones, es biológicamente plausible que el clomifeno pueda influir en el desarrollo embriológico temprano y conducir a tasas más altas de aborto espontáneo, gestación ectópica, malformaciones congénitas y muerte fetal^{22,24}.

Es difícil establecer si los resultados del embarazo después del tratamiento con clomifeno difieren significativamente de los embarazos "normales". Sin embargo el embarazo múltiple es una excepción y se reconoce ampliamente que es más común después del tratamiento con clomifeno²⁴.

Un estudio confirmó que los embarazos con antecedente de inducción de ovulación se asociaron con morbilidades obstétricas y neonatales significativamente más altas²⁵. Además, los embarazos con éstas técnicas de reproducción tenían más probabilidades de complicarse con hemorragia antes del parto, preeclampsia y diabetes gestacional. También hubo una probabilidad significativamente mayor de requerir una cesárea mientras que se redujo el riesgo de líquido amniótico teñido con meconio durante el parto²⁶. Los recién nacidos por este método de reproducción tenían una mediana de peso al nacer más baja (2605 gr frente a 3060 gr) y una mediana de gestación más baja (37 SDG frente a 38 SDG) en comparación con embarazos espontáneos, además también tienen más probabilidades de tener un parto prematuro²⁷.

Los recién nacidos eran más propensos a estar asociados con morbilidades respiratorias: taquipnea transitoria del recién nacido, neumonía, enfermedad de membrana hialina y apnea del prematuro. Además la prevalencia de hipotensión, sepsis y necesidad de estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) se vieron afectados significativamente, por tanto, en múltiples estudios se concluye que debe practicarse una mayor vigilancia de las complicaciones obstétricas y neonatales en las concepciones obtenidas a través de la inducción de ovulación²⁷.

Planteamiento del problema

La disfunción ovulatoria es una alteración que puede llegar a presentarse en una cuarta parte del total de las pacientes con infertilidad. Los tratamientos de baja complejidad han representado una solución a esta problemática, tal como lo es la inducción de ovulación. Sin embargo el uso de tratamientos farmacológicos para asegurar o inducir la ovulación se han relacionado a través de los años con un aumento en la incidencia de múltiples complicaciones durante la gestación, por ejemplo embarazo múltiple, malformaciones congénitas y enfermedades hipertensivas, entre otras. Por ello en este estudio se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son las complicaciones obstétricas y perinatales de los embarazos obtenidos a través de inducción de ovulación con citrato de clomifeno o letrozol en el servicio de Biología de la Reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, “Luis Castelazo Ayala” en el periodo de enero 2017 a enero 2021?

Justificación

La importancia de este estudio recae en la creciente cantidad de parejas con el diagnóstico de infertilidad alrededor del mundo. Hasta el 25 % de las pacientes con infertilidad presentan desórdenes en términos de disfunción ovulatoria, una vez descartadas las condiciones ambientales y las modificaciones en el estilo de vida, el factor masculino, el factor anatómico, comorbilidades, alteraciones y/o entidades en ejes hormonales, presencia o coexistencia de infecciones entre los factores más importantes, el manejo de la pareja infértil se enfoca en tratamientos y protocolos definidos como de baja o alta complejidad que tienen el objetivo común de lograr un embarazo. Dentro de los tratamientos de baja complejidad en pacientes con anovulación, destaca el uso de citrato de clomifeno o letrozol como manejo de primera línea, que tienen como fin estimular al ovario para asegurar la ovulación o inducirla si no se produce naturalmente.

El citrato de clomifeno y el letrozol han sido utilizados por años como los fármacos por excelencia para la inducción de la ovulación, sin embargo a pesar de la existencia de múltiples estudios que abordan este tema, aún existe preocupación e incertidumbre por los efectos que estos fármacos puedan tener sobre la gestación, por lo cual la intención de este estudio es identificar cuáles son las principales complicaciones obstétricas que se presentan en las gestaciones logradas a través de la inducción de ovulación en esta unidad hospitalaria con la finalidad de ofrecer un control prenatal con un enfoque de riesgo adecuado para dichas pacientes.

La identificación de las principales complicaciones presentadas en este grupo de pacientes permitirá dirigir el control prenatal hacia la identificación temprana de las probables patologías que pudiesen presentarse durante el embarazo lo que propiciará a su vez disminuir la incidencia de morbilidad materna y fetal reportada en esta unidad hospitalaria.

La intención de esta investigación es permitir la creación de estrategias así como algoritmos diagnósticos y de seguimiento en este grupo de pacientes para ofrecerles una atención obstétrica oportuna y de calidad.

Objetivo

Identificar cuales son las complicaciones obstétricas y perinatales de los embarazos obtenidos a través de inducción de ovulación con citrato de clomifeno o letrozol en el servicio de Biología de la Reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala" en el periodo de enero 2017 a enero 2021

Hipótesis

No se requirió por el diseño del estudio.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio epidemiológico con diseño observacional, transversal, retrospectivo, abierto y controlado.

Universo de trabajo

Se estudiaron los resultados obstétricos y perinatales de las mujeres que lograron el embarazo a través de inducción de la ovulación con letrozol o citrato de clomifeno en un periodo comprendido del 1º de enero del 2017 al 31º de enero del 2021 y que contaban con expediente clínico completo en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México.

Selección y asignación de participantes o unidades de observación

Las unidades de observación fueron los expedientes clínicos de las pacientes sometidas a un tratamiento farmacológico para inducción de ovulación con letrozol o citrato de clomifeno y que presentaron una prueba de embarazo positiva posterior a la inducción de ovulación.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- a) Mujeres que cursaron con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria sólo por anovulación
- b) Mujeres que fueron sometidas a ciclos inducción de la ovulación con citrato de clomifeno o letrozol
- c) Mujeres que presentaron una prueba de embarazo positiva posterior a la inducción de ovulación con ciclos de citrato clomifeno o letrozol

Criterios de Exclusión

- a) Pacientes que a pesar de inducción de ovulación con ciclos de citrato clomifeno o letrozol no lograron un embarazo
- b) Pacientes en los que posterior a la inducción de ovulación se realizó algún tratamiento de fertilidad de alta complejidad para lograr el embarazo

Criterios de Eliminación

- a) Pacientes que no contaron con expediente clínico completo

Variables del estudio

Variable independiente: Inducción de ovulación

Variable dependiente: Embarazo

Variable independiente

Variable	Definición	Definición operacional	Escala de medición	Indicador	Fuente de información
Inducción de ovulación	Consiste en un tratamiento médico cuyo objetivo es conseguir una óptima maduración de uno o varios óvulos	Pacientes con infertilidad que fueron sometidas a tratamiento con clomifeno o letrozol para lograr la maduración de uno o más óvulos	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico

Variable dependiente

Variable	Definición	Definición operacional	Escala de medición	Indicador	Fuente de información
Embarazo	Periodo que transcurre desde la implantación en el útero del óvulo fecundado al momento del parto	Pacientes con prueba inmunológica de embarazo positiva posterior a tratamiento con inductores de ovulación	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico

Otras variables

Variable	Definición	Definición operacional	Escala de medición	Indicador	Fuente de información
Infertilidad	Incapacidad de lograr el embarazo después de tener relaciones sexuales regularmente, sin el uso de métodos anticonceptivos durante doce meses	Incapacidad de lograr el embarazo después de tener relaciones sexuales regularmente, sin el uso de métodos anticonceptivos durante doce meses	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico

Infertilidad primaria	Incapacidad de lograr el embarazo después de tener relaciones sexuales regularmente, sin el uso de métodos anticonceptivos durante doce meses, con el antecedente de nunca haber llevado a término un embarazo	Paciente que no ha logrado embarazo en doce meses después de tener relaciones sexuales regularmente, sin el uso de métodos anticonceptivos, con el antecedente de nunca haber llevado a término un embarazo	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Infertilidad secundaria	Incapacidad de lograr el embarazo después de tener relaciones sexuales regularmente, sin el uso de métodos anticonceptivos durante doce meses, con el antecedente de haber llevado a término un embarazo	Paciente que no ha logrado embarazo en doce meses después de tener relaciones sexuales regularmente, sin el uso de métodos anticonceptivos, con el antecedente de haber llevado a término un embarazo	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Tratamiento con con citrato de clomifeno	Inicio de tratamiento con citrato de clomifeno como inductor de ovulación en la paciente previamente estudiada y con factores hormonales, metabólicos, uterinos y tuboperitoneales previamente corregidos	Paciente que recibió citrato de clomifeno como inductor de ovulación para lograr la gestación	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico

Ciclos con citrato de clomifeno	Número de ciclos con citrato de clomifeno como inductor de ovulación requeridos en la paciente previamente estudiada y con factores hormonales, metabólicos, uterinos y tuboperitoneales previamente corregidos para el desarrollo de una gestación	Número de ciclos con citrato de clomifeno requeridos para lograr la gestación	Cuantitativa Discreta	1, 2, 3, 4, 5 o 6.	Expediente clínico
Dosis con citrato de clomifeno	Dosis requerida de citrato de clomifeno como inductor de ovulación en cada ciclo para lograr el desarrollo de una gestación en la paciente previamente estudiada y con factores hormonales, metabólicos, uterinos y tuboperitoneales previamente corregidos	Dosis de citrato de clomifeno administrada con la cual se logró la gestación	Cuantitativa Discreta	50 mg 100 mg 150 mg 200 mg 250 mg	Expediente clínico
Tratamiento con letrozol	Inicio de tratamiento con letrozol como inductor de ovulación en la paciente previamente estudiada y con factores hormonales, metabólicos, uterinos y tuboperitoneales previamente corregidos	Paciente que recibió letrozol como inductor de ovulación para lograr la gestación	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico

Ciclos con letrozol	Número de ciclos de letrozol como inductor de ovulación en la paciente previamente estudiada y con factores hormonales, metabólicos, uterinos y tuboperitoneales previamente corregidos para el desarrollo de una gestación	Número de ciclos con letrozol requeridos para lograr la gestación	Cuantitativa Discreta	1, 2, 3, 4, 5 o 6	Expediente clínico
Dosis con letrozol	Dosis requerida de letrozol como inductor de ovulación en cada ciclo para la lograr el desarrollo de una gestación en la paciente previamente estudiada y con factores hormonales, metabólicos, uterinos y tuboperitoneales previamente corregidos	Dosis de letrozol administrada con la cual se logró la gestación	Cuantitativa Discreta	2.5 mg 5 mg 7.5 mg	Expediente clínico
Aborto espontáneo	Terminación espontánea de la gestación antes de la vigésima semana, contando desde el primer día de la última menstruación normal o expulsión del producto de la gestación con peso menor de 500 gr	Expulsión de los productos de la concepción antes de las 20 SDG o con peso menor de 500 gr	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico

Embarazo ectópico	Implantación del blastocisto fuera del endometrio de la cavidad uterina	Óvulo fertilizado que se implanta fuera del útero	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Malformación congénita	Defectos o anomalías estructurales que se encuentran en el cuerpo del feto, que se desarrollan durante el embarazo y se detectan durante el mismo embarazo, el parto o en un momento posterior de la vida	Anomalías estructurales que se encuentran en el cuerpo del feto	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Muerte fetal	Muerte previa a la expulsión o extracción completa del producto de la concepción, según la edad gestacional debe ser a partir de las 22 semanas o un peso al momento del nacimiento mayor de 500gr	Muerte o pérdida de un feto antes o durante el parto	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Hipertensión gestacional	Es la presión arterial alta que se desarrolla mientras se está embarazada. Comienza después de las 20 semanas de embarazo. Por lo general, no tiene otros síntomas	Hipertensión (\geq 140/90 mm Hg) que se presenta después de las 20 SDG, proteinuria negativa. Sin datos de daño a órgano blanco	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico

Preeclampsia	Complicación del embarazo caracterizada por presión arterial alta y signos de daños en otro sistema de órganos, más frecuentemente en el hígado y los riñones.	Hipertensión (\geq 140/90 mm Hg) que se presenta después de las 20 SDG, proteinuria $>$ 300 gr / 24 hrs u otros datos de daño a órgano blanco	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Hemorragia anteparto o postparto	Es la pérdida de sangre de \geq 500 ml o acompañada de síntomas o signos de hipovolemia antes del nacimiento o en las 24 horas posteriores al nacimiento	Pérdida sanguínea \geq 500 ml antes o después del parto	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Parto pretérmino	Trabajo de parto (contracciones que producen cambios en el cuello uterino) que comienza antes de las 37 semanas de gestación	Parto que se produce desde las 22 semanas de gestación y hasta las 36.6 semanas	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Amenaza de parto pretérmino	Presencia de contracciones uterinas y cambios cervicales documentados con membranas amnióticas íntegras entre las 20.1 a las 36.6 semanas de gestación	Presencia de contracciones uterinas ($>$ 4 en 20 minutos o $>$ 8 en una hora) y/o cambios cervicales (3 cm de dilatación, 80 % de borramiento)	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Restricción del crecimiento intrauterino	Condición por la cual un feto no expresa su potencialidad genética de crecimiento	Todos aquellos fetos cuyo percentil de crecimiento sea $<$ 10	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico

Diabetes gestacional	Tipo de diabetes que aparece por primera vez durante el embarazo en mujeres gestantes que nunca antes padecieron esta enfermedad	Pacientes que posterior a una curva de 75 gr de glucosa presenten glucemia en ayuno ≥ 92 mg/dl, 1 hr ≥ 180 mg/dl y 2 hrs ≥ 153 mg/dl, después de las 13 semanas de gestación	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Embarazo múltiple	Gestación en la que se desarrolla más de un feto, como resultado de la fecundación de dos o más óvulos o cuando un óvulo se divide	Desarrollo simultáneo en el útero de dos o más fetos	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Hipotiroidismo	Hipoactividad de la glándula tiroidea que implica la producción inadecuada de hormonas tiroideas y una ralentización de las funciones vitales del organismo.	Nivel de TSH > 2.5 mUI/L en primer trimestre y > 3.0 mUI/L en el segundo y tercer trimestre	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Vía de nacimiento	Salida del feto viable a través del canal del parto. Si el parto no ocurre por vía natural, el nacimiento puede tener lugar a través de las paredes uterinas y de la pared abdominal de la madre (cesárea)	Vía por la cual se interrumpió la gestación, independientemente del motivo	Cualitativa nominal	Parto o Cesárea	Expediente clínico

Peso bajo al nacer	Todo neonato cuyo peso al nacer es inferior a 2 500 gramos independiente de la edad de gestación	Neonato cuyo peso al nacer es inferior a 2 500 gramos	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico
Edad gestacional al momento del nacimiento	Edad de un embrión, un feto o un recién nacido según el primer día de la última menstruación al momento del nacimiento.	Semanas de gestación del feto al momento de la interrupción del embarazo	Cuantitativa discreta	Semanas de gestación	Expediente clínico
Síndrome de dificultad respiratoria	Trastorno respiratorio en los recién nacidos ocasionado por la falta de madurez de los pulmones	Recién nacido que haya sido enviado a cunero A por dificultad respiratoria	Cualitativa nominal	Presente o ausente	Expediente clínico

Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Se estudiaron a todas las pacientes con infertilidad primaria o secundaria que lograron desarrollar una gestación posterior a la inducción de ovulación con ciclos de citrato de clomifeno o letrozol para evaluar los resultados perinatales del evento obstétrico. Para este efecto se revisaron los expedientes clínicos en formato físico y electrónico de las pacientes seleccionadas con base en los criterios de inclusión.

Los datos obtenidos se descargaron en la hoja de recolección de datos (Anexo 1) en la cual se identificó la presencia o ausencia de las complicaciones descritas en las variables del estudio, posteriormente se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión así como porcentajes para el reporte de los datos.

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión así como porcentajes para el reporte de los datos.

Consideraciones éticas del estudio

- 1) El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
- 2) De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto se consideró como investigación sin riesgo ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
- 3) Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar
 - b. Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación y el Comité de Ética en Investigación de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.
 - c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requiere carta de consentimiento informado.
 - d. Este protocolo se realizó por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas.
- 4) Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

Ámbito geográfico

México, Ciudad de México. Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala". Servicio de Biología de la Reproducción.

Recursos

RECURSOS HUMANOS

Se requirió la colaboración de la Médico Residente de Cuarto Año Minerva Geovanna Guerrero Martínez y de la Médico Adscrito al Servicio de Ginecología, Dra. Diana Sulvaran Victoria para la revisión de expedientes clínicos y el análisis de los datos obtenidos.

RECURSOS MATERIALES

Se revisaron los expedientes clínicos y electrónicos de las pacientes con infertilidad primaria o secundaria que lograron desarrollar una gestación posterior a la inducción de ovulación con ciclos de citrato de clomifeno o letrozol.

También se requirió de un equipo digital que permitió el concentrado y análisis de la información.

Computadora de escritorio o portátil que cuente con programas de Windows y Microsoft Office.

Impresora

Hojas blancas, plumas y calculadora

Red de internet

RECURSOS FINANCIEROS

Los gastos del presente protocolo de investigación los absorbieron los investigadores en su totalidad. Los investigadores no tienen conflicto de intereses.

Resultados

En el periodo de enero 2017 a enero 2021, 389 pacientes recibieron tratamiento con inducción de ovulación en el servicio de Biología de la Reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No. 4, "Luis Castelazo Ayala". De este grupo 126 pacientes lograron un embarazo tras la estimulación ovárica con citrato de clomifeno o letrozol, correspondiendo al 32.4 % de los casos. Del total de pacientes embarazadas, 83 cumplieron los criterios de inclusión para ser analizados en este estudio.

ANTECEDENTES MATERNOS

De las 83 pacientes evaluadas la media de edad fue de 32.3 ± 4.6 años. El 77 % de las pacientes (64 casos) presentaban comorbilidades previo al tratamiento de inducción y 23 % (19 casos) permanecieron como sanas posterior al protocolo de abordaje para infertilidad.

La comorbilidad más frecuente fue sobrepeso en 51 % (42 casos), seguida de hipotiroidismo en 40 % (33 casos), obesidad grado I 19 % (16 casos) e intolerancia a los carbohidratos en el 14 % (12 casos). El asma, la resistencia a la insulina y la hipertensión gestacional se presentaron en 2 % (2 casos) cada una y en un 1 % con un caso cada una se reportó endometriosis, hiperprolactinemia, insuficiencia venosa periférica, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico (SOP) y obesidad grado 3, los porcentajes de incidencia se representan en la Tabla 1. 20 pacientes (24 %) presentaron IMC dentro de parámetros normales (Figura 1). El IMC promedio fue de 27.6 ± 4 .

En el análisis por tipo de infertilidad, 30 % (25 casos) correspondieron a infertilidad primaria, mientras que 70 % (58 casos) fueron por infertilidad secundaria.

De las 83 pacientes, el 76 % (63 casos) recibieron inducción con citrato de clomifeno y 24 % (20 casos) con letrozol. Del total de pacientes evaluadas, 48 % (40 casos) requirieron un único ciclo de inducción de ovulación para lograr el embarazo, 19 % (16 pacientes) requirieron dos ciclos de inducción y 33 % (27 casos) requirieron tres ciclos de inducción.

El 84 % (70 casos) lograron un embarazo a término con un recién nacido vivo, mientras que el 16 % (13 casos) restante se reportaron como abortos o embarazos ectópicos, estos hallazgos se describen más adelante. En ningún caso se reportó embarazo molar como resultado obstétrico.

CITRATO DE CLOMIFENO (CC): En el grupo de pacientes que recibió tratamiento con CC la media de edad fue de 32 ± 4.8 años. De éstas, 32 % (20 casos) correspondieron a infertilidad primaria y 68 % (43 casos) a infertilidad secundaria. 49 % (31 pacientes) requirieron solo un ciclo de inducción para lograr el embarazo, 21 % (13 pacientes) recibieron dos ciclos de inducción y 30 % (19 pacientes) requirieron tres ciclos de inducción para lograr el embarazo. La media fue de 2 ciclos requeridos para lograr el embarazo y la moda de dosis utilizada fue de 100 mg.

De estas pacientes el IMC promedio fue 27.6 ± 4.1 , en las cuales 54 % (34 pacientes) presentaron sobrepeso, 17 % (11 pacientes) con obesidad grado I, 5 % (3 pacientes) con obesidad grado II y 2 % (1 paciente) con obesidad grado III. El 22 % (14 pacientes) presentaron IMC dentro de parámetros normales.

En cuanto a comorbilidades previas, 21 % (13 pacientes) se reportaron sin patologías asociadas mientras que 79 % (50 pacientes) si presentaron alguna comorbilidad. El hipotiroidismo fue la comorbilidad predominante con un 44 % (28 casos), seguida por intolerancia a los carbohidratos en 17 % (11 pacientes) y en tercer lugar diabetes mellitus tipo 2 en 8 % (5 casos). En este grupo se presentaron las únicas pacientes con endometriosis, hiperprolactinemia y síndrome metabólico, el porcentaje de presentación del resto de las comorbilidades se expone en la Tabla 2.

De las 63 pacientes que recibieron inducción con CC, el 83 % (52 pacientes) lograron un embarazo a término

LETROZOL: En el grupo de pacientes que recibió tratamiento con letrozol la media de edad fue de 32 ± 4.0 años, de éstas 25 % (5 casos) correspondieron a infertilidad primaria y 9 % (15 casos) a infertilidad secundaria.

45 % (9 pacientes) requirieron solo un ciclo de inducción para lograr el embarazo, 15 % (3 pacientes) recibieron dos ciclos de inducción y 40 % (8 pacientes) requirieron tres ciclos de inducción para lograr el embarazo. La media fue de 2 ciclos requeridos para lograr el embarazo. La moda de dosis utilizada fue de 5 mg. De estas pacientes el IMC promedio fue 27.5 ± 3.8 , en las cuales 40 % (8 pacientes) presentaron sobrepeso, 25 % (5 pacientes) con obesidad grado I, 5 % (1 paciente) con obesidad grado II y ninguna paciente presentó obesidad grado III. 30 % (6 pacientes) presentaron IMC dentro de parámetros normales.

En cuanto a comorbilidades previas, 30 % (6 pacientes) se reportaron sin patologías asociadas mientras que 70 % (14 pacientes) si presentaron alguna comorbilidad. El hipotiroidismo fue la comorbilidad predominante 25 % (5 casos), seguida por diabetes mellitus tipo 2 en 15 % (3 pacientes). En este grupo se presentaron las únicas pacientes con SOP e insuficiencia venosa periférica, el porcentaje de presentación del resto de las comorbilidades se expone en la Tabla 2.

De las 20 pacientes que recibieron inducción con letrozol, el 90 % de los casos (18 pacientes) lograron un embarazo a término.

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS

El parto pretérmino y la diabetes gestacional fueron ambas las complicaciones predominantes con 14 casos (17 %) cada una, seguidas por el aborto con un total de 11 casos (13 %). En tercer lugar, el hipotiroidismo diagnosticado durante la gestación en 8 casos (10 %), la hemorragia postparto se presentó en 7 casos (8 %), restricción del crecimiento intrauterino en 5 casos (6 %), amenaza de parto pretérmino en 4 casos (5 %), hipertensión gestacional en 3 casos (4 %), preeclampsia con criterios de severidad en 3 casos (4 %), embarazo ectópico en 2 casos (2 %) y hemorragia anteparto en 1 caso (1 %). En ninguna de las gestaciones se registró un embarazo múltiple, enfermedad molar, malformaciones congénitas ni muertes fetales (Tabla 3).

De los 8 casos de hipotiroidismo gestacional el 63 % (5 casos) fue hipotiroidismo subclínico y 37 % (3 casos) correspondió a un hipotiroidismo clínico.

Se observaron algunas diferencias al analizar las complicaciones obstétricas más frecuentes con base en el grupo de fármaco utilizado. Para el grupo de pacientes que recibió inducción de ovulación con citrato de clomifeno, el parto pretérmino fue la patología más predominante con 19 % (12 casos). En segundo lugar, se presentó diabetes gestacional en 17 % (11 casos) y en tercer lugar el aborto con 14 % (9 casos), los porcentajes de presentación del resto de las patologías se demuestran en la Tabla 4.

Mientras que para el grupo de pacientes que fueron tratadas con letrozol, la comorbilidad más frecuente fue diabetes gestacional presentándose en 15 % (tres casos) y en segundo lugar se presentaron con el mismo porcentaje tanto el parto pretérmino como el aborto y la hipertensión gestacional en un 10 % (dos casos) cada una. En el grupo de letrozol no se registro ningún caso de preeclampsia, embarazo ectópico ni hemorragia postparto, los porcentajes de presentación del resto de las complicaciones se demuestran en la Tabla 5.

DATOS SOBRE LA INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO

Se incluyeron 83 casos en el análisis, de los cuáles 70 embarazos (84 %) llegaron a término con el nacimiento de un recién nacido vivo. 44 % (31 casos) tuvieron resolución vía vaginal y 58 % (39 casos) la resolución fue vía abdominal (Tabla 6). La principal indicación de cesárea fue inductoconducción fallida 16 % (11 casos), seguida de cesárea electiva en 10 % (7 casos) y en tercer lugar el antecedente de cesárea previa en 6 % (4 casos). Un bishop desfavorable para inductoconducción en 4 % (3 casos), preeclampsia con criterios de severidad en 4 % (3 casos) y riesgo de pérdida del bienestar fetal en 4 % (3 casos). El antecedente de miomectomía en 3 % (2 casos) y taquicardia fetal en 3 % (2 casos). El porcentaje de presentación del resto de las indicaciones se describe en la Figura 2.

La media de edad gestacional al momento del nacimiento fue de 38.1 ± 1.6 SDG. En los casos de resolución vía vaginal la media de edad gestacional al momento del nacimiento fue de 37.3 ± 2.0 SDG. Para los embarazos que se resolvieron por cesárea la media de edad gestacional al momento del nacimiento fue de 38.3 ± 1.3 SDG (Tabla 6).

DATOS SOBRE LOS RECIÉN NACIDOS

La media de peso al nacimiento fue de 3013 ± 416 gr. En los embarazos resueltos por vía vaginal la media de peso al nacimiento fue de 2840 ± 443 gr y para cesárea fue de 3158 ± 219 gr.

Solo 11 % (8 casos) de los 70 recién nacidos presentaron peso bajo para edad gestacional (PBEG) y todos se reportaron dentro del grupo de pacientes que recibió citrato de clomifeno. Solo uno de los embarazos resueltos por vía abdominal se obtuvo un recién nacido que presentó peso bajo al nacimiento, los siete recién nacidos restantes con bajo peso al nacimiento fueron obtenidos vía vaginal, incluido el caso del recién nacido de 1308 gr a las 31 SDG.

El 50 % de los recién nacidos vivos presentó síndrome de dificultad respiratoria, la mayor incidencia de esta complicación se presentó en los recién nacidos obtenidos a través de cesárea con un 66 % (23 casos), el 34 % (12 casos) restante de los recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria fueron obtenidos vía vaginal (Tabla 6).

Por tipo de fármaco utilizado para la inducción, considerando las 70 pacientes que lograron embarazo a término, el síndrome de dificultad respiratoria se presentó en el 56 % de las pacientes (29 casos) que recibieron inducción con citrato de clomifeno. Y en el 33 % (6 casos) de las pacientes cuya inducción fue con letrozol.

Discusión

En este estudio la infertilidad secundaria fue el tipo más frecuente de infertilidad con un 70 % de incidencia y las pacientes presentaron una media de edad de 32 años, lo que corresponde con lo publicado en la literatura donde se reporta que las mujeres de 22 - 28 años tienen dos veces más posibilidad de presentar una infertilidad primaria, mientras que las mujeres > 35 años tienen casi cinco veces más probabilidad de presentar una infertilidad secundaria²⁸.

Todas las pacientes lograron el embarazo con tres o menos ciclos de inducción, siguiendo las recomendaciones en este rubro dispuestas en las diferentes guías de práctica clínica, ya que mayores número de ciclos de inducción de ovulación no se han relacionado con mejores tasas de embarazo. La tasa de embarazo reportada en la literatura para el citrato de clomifeno es de 15 %²⁹, sin embargo, en este estudio se reportó una tasa de embarazo de 32.3 % y además el 84 % lograron un embarazo a término con recién nacido vivo. Este resultado podría estar relacionado con el adecuado tratamiento de las patologías subyacentes, el 77 % de las pacientes presentó alguna comorbilidad, de las cuales las más predominantes fueron las patologías endocrinológicas; en primer lugar, el sobrepeso (51 %), hipotiroidismo (40 %), obesidad grado I (19 %), intolerancia a los carbohidratos (12 %), diabetes mellitus tipo 1 (8 %) y obesidad grado II (4 %). El diagnóstico oportuno de estas patologías, así como un control y seguimiento adecuados, son puntos clave previo y durante la gestación. En el servicio de Biología de la Reproducción se hace hincapié en la importancia del control de las comorbilidades maternas, realizando un protocolo completo en lo que se refiere al abordaje de la infertilidad previo al inicio del tratamiento de inducción de ovulación con citrato de clomifeno o letrozol. El hecho de insistir en una supervisión incisiva y en un control estrecho de estos factores podría asociarse con la baja incidencia de complicaciones reportada durante la realización de este estudio

De acuerdo con lo publicado en la literatura la incidencia de aborto en embarazos espontáneos en la población general se ha definido entre el 10 - 18 %³⁰, en este

estudio se reportó una incidencia de 13 % por lo que no se evidenció un aumento de aborto en los embarazos obtenidos a través de inducción de ovulación. De igual manera los Protocolos SEGO reportan una incidencia de 1 - 2 % de embarazos ectópicos en la población general³¹, en este estudio la incidencia fue de 2 % por lo que tampoco se evidenció un aumento en este parámetro.

En la literatura se reporta a nivel mundial una incidencia de hemorragia posparto en el 2 - 4 % de los partos y el 6 - 7 % de las cesáreas³², en este estudio se reportó una incidencia de 8 %, la cual se encuentra por encima de lo esperado al ser comparado con la población general, lo que podría sugerir que los embarazos logrados a través de inducción de ovulación tienen mayor riesgo de presentar esta complicación. De manera histórica, en la literatura se reporta un aumento en el riesgo de hemorragia anteparto, sin embargo en este estudio solo una paciente presentó esta complicación, la hemorragia estuvo directamente relacionada con el diagnóstico de placenta previa, siendo esta la única paciente que presentó alteraciones en la inserción placentaria por lo que probablemente no haya relación alguna de la hemorragia anteparto con el antecedente de inducción de ovulación. Así mismo tampoco se reportaron embarazos molares, embarazos múltiples, malformaciones congénitas ni muertes fetales en ninguno de los casos.

En la bibliografía se estima en un 10 % la incidencia global de RCIU³³, en este estudio se reportó una incidencia de 6 %, por lo que no se evidenció un aumento en la presentación de esta complicación en los embarazos obtenidos a través de inducción de ovulación en comparación con la población general

Se describe en la literatura que en embarazos espontáneos la incidencia de preeclampsia oscila entre 2 - 10 %³⁴ y la incidencia de hipertensión gestacional es del 6 % - 17 % en mujeres nulíparas sanas y entre el 2 % - 4 % en mujeres multíparas³⁵. En este estudio la incidencia de ambas patologías fue de 4 % cada una, es decir no se evidenció un aumento en la incidencia al tratarse de embarazos logrados a través de inducción de ovulación. Se afirma en la literatura que la

diabetes gestacional afecta aproximadamente al 14 % de todos los embarazos³⁶, en este estudio se reportó diabetes gestacional en el 20 % de las pacientes, lo cual se encuentra por arriba de lo esperado al compararse con la población mundial y mexicana, esto podría sugerir que los embarazos obtenidos a través de inducción de ovulación suponen un mayor riesgo para el desarrollo de esta patología en comparación con los embarazos en la población general.

De acuerdo con la literatura la incidencia del parto pretérmino es del 7 - 10 %³⁷. En este estudio se reportó una incidencia de 17 %, lo que evidencia un aumento considerable en la presentación de esta patología en los embarazos obtenidos a través de inducción de ovulación en comparación con la población general, esta diferencia fue más significativa en las pacientes que recibieron tratamiento con citrato de clomifeno, donde el porcentaje de presentación se elevó hasta un 19 %. Cabe destacar que la edad gestacional media al momento del parto fue de 35.0 SDG, es decir en embarazos pretérmino tardíos lo que supondría un menor riesgo de morbilidad neonatal que si se tratase de pretérminos moderados o extremos. Este factor es importante si se toma en cuenta que el parto prematuro supone un 65 % de las muertes perinatales y es la principal causa de morbilidad neonatal.

En la literatura se afirma que el hipotiroidismo puede diagnosticarse entre un 0.3 - 2.5 % de todos los embarazos en la población general³⁸. Como se mencionó previamente, al 60 % de las pacientes evaluadas se les descartó hipotiroidismo durante el protocolo de abordaje para infertilidad, sin embargo al realizar este estudio la incidencia de hipotiroidismo diagnosticado en el embarazo fue de 8 %, significativamente mayor a la reportada en la literatura, lo que podría sugerir que los embarazos logrados a través de inducción de ovulación presentan un mayor riesgo de esta complicación obstétrica en comparación con la población general. Con base en estos hallazgos se recalca la importancia de mantener la monitorización de los niveles de TSH y T4L una vez que se ha logrado la gestación.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, los profesionales de la salud de todo el mundo han considerado que la tasa ideal de cesárea debe oscilar entre el 10 % - 15 %³⁹. En este estudio, el 56 % de los embarazos a término tuvo una resolución vía abdominal, lo que es compatible con lo reportado en la literatura donde la inducción de ovulación se relaciona con un aumento en la realización de cesáreas⁴⁰. En cuanto al motivo de indicación de cesárea, se afirma en la bibliografía que las mujeres con cesárea previa y las nulíparas con trabajo de parto espontáneo o inducido son las que presentan una mayor probabilidad de ser sometidas a operación cesárea⁴¹, esto corresponde con los hallazgos de este estudio donde las tres causas más frecuentes de indicación de cesárea fueron inductoconducción fallida del trabajo de parto (16 %), cesárea electiva (10 %) y el antecedente de cesárea previa (6 %).

Teniendo en cuenta que el 11 % de los recién nacidos tuvieron bajo peso al nacimiento, esa frecuencia es inferior a la reportada en la literatura, donde se refiere que este problema acontece entre el 10 - 17 % de los recién nacidos y que en algunos países pobres de Latinoamérica esta cifra puede llegar a un 34 - 40 %⁴².

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una enfermedad común multifactorial y según la literatura su incidencia varía del 15 % - 50 % en el recién nacido, en este estudio el 50 % de los recién nacidos presentaron SDR como complicación⁴³. También, en la literatura se afirma que los recién nacidos de término obtenidos por cesárea programada tienen mayor riesgo de SDR que los nacidos por parto normal⁴⁴, hecho que se corroboró en esta población de estudio donde el 66 % de los casos de SDR se presentaron en recién nacidos obtenidos por vía abdominal.

Conclusiones

- De todas las variables estudiadas el parto pretérmino, la diabetes gestacional, el hipotiroidismo, la hemorragia postparto, el aumento en el índice de cesáreas y el SDR reportaron porcentajes de presentación más elevados al ser comparados con el porcentaje de incidencia de la población general reportada en la literatura.
- El parto pretérmino, la diabetes gestacional y el aborto prevalecieron como las tres complicaciones obstétricas más frecuentes.
- El síndrome de dificultad respiratoria fue la complicación perinatal más frecuente.
- Con base en los hallazgos reportados en este estudio, se considera importante realizar un control prenatal con enfoque de riesgo que permita identificar oportunamente estas complicaciones y de ser posible prevenir el desarrollo de estos desenlaces obstétricos y perinatales.

Referencias

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2020;113(3):533-535.
2. Brugo-Olmedo S, Chillik, C. Definición y causas de la infertilidad. *Rev Col Obstet Ginecol*. 2003;54(4):227-248.
3. Urdaneta J, Cantillo E. Infertilidad tubárica e infección genital por *Chlamydia trachomatis-Ureaplasma urealyticum*. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2013;78(1):32-43.
4. Clavijo K, Cárdenas F, Salazar z, Hernán L. Fertilización in vitro: factores maternos y paternos, en mujeres atendidas en la clínica Biogepa, Cuenca-Ecuador, periodo 2015-2018. *RECIAMUC*. 2020;4(1): 355-374.
5. Von Hofe J, Bates GW. Ovulation induction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):27-37
6. Escudero, L. Estimulación ovárica en reproducción asistida. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2012;58:191-199.
7. Nasser S, Ledger WL. Clomiphene citrate in the twenty-first century. *Hum Fertil (Camb)*. 2001;4(3):145-151.
8. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000056. DOI: 10.1002/14651858.CD000056
9. Leanza V, Coco L, Grasso F, Leanza G, Zarbo G, Palumbo M. Ovulation induction with clomiphene citrate for infertile couple. *Minerva Ginecol*. 2014;66(3):309-312.
10. Allahbadia GN. Oral Drugs for Unexplained Infertility. *J Obstet Gynaecol India*. 2016;66(1):1-5.
11. Jacquesson L, Belaisch-Allart J, Ayel J. L'induction de l'ovulation [Induction of ovulation]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2010;39(8 Suppl 2):67-74.
12. Quaas AM, Legro RS. Pharmacology of medications used for ovarian stimulation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(1):21-33.

13. Al-Shalati J, Tulandi T. The use of aromatase inhibitors in infertility and gynecology. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2011;6(4):415-421.
14. Shi S, Hong T, Jiang F, Zhuang Y, Chen L, Huang X. Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study. *Medicine.* 2020;99(4):e18383. DOI: 10.1097/MD.00000000000018383.
15. Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;152(3):345-350.
16. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(2):119-129.
17. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD010287. DOI: 10.1002/14651858.CD010287.pub3.
18. Thomas S, Woo I, Ho J, Jones T, Paulson R, Chung K, et al. Ovulation rates in a stair-step protocol with Letrozole vs clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome. *Contra Reprod Med.* 2019;4:20. DOI: 10.1186/s40834-019-0102-4.
19. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(3):270-281.
20. Yılmaz NK, Sargın A, Erkiñç S, Özer İ, Engin-Üstün Y. Does ovulation induction and intrauterine insemination affect perinatal outcomes in singletons? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(1):14-17.
21. Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(1):64-83.
22. Jain JK, Kuo J. Pregnancy outcomes with increased clomiphene citrate dose. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19(3):141-145.

23. Yilmaz S, Unal F, Yilmaz E, Yüzbaşıoğlu D, Erkal İlhan S. Evaluation of the genotoxicity of clomiphene citrate. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2014;1(759):21-27.
24. Venn A, Lumley J. Clomiphene citrate and pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994;34(1):56-66.
25. Poon WB, Lian WB. Perinatal outcomes of intrauterine insemination/clomiphene pregnancies represent an intermediate risk group compared with in vitro fertilisation/intracytoplasmic sperm injection and naturally conceived pregnancies. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(9):733-740.
26. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol*. 2006;28(3):220-233.
27. Silberstein T, Levy A, Harlev A, Saphier O, Sheiner E. Perinatal outcome of pregnancies following in vitro fertilization and ovulation induction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27(13):1316-1319.
28. Cabrera I, Luaces P, González F, González A, Rodríguez L De la Cruz Y. Análisis de la infertilidad femenina en la población camagüeyana. *Rev. Arch Med Camagüey*. 2017;21(6):705-716.
29. Salazar-Ortiz DY, Rodríguez-Antonio M, Contreras-Carretero NA. Comparación de la eficacia de citrato de clomifeno vs letrozol en mujeres con infertilidad por síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex*. 2016;84(11):696-703.
30. Bouquet de Durán R. Aborto espontáneo. *Liberabit*. 2012;18(1):53-58.
31. Protocolos SEGO. Embarazo ectópico. *Prog Obstet Ginecol*. 2007;50(6):377-385.
32. López-García LF, Ruiz-Fernández DP, Zambrano-Cerón CG, Rubio-Romero JA. Incidencia de hemorragia posparto con base en el uso terapéutico de uterotónicos. Resultados maternos en un hospital de mediana complejidad de Bogotá, Colombia. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol*. 2017;68(3):218-227.
33. Díaz C, Rodríguez A, Llanes I, Sáez M, Dueñas D, Luaces A. Aspectos relevantes de la restricción del crecimiento intrauterino. *Rev. Cub. de Obstet. y Ginecol*. 2012;38(3):322-332.

34. Vargas V, Acosta G, Moreno M. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 2012;77(6):471-476.
35. Rosas M, Lomelí C, Mendoza-González C, Lorenzo JA, Méndez A, Férrez S. Hipertensión arterial sistémica en el embarazo. *Arch. Cardiol.* 2008;78(2):104-108
36. Font KC, Gutiérrez MR. Diagnóstico de diabetes gestacional en población mexicana. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85(2):116-124.
37. Huertas E. Parto pretérmino: causas y medidas de prevención. *Rev. Peru. Ginecol. Obstet.* 2018; 64(3):399-404
38. Hidalgo S. Trastornos tiroideos en el embarazo. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2013;24(5):761-767
39. Declaración de la OMS sobre tasas de cesárea. 2015
40. Silberstein T, Levy A, Harlev A, Saphier O, Sheiner E. Perinatal outcome of pregnancies following in vitro fertilization and ovulation induction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(13):1316-1319.
41. Morgan F, Luna K, Peraza F, Martínez J, Corona C, Esquivel B, et al. Frecuencia de las indicaciones de operación cesárea de acuerdo con la clasificación de Robson. *Rev Med UAS.* 2018;8(1):20-30.
42. Rodríguez L, Romero P, García M, Velázquez M, Rodríguez R. Prevalencia de bajo peso al nacer y factores asociados. *Ginecol Obstet Mex* 2005;73:132-136.
43. Morales-Barquet DA, Reyna-Ríos ER, Cordero-González G, Arreola-Ramírez G, Flores-Ortega J, Valencia-Contreras C, et al. Protocolo clínico de atención en el recién nacido con síndrome de dificultad respiratoria. *Perinatol y Reprod Humana.* 2015;29(4):168–179.
44. López F, Meritano J, Da Representação C, Licudis M, Romano A, Valenti E. Síndrome de dificultad respiratoria neonatal: comparación entre cesárea programada y parto vaginal en un recién nacido de término. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramón Sardá* 2006;25(3):109-111.

Tablas

Tabla 1. Frecuencia de las comorbilidades previas detectadas en las pacientes.

Con comorbilidad	Sin comorbilidad	
77% (64 casos)	23% (19 casos)	
Cormorbilidad	No. de casos	Porcentaje
<i>Asma</i>	2	2%
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	8	10%
<i>Endometriosis</i>	1	1%
<i>Hipertensión arterial sistémica crónica</i>	2	2%
<i>Hiperprolactinemia</i>	1	1%
<i>Hipotiroidismo</i>	33	40%
<i>Insuficiencia venosa periférica</i>	1	1%
<i>Intolerancia a los carbohidratos</i>	12	14%
<i>Resistencia a la Insulina</i>	2	2%
<i>Síndrome Metabólico</i>	1	1%
<i>Síndrome de ovario poliquístico</i>	1	1%

Tabla 2. Frecuencia de las comorbilidades presentadas por tipo de fármaco utilizado.

	CLOMIFENO		LETROZOL	
	Con comorbilidad	Sin comorbilidad	Con comorbilidad	Sin comorbilidad
	79% (50 casos)	21% (13 casos)	70% (14 casos)	30% (6 casos)
	No. Pacientes	% del total	No. Pacientes	% del total
	63	100%	20	100%
<i>Asma</i>	1	2%	1	5%
<i>Diabetes mellitus tipo 2</i>	5	8%	3	15%
<i>Endometriosis</i>	1	2%	0	0%
<i>Hipertensión arterial sistémica crónica</i>	1	2%	1	5%
<i>Hiperprolactinemia</i>	1	2%	0	0%
<i>Hipotiroidismo</i>	28	44%	5	25%
<i>Insuficiencia venosa periférica</i>	0	0%	1	5%
<i>Intolerancia a los carbohidratos</i>	11	17%	1	5%
<i>Resistencia a la Insulina</i>	1	2%	1	5%
<i>Síndrome metabólico</i>	1	2%	0	0%
<i>Síndrome de ovario poliquístico</i>	0	0%	1	5%

Tabla 3. Porcentaje de presentación de las complicaciones obstétricas

	TOTAL DE PACIENTES	
	83	
	No. Pacientes	% del Total
<i>Parto pretérmino</i>	14	17%
<i>Diabetes gestacional</i>	14	17%
<i>Aborto</i>	11	13%
<i>Hipotiroidismo</i>	8	10%
<i>Hemorragia postparto</i>	7	8%
<i>Restricción del crecimiento intrauterino</i>	5	6%
<i>Amenaza de parto pretérmino</i>	4	5%
<i>Hipertensión gestacional</i>	3	4%
<i>Preeclampsia con criterios de severidad</i>	3	4%
<i>Embarazo ectópico</i>	2	2%
<i>Hemorragia anteparto</i>	1	1%

Tabla 4. Porcentaje de presentación de las complicaciones obstétricas con base en el fármaco utilizado: citrato de clomifeno.

	No. Pacientes	% del Total
	63	
<i>Parto pretérmino</i>	12	19%
<i>Diabetes gestacional</i>	11	17%
<i>Aborto</i>	9	14%
<i>Hipotiroidismo</i>	7	11%
<i>Hemorragia postparto</i>	6	10%
<i>Restricción del crecimiento intrauterino</i>	4	6%
<i>Amenaza de parto pretérmino</i>	3	5%
<i>Preeclampsia con criterios de severidad</i>	3	5%
<i>Embarazo ectópico</i>	2	3%
<i>Hiptertensión gestacional</i>	1	2%
<i>Hemorragia anteparto</i>	1	2%

Tabla 5. Porcentaje de presentación de las complicaciones obstétricas con base en el fármaco utilizado: letrozol

	No. Pacientes	% del Total
	20	
<i>Diabetes gestacional</i>	3	15%
<i>Parto pretérmino</i>	2	10%
<i>Aborto</i>	2	10%
<i>Hiptertensión gestacional</i>	2	10%
<i>Hipotiroidismo</i>	1	5%
<i>Hemorragia postparto</i>	1	5%
<i>Restricción del crecimiento intrauterino</i>	1	5%
<i>Amenaza de parto pretérmino</i>	1	5%
<i>Preeclampsia con criterios de severidad</i>	0	0%
<i>Embarazo ectópico</i>	0	0%
<i>Hemorragia anteparto</i>	0	0%

Tabla 6. Datos sobre la interrupción del embarazo

Tabla 6. DATOS SOBRE LA INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO	
PARTO	CESÁREA
44% (31 casos)	58% (39 casos)
Peso al nacimiento	
<i>2840 grs</i>	<i>3158 grs</i>
Edad gestacional al nacimiento	
<i>37.3 SDG</i>	<i>38.3 SDG</i>
Síndrome de dificultad respiratoria	
<i>34% (12 casos)</i>	<i>66% (23 casos)</i>

Figuras

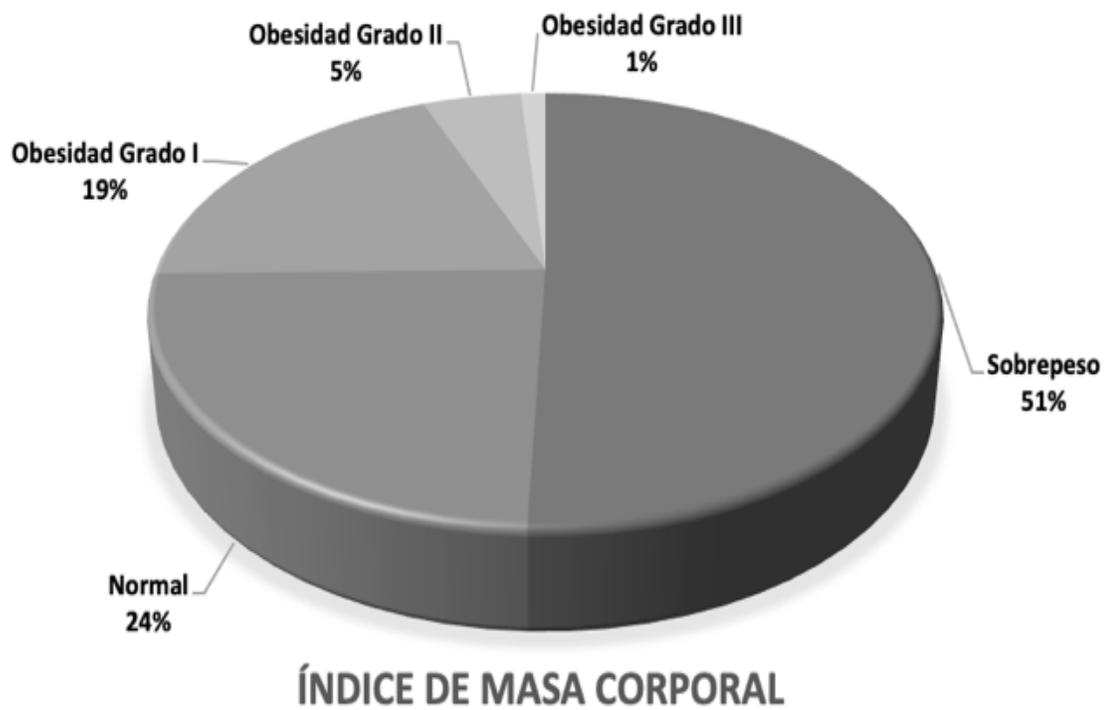


Fig. 1: Frecuencia de presentación del IMC reportado en las pacientes.

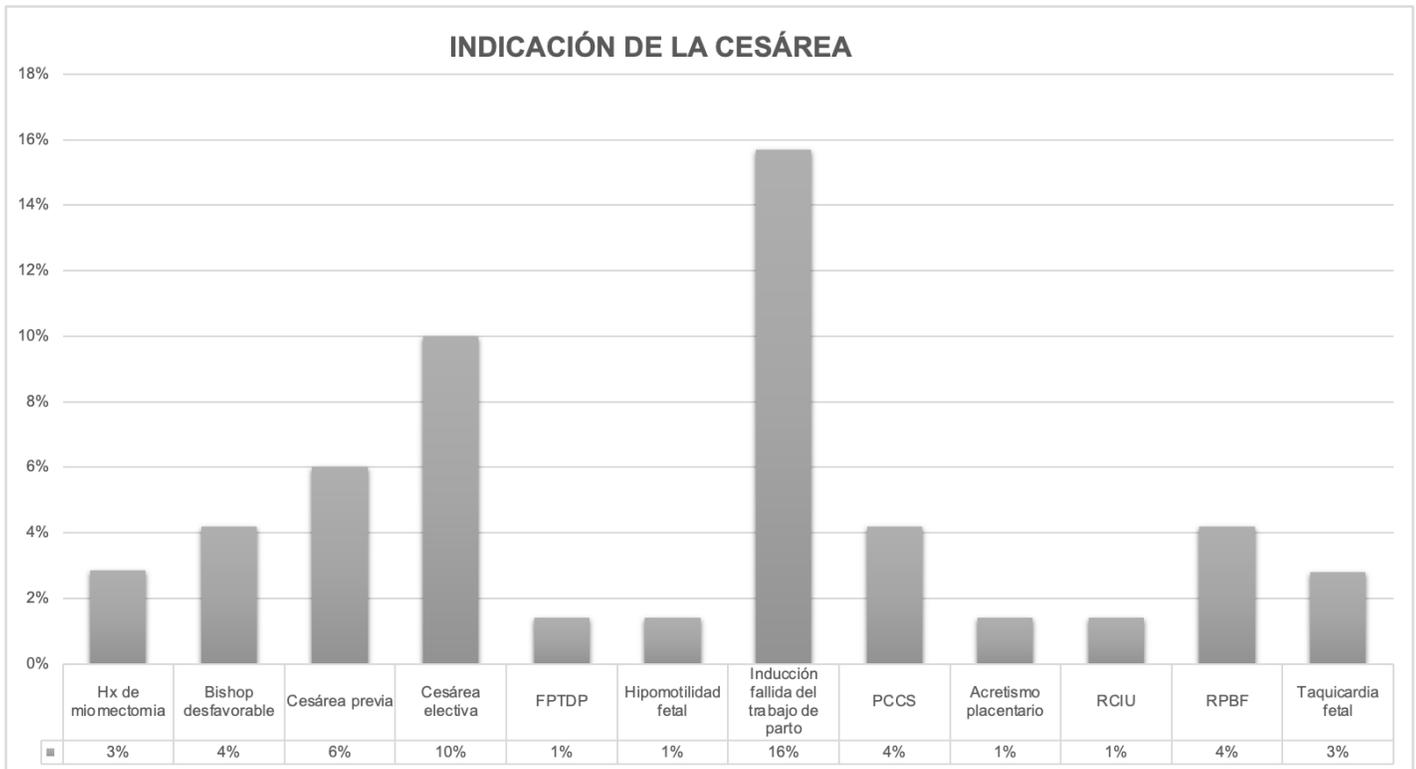


Fig. 2: Motivos de indicación de cesárea.

Anexos

Anexo 1.

Instituto Mexicano del Seguro Social
Unidad Médica de Alta Especialidad en Ginecoobstetricia no. 4 "Luis Castelazo Ayala"
"Complicaciones obstétricas y perinatales de embarazos obtenidos a través de inducción de ovulación con citrato de clomifeno o letrozol"

Instrumento de Recolección de Datos

Folio:

Edad de la Paciente:

- **Tipo de Infertilidad:** Primaria () | Secundaria ()
- **Gestas:** Partos: Cesáreas: Abortos: Ectópicos: Molares:
- **Medicamento Administrado:** Citrato de Clomifeno () Letrozol () Ambos ()
- **Número de Ciclos Administrados:** 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 ()
- **Dosis Administrada:**
 - o Clomifeno: 50 mg () 100 mg () 150 mg ()
 - o Letrozol: 2.5 mg () 5 mg () 7.5 mg ()
- **Embarazo múltiple:** Si () No ()
 - o Orden fetal: _____
- **Aborto espontáneo:** Si () No ()
- **Embarazo ectópico:** Si () No ()
- **Malformación congénita:** Si () No ()
 - o ¿Cuál?: _____
- **Muerte fetal:** Si () No ()
- **Hipertensión gestacional:** Si () No ()
 - o SDG al diagnóstico: _____
- **Preeclampsia:** Si () No ()
 - o SDG al diagnóstico: _____
 - o Con criterios de severidad () Sin criterios de severidad ()
- **Hemorragia anteparto:** Si () No ()
 - o ¿Causa?: _____
 - o SDG al diagnóstico: _____
- **Hemorragia postparto:** Si () No ()
 - o ¿Causa?: _____
 - o SDG al diagnóstico: _____
- **Amenaza de parto pretérmino:** Si () No ()
 - o Edad gestacional: _____
- **Parto pretérmino:** Si () No ()
 - o Edad gestacional: _____
- **Restricción del crecimiento intrauterino:** Si () No ()
 - o SDG al diagnóstico: _____ Tipo de RCIU: _____
- **Diabetes gestacional:** Si () No ()
 - o SDG al diagnóstico: _____
- **Vía de nacimiento:** Cesárea () Parto ()
- **Edad gestacional al momento del nacimiento:** _____ sdg
- **Peso bajo al nacer:** Si () No ()
 - o Peso al nacimiento: _____ gramos
- **Síndrome de dificultad respiratoria:** Si () No ()

Anexo 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No.4
“LUIS CASTELAZO AYALA”



Declaración de Autenticidad y No Plagio

Por el presente documento, yo Minerva Geovanna Guerrero Martínez alumno de posgrado de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Gineco Obstetricia “Luis Castelazo Ayala”, del IMSS.

Informo que he elaborado el Trabajo de Investigación, tema de tesis denominado “Complicaciones obstétricas y perinatales de embarazos obtenidos a través de inducción de ovulación con citrato de clomifeno o letrozol”, y declaro que:

- 1) En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas “strictu sensu”, así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa).
- 2) Asimismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en Internet.
- 3) Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor, las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la Normatividad que implique al programa.

Minerva Geovanna Guerrero Martínez
NOMBRE COMPLETO DEL RESIDENTE

Ciudad de México a 10 de febrero de 2022



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3606**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 010 024**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 026 2016121**

FECHA **Lunes, 06 de diciembre de 2021**

M.E. DIANA SULVARAN VICTORIA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Complicaciones obstétricas y perinatales de embarazos obtenidos a través de inducción de ovulación con citrato de clomifeno o letrozol**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3606-048

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Oscar Moreno Alvarez

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL