



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No 23
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA “DR. IGNACIO
MORONES PRIETO” DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
EN SALUD**



**TESIS PARA OBTENER EL GRADO EN SUB-ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN**

**TASA DE EMBARAZO CON ESQUEMA DE INDUCCIÓN A LA OVULACIÓN
CON LETROZOL 2.5MG VS 5.0 MG MÁS FOLITROPINA ALFA EN PACIENTES
CON INFERTILIDAD**

PRESENTA

Dr. Sergio Ulises Camacho Moreno

TESISTA

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Luis Oswaldo De la O Pérez

CO- DIRECTORAS DE TESIS

Dra. Marisela Castañeda Díaz

Dra. Victoria Martínez Gaytán

NÚMERO DE REGISTRO: R-2024-1905-002

Monterrey, Nuevo León a 30 noviembre del 2024



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No 23
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA “DR. IGNACIO
MORONES PRIETO” DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
EN SALUD**



**TESIS PARA OBTENER EL GRADO EN SUB-ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN**

**TASA DE EMBARAZO CON ESQUEMA DE INDUCCIÓN A LA OVULACIÓN
CON LETROZOL 2.5MG VS 5.0 MG MÁS FOLITROPINA ALFA EN PACIENTES
CON INFERTILIDAD**

PRESENTA

Dr. Sergio Ulises Camacho Moreno

TESISTA

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Luis Oswaldo De la O Pérez

CO- DIRECTORAS DE TESIS

Dra. Marisela Castañeda Díaz

Dra. Victoria Martínez Gaytán

NÚMERO DE REGISTRO: R-2024-1905-002

Monterrey, Nuevo León a 30 noviembre del 2024



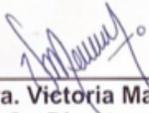
Dr. Sergio Ulises Camacho Moreno
Tesisista



Dr. Luis Oswaldo De la O Pérez
Director de la tesis



Dra. Marisela Castañeda Díaz
Co-Director de la tesis



Dra. Victoria Martínez Gaytán
Co-Directora de la tesis

Dr. Jesús Alberto Garza Rodríguez
Director de Educación e Investigación en Salud

Mtra. en C. M. Victoria Martínez Gaytán
Jefa de División de Investigación en Salud

Dr. Luis Fernando González Venegas
Jefe de División de Educación en Salud

Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado Facultad de Medicina U. A. N. L.

Monterrey Nuevo León 30 de Noviembre del 2024

CARTA PARA DECLARACIÓN DE NO CONFLICTO DE INTERÉSES

Estimado Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado Facultad de Medicina U. A. N. L.

Por medio de la presente, los autores de la tesis **TASA DE EMBARAZO CON ESQUEMA DE INDUCCIÓN A LA OVULACIÓN CON LETROZOL 2.5MG VS 5.0 MG MÁS FOLITROPINA ALFA EN PACIENTES CON INFERTILIDAD**

Declaran no tener ningún conflicto de interés de tipo económico, financiero, personal o político que pudiera influir en nuestro juicio, asimismo declaramos no haber recibido financiamiento externo que pudiera tener interés en los resultados de estos proyectos.

Atentamente


DR. SERGIO ULISES CAMACHO MORENO

TESISTA


DR. LUIS OSWALDO DE LA O PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **1905**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 23 IGNACIO MORONES PRIETO MONTERREY, NUEVO LEÓN

Registro COFEPRIS **17 CI 19 039 041**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 19 CEI 002 2018041**

FECHA **Jueves, 08 de febrero de 2024**

Doctor (a) Luis Oswaldo De la O Pérez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **TASA DE EMBARAZO CON ESQUEMA DE INDUCCIÓN A LA OVULACIÓN CON LETROZOL 2.5MG VS 5.0 MG MÁS FOLITROPINA ALFA EN PACIENTES CON INFERTILIDAD** 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 **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2024-1905-002

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

Doctor (a) NORMA CISNEROS GARCIA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1905

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

Salud

"Dictamen de Modificar y Volver a Presentar"

Comité de Ética en Investigación 19058

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA N.º 15 COLONIA INDUSTRIAL DELITO MONTEBELY, SE. SAN LUIS

FECHA Jueves, 21 de diciembre de 2023

Doctor (a) Luis Oswaldo De la O Pérez

P R E S E N T E

Le notifica que el protocolo de investigación con título: **TASA DE EMBARAZO CON ESQUEMA DE INDUCCIÓN A LA OVULACIÓN CON LETROZOL 2.5MG VS 5.0 MG MÁS FOLITROPINA ALFA EN PACIENTES CON INFERTILIDAD** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, tiene el dictamen de:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

Cada evaluación deberá documentarse con las recomendaciones de los revisores, el dictamen emitido por el Comité de Ética en Investigación, y las minutas correspondientes hasta que el protocolo se dictamine como 'Aprobado' o 'Rechazado'.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Krystal Azucena De Santiago Aguirre
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 19058

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dedicatoria

El trabajo presente se lo dedico a mi familia y a todas las personas que formaron parte de mi formación académica. En especial, a mis papás y a mis maestros de la subespecialidad de biología de la reproducción que paso a paso me estuvieron llevando de la mano en mi formación profesional.

TABLA DE CONTENIDO

TANLA DE CONTENIDO

Capítulo I

1. RESUMEN	1
------------------	---

Capítulo II

2. INTRODUCCIÓN	3
-----------------------	---

Capítulo III

3. JUSTIFICACIÓN	11
------------------------	----

Capítulo IV

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
-------------------------------------	----

Capítulo V

5. HIPÓTESIS.....	14
-------------------	----

Capítulo VI

6. OBJETIVOS	15
--------------------	----

Capítulo VII

7. MATERIAL Y MÉTODOS	16
-----------------------------	----

Capítulo VIII

8. RESULTADOS.....	25
--------------------	----

Capítulo IX

9.DISCUSIÓN.....	26
------------------	----

Capítulo X

10.CONCLUSIÓN.....	28
--------------------	----

Capítulo XI

11. ANEXOS	
11.1 Figuras.....	29
11.2 Tablas.....	31
11.3 Instrumento de recolección de datos.....	32
11.4 Consentimiento informado	33
11.5 Carta de confidencialidad	35
11.6 Carta de no inconveniencia.....	36
Capítulo XII	
12.BIBLIOGRAFÍA.....	37

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Resultados de estimulación ovárica controlada con letrozol 2.5 mg + folitropina alfa	
2. Resultados de estimulación ovárica controlada con letrozol 2.5 mg + folitropina alfa	

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Embarazo bioquímico en EOC con letrozol 2.5mg + folitropina alfa	
2. Embarazo bioquímico en EOC con letrozol 5.0 mg + folitropina alfa	
3. Grosor de línea endometrial en ciclos con EOC a base de letrozol 2.5 mg + folitropina alfa	
4. Grosor de línea endometrial en ciclos con EOC a base de letrozol 2.5 mg + folitropina alfa	

LISTA DE ABREVIATURAS

EOC: Estimulación ovárica controlada

Ltz: Letrozol

LE: Línea endometrial

FSH: Hormona foliculoestimulante

LH: Hormona luteinizante

FSHr: Hormona foliculoestimulante recombinante

OMS: Organización mundial de la salud

ITS: Infecciones de transmisión sexual

INEGI: Instituto nacional de estadística, geografía e informática

NK: Natural killer

SOP: Síndrome de ovario poliquístico

LES: Lupus eritematoso sistémico

HSG: Histerosalpingografía

I.RESUMEN

TASA DE EMBARAZO CON ESQUEMA DE INDUCCIÓN A LA OVULACIÓN CON LETROZOL 2.5MG VS 5.0 MG MÁS FOLITROPINA ALFA EN PACIENTES CON INFERTILIDAD

Antecedentes: La infertilidad es un motivo de consulta frecuente en la práctica diaria. Éste padecimiento es en su mayoría multifactorial, y la anovulación es la etiología más frecuente. Para su tratamiento se han utilizado fármacos para inducción a la ovulación, los cuales están compuestos por diferentes principios activos a dosis variables para obtener una mayor tasa de embarazo. Uno de éstos principios activos más utilizados es el letrozol, un inhibidor de aromatasaa a dosis de 2.5-7.5 mg. **Objetivos:** Evaluar la tasa de embarazo con el uso de dosis de 2.5mg vs 5.0 mg de letrozol en combinación con folitropina alfa. **Material y métodos:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de infertilidad candidatas a técnicas de baja complejidad en la Unidad Médica de Alta Especialidad No 23; a quienes se les otorgó tratamiento de inducción a la ovulación con letrozol a 2.5mg y 5.0mg más folitropina alfa., **Tamaño muestral de la población a estudiar:** Grupo A n=32 pacientes y grupo B n=32 pacientes **Criterios de inclusión:** Pacientes con diagnóstico de infertilidad <40 años con factores de infertilidad corregidos, IMC <30 y por lo menos una trompa de Falopio permeable. **Análisis estadístico:** Se realizó una técnica muestral no probabilística por números aleatorios. Se obtuvieron dos grupos; Grupo A o grupo control, al que se le aplicará dosis de 5.0 mg de letrozol y folitropina y Grupo B o grupo de estudio al que se le aplicó dosis de 2.5mg de letrozol y folitropina. Se utilizó la fórmula para el cálculo del tamaño de muestra mínimo necesario para la comparación de proporciones en dos grupos independientes con una población infinita, hipótesis de una cola, utilizando un nivel de confianza del 90% y una potencia del 80%. **Resultados:** Se incluyeron un total de 90 ciclos, de los cuales 55.5% pertenecieron al grupo de casos (n=50) y 44.5% pertenecieron al grupo control (n=40). El porcentaje de pruebas de embarazo positiva para el grupo de casos fue de 14% (n=7) y de 15% en el grupo control (n=6) con una p de.08. El grosor de línea endometrial promedio en el grupo de casos fue de 5.15 mm y de

6.125 en el grupo control. Globalmente, la tasa de embarazo de ambos grupos fue de 14.4% por ciclo. **Conclusión:** Éste estudio concluye con que la dosis de 2.5 mg de letrozol más folitropina para inducción a la ovulación es una estrategia terapéutica viable, con una tasa de éxito de embarazo sin diferencia clínicamente significativa si se compara con el uso de 5.0mg de letrozol. Se necesitan estudios con grupos muestrales más grandes para lograr la significancia estadística.

II. INTRODUCCION

La infertilidad es una enfermedad del sistema reproductivo masculino o femenino definida por la imposibilidad de lograr un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección (OMS 2018)¹.

Se clasifica en 2 grandes grupos con base al antecedente de embarazo

- Infertilidad primaria: Infertilidad presente en mujeres que no cuentan con antecedente de embarazo
- Infertilidad secundaria: Infertilidad presente en mujeres que cuenta con antecedente de embarazo

ANTECEDENTES

INFERTILIDAD

La infertilidad es aquel padecimiento caracterizado por la falla en concebir embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales regular sin protección. Aproximadamente 85% de las parejas infértiles tendrán una causa identificable. Las causas más comunes son la disfunción ovulatoria, la infertilidad asociada a factor masculino y la enfermedad tubárica. El 15% restante de parejas infértiles tendrán una “infertilidad inexplicable”.

La disfunción ovulatoria es la etiología reponsable del aproximadamente 25% de infertilidad, de la cual 70% es secundaria a síndrome de ovario poliquístico. En éste caso, la inducción a la ovulación con inseminación artificial o coito programado es el tratamiento inicial de baja complejidad. Para esto, se requiere uso de inductores de ovulación como el citrato de clomifeno, folitropinas o inhibidores de aromataasa como letrozol.

Los inhibidores de aromatsa fueron utilizados por primera vez en el 2001 para inducción de ovulación por Mitwally y Cásper. Desde ese entonces, diferentes ensayos clínicos se han realizado donde se ha observado que es tan efectivo como el históricamente utilizado citrato de clomifeno. Los inhibidores de la aromataasa son adiministrados vía oral, y por su tiempo corto de vida media de 48 horas, existen

menos efectos secundarios en órganos diana del estrógeno como el endometrio y el cérvix en comparación al citrato de clomifeno. Aun así, los inhibidores de aromatasa tienen impacto negativo en endometrio y en el moco cervical, lo cual puede tener impacto negativo en la implantación posterior a una inducción de ovulación exitosa².

EPIDEMIOLOGIA:

La OMS calcula que unos ochenta millones de parejas en todo el mundo no logran llevar a término un embarazo ³ En cierto países como en el Reino Unido, se estima que la prevalencia de infertilidad en mujeres es de 12.5 (IC 95% 11.7-13.3), mientras que en México afecta a 11.8% de las mujeres en edad reproductiva. Según el Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI) en México existen alrededor de 1.5 millones de parejas con infertilidad.⁴ En 2014 mencionó que la tasa global de fecundidad alcanzó un promedio de 2.2 hijos por mujer, en tanto que en 1999 era de 2.9 hijos y proyecta un descenso continuo y progresivo de dicha tasa. ⁵

FACTORES DE RIESGO

Los factores más comunes que están asociados con el desarrollo de infertilidad son:

- Alteraciones estructurales en el sistema reproductivo: Aquí se incluyen trastornos estructurales como daño tubárico, endometriosis, malformaciones Müllerianas, pólipos endometriales y adherencias.
- Enfermedades infecciosas Genitales: Las infecciones de transmisión sexual (ITS) no tratadas se encuentran entre los factores que causan daños al sistema reproductivo de hombres y mujeres, siendo la clamidia y la gonorrea las más comunes. Estas enfermedades cursa en su mayoría asintomáticas, por lo tanto, son difíciles de diagnosticar.⁶
- Alteraciones hormonales: Los siguientes factores pueden causar trastornos hormonales: alteraciones de glándulas como la glándula tiroides, la glándula pituitaria y del hipotálamo. Estas glándulas preliminares son responsables de la producción de hormonas sexuales. Estos trastornos puede impedir el proceso completo de ovulación y, por lo tanto, condicionar infertilidad. ⁷

- Edad: La evidencia muestra que la edad puede desempeñar un papel importante en la fertilidad. El embarazo antes de los 30 años para las mujeres y antes de los 35 años para los hombres tiene más posibilidades de éxito.
- Consumo de alcohol y tabaquismo: Diferentes estudios que han demostrado que el 40% de los hombres infértiles son fumadores . Los productos químicos (como la nicotina, el cianuro y el monóxido de carbono) de los cigarrillos provocan una rápida destrucción la reserva ovárica. Esto significa que las fumadoras experimentan la menopausia entre uno y cuatro años antes. La tasa de infertilidad en hombres y mujeres fumadores es casi el doble que la tasa de infertilidad en mujeres no fumadoras. Incluso los tratamientos de fertilidad como la fertilización in vitro (FIV) pueden no eliminar por completo los efectos del tabaquismo sobre la fertilidad. Las mujeres fumadoras tienen un 30% menos de posibilidades de embarazo mediante el método de FIV en comparación con las mujeres no fumadoras. A su vez, el consumo de alcohol en los hombres reduce el recuento de espermatozoides; y motilidad y número de espermatozoides de morfología normal en ellos.
- Respuesta inmune alterada: El mecanismo inmunológico juega un papel importante en los problemas sexuales, como el aborto espontáneo recurrente, la infertilidad y los fallos de implantación. Esto muestra que el embarazo exitoso depende de la respuesta inmune materna al feto semialogénico en crecimiento. La implantación de embriones se ve afectada por respuestas inmunes locales y sistémicas que incluyen inmunoglobulinas, citocinas y factores hormonales y endometriales. La contribución de estos factores al éxito de la implantación y del embarazo es crítica. Las células NK desempeñan un papel importante en la función reproductiva femenina. Estas células se correlacionan con fallas inductivas, citotoxicidad de las células NK inducidas por aborto o infertilidad y expresión genética.
- Violencia sexual: La literatura muestra que la historia de violencia sexual está asociada con la infertilidad. El trauma psicológico causado por la violencia sexual conduce a la anovulación o a la disfunción sexual.

- **Obesidad:** Las mujeres con obesidad, especialmente las mujeres con grasa abdominal, difícilmente quedan embarazadas y tienen pocas posibilidades de recibir tratamiento para la infertilidad. En mujeres con un índice de masa corporal (IMC) >25, en comparación con un IMC <25, la tasa de embarazo es menor (respectivamente, 10,5% frente a 253%). La correlación entre la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico (SOP) contribuye a la infertilidad en mujeres con obesidad.
- **Nutrición:** Aunque no se ha descubierto una relación definitiva, la selección de suplementos o grupos de alimentos es crucial antes y durante el embarazo para intentar mejorar la fertilidad en mujeres y hombres. Una dieta rica en grasas saturadas se asocia con una calidad reducida del espermatozoides, lo cual puede explicar la alta frecuencia del recuento anormal de espermatozoides durante las últimas décadas.
- **Enfermedades crónicas:** El lupus eritematoso sistémico (LES) es un sistema automático múltiple que afecta la fertilidad en mujeres y hombres. El tracto genital en mujeres y hombres puede verse afectado por el tratamiento citotóxico debido a la actividad de la enfermedad. Los trastornos de la fertilidad pueden deberse a patologías que impiden una fertilización exitosa y, por lo tanto, conducen a la infertilidad, evitan la implantación efectiva en la pared uterina y causan problemas para mantener el embarazo ⁸

CATEGORÍAS MAYORES DE INFERTILIDAD

Las causas de infertilidad más comunes se engloban en 6 categorías:

- **Disfunción ovulatoria:** Los trastornos ovulatorios son comunes en niñas y mujeres en edad reproductiva y se asocian con disfunción episódica o crónica del eje hipotalámico-pituitario-ovárico. Estos trastornos pueden afectar negativamente la calidad de vida cuando se manifiestan con infertilidad o como aberraciones en la función menstrual. Los síntomas menstruales pueden incluir alteración de la frecuencia o regularidad del flujo, así como sangrado menstrual abundante o prolongado o incluso una ausencia total de flujo sanguíneo menstrual, conocida como amenorrea. La función

reproductiva puede verse afectada negativamente ya que la anovulación crónica es un causa común de infertilidad.⁷

- Infertilidad asociada a factor tubárico: Las anomalías congénitas, las enfermedades inflamatorias agudas y crónicas y la endometriosis provocan la obstrucción parcial o completa de las trompas de Falopio. Aproximadamente el 30% de las mujeres experimentan infertilidad debido a una enfermedad de las trompas de Falopio, y entre el 10% y el 25% de estas mujeres experimentan obstrucción de la porción proximal de la trompa de Falopio. Ésta estructura es una parte integral de la unión de los espermatozoides con el ovocito y su funcionamiento normal es un requisito previo para la concepción natural.⁸
- Infertilidad asociada a factor masculino: La causa de la infertilidad reside únicamente en el hombre en un 20-30% de los casos y en otro 20% la causa masculina contribuye en conjunto con el factor femenino. Una multitud de causas y factores de riesgo contribuyen a la creciente incidencia de la infertilidad masculina, que puede estratificarse como congénita, adquirida e idiopática.⁹ La piedra angular para su estudio es la espermatobioscopia
- **CUADRO CLINICO**

El cuadro clínico radica en la incapacidad de concebir embarazo después de participar en una actividad sexual regular y no protegida durante al menos un año.¹⁰

DIAGNOSTICO

Pueden coexistir varias causas de infertilidad, por lo cual, el diagnóstico debe basarse en una evaluación cuidadosa de la historia clínica, examen físico y los resultados de los exámenes auxiliares.

- Historia clínica: Se debe solicitar cuidadosamente información sobre la menstruación, los antecedentes matrimoniales y de maternidad, así como antecedentes de enfermedades crónicas, metabólicas o antecedentes de cirugía ginecológica.
- Los exámenes físicos incluyen exámenes generales y ginecológicos de la siguiente manera:

- El examen general donde se evalúa principalmente al desarrollo. y estado nutricional como altura, peso, distribución de la grasa corporal, función olfativa, características sexuales secundarias, tiromegalia y cambios en la piel
- En el examen ginecológico se incluye un examen bimanual y/o un examen vagino-recto-abdominal para confirmar los siguientes elementos: desarrollo vulvar, distribución del vello púbico, tamaño del clítoris y presencia de secreción vaginal anormal; si el cuello uterino es liso y sin secreción anormal; posición, tamaño, forma, textura y movilidad del útero; si la zona accesoria está engrosada, con masa o sensible; si la bolsa rectouterina y el ligamento uterosacro tienen nódulos o sensibilidad; y si la parte inferior del abdomen tiene masa, sensibilidad o sensibilidad de rebote
- Los exámenes auxiliares se deben seleccionar de acuerdo con el historial médico de la paciente y los resultados positivos del examen físico, como la ecografía pélvica, las pruebas hormonales y las pruebas de las trompas de Falopio.
 - La ecografía pélvica vaginal debe utilizarse como rutina para pacientes con infertilidad. Deberían describirse los siguientes elementos: La posición, tamaño y forma del útero, Estructura del miometrio, grosor del endometrio y clasificación de endometrio (lineal, trilaminar, o hiperecogénico).
 - Las pruebas hormonales incluyen la hormona folículo estimulante (FSH) sérica, la hormona luteinizante (LH), la prolactina, el estradiol (E2), la testosterona, la progesterona y la hormona estimulante de la tiroides.
 - Estudio de las trompas de Falopio: Se recomienda la histerosalpingografía (HSG) como método de detección de primera línea. Durante el examen, se deben observar la forma de la cavidad uterina, el trayecto, la forma y la posición de las trompas de Falopio y la distribución del medio de contraste en la cavidad pélvica. La HSG

puede indicar anomalías de la cavidad uterina, como adherencias intrauterinas, neoplasias intrauterinas y malformaciones uterinas. Si el trayecto de la trompa de Falopio está rígido, desaparecido parcial o totalmente, o con acumulación local de medio de contraste, se debe sugerir que la permeabilidad tubárica está afectada o incluso obstruida. Si el medio de contraste se acumula en la parte terminal de agrandamiento de la trompa, se debe considerar el hidrosálpinx. Cabe destacar que la HSG es un procedimiento invasivo. ¹

TRATAMIENTO

Los tratamientos más comunes utilizados contra la infertilidad y sus indicaciones fueron descritos en el 2012 por el Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida:

- Inducción de la ovulación sola: anovulación.
- Inseminación intrauterina sola: problemas para el coito, factores inmunológicos, factores cervicales, factores masculinos limítrofes.
- Inducción de la ovulación e inseminación intrauterina: Infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada, factores masculinos limítrofes.
- Transferencia intrauterina de gametos: infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada.
- Fertilización *in vitro*: infertilidad tubárica, endometriosis moderada a severa, infertilidad masculina, falla ante otros tratamientos para la infertilidad.
- Donación de ovocitos: falla primaria o secundaria ovárica, alteraciones genéticas familiares, múltiples tratamientos de infertilidad no exitosos. ¹²

La inducción de la ovulación representa la base del tratamiento para mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico y está diseñado para promover el crecimiento y la maduración de un único folículo dominante con un embarazo único de seguimiento. Se encuentran disponibles varios protocolos de inducción de la

ovulación, que han logrado distintos éxitos, siendo los principales el citrato de clomifeno, los inhibidores de la aromatasa y las gonadotropinas. Hasta la fecha no existe un consenso claro sobre el protocolo de ovulación óptimo. Por lo tanto, es de gran importancia comparar diferentes medicamentos y protocolos para maximizar los beneficios y minimizar los defectos.

En los últimos años, el letrozol, un inhibidor de la aromatasa de tercera generación, se ha convertido en un tratamiento de primera línea para la inducción de la ovulación. El letrozol reduce la conversión de andrógenos en estrógenos al inhibir la actividad de la aromatasa . Por un lado, la reducción de la concentración de estrógenos podría reducir el efecto inhibitor de la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre el hipotálamo y la glándula pituitaria, que promueven la liberación de gonadotropina. Por otro lado, la conversión inhibida conduce a la acumulación de andrógenos en el ovario, aumentando la sensibilidad de los folículos a la gonadotropina. Estos dos mecanismos trabajan juntos para promover el crecimiento folicular e inducir la ovulación. ¹³

En casos de respuesta folicular deficiente, se administran dosis bajas de FSH como coterapia con letrozol para mejorar el desarrollo y la madurez folicular. Se descubrió que el cotratamiento con letrozol y gonadotropinas causa una mayor incidencia de crecimiento monofolicular, lo que es una ventaja que reduce los riesgos del efecto de hiperestimulación de la terapia de inducción de la ovulación ¹⁴

Sin embargo, las dosis de letrozol en combinación con folitropina alfa no se ha estudiado ampliamente. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar el éxito de la inducción de la ovulación con letrozol a dosis 2.5mg vs 5.0 combinado con FS

III. JUSTIFICACIÓN

RAZONES:

La principal causa de la infertilidad femenina está asociada a trastornos de ovulación y es un padecimiento con tendencia a aumentar por su relación con la obesidad secundario al cambio de los hábitos dietéticos que enfrenta la población. Por tal motivo, se deben de utilizar esquemas de inducción a la ovulación que tengan las mejores tasas de embarazo

RELEVANCIA :

La infertilidad entre las mujeres tiene un gran impacto en la angustia psicológica. Se ha demostrado que las mujeres con infertilidad tienen un riesgo 1,6 veces mayor de sufrir angustia psicológica que las mujeres fértiles. Una revisión de estudios realizados en muchos países sugirió que las mujeres soportan las principales cargas causadas por la infertilidad y experimentan una intensa ansiedad al ser culpadas por no haber dado a luz. La infertilidad también contribuye al riesgo de sufrir depresión, y las mujeres que sufren de infertilidad tienen 1,4 veces mayor probabilidad de estar deprimidas.¹⁵

BENEFICIOS:

A pesar de que el letrozol es un fármaco para la inducción a la ovulación usado por más de 20 años, no se tiene evidencia de la dosis ideal cuando éste se combina con folitropina alfa. Se tiene el antecedente de uso más común de 5 mg, pero su comparación en tasa de éxito con dosis de 2.5 mg no es conocida.

IV. PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA

MAGNITUD:

La Organización Mundial de la Salud define a la salud como un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. Ya que la infertilidad es un padecimiento que afecta el estado de bienestar mental y social, se deben realizar medidas médicas y quirúrgicas para su resolución. A su vez, se debe promover la investigación de nuevos procedimientos quirúrgicos y nuevos fármacos y sus dosis para mejorar el pronóstico reproductivo con técnicas de alta y baja complejidad.

Transcendencia:

En México, la infertilidad afecta a 11.8% de las mujeres en edad reproductiva. Según el Instituto Nacional de Geografía e Informática (INEGI) en México existen alrededor de 1.5 millones de parejas con infertilidad.⁴ En 2014 mencionó que la tasa global de fecundidad alcanzó un promedio de 2.2 hijos por mujer, en tanto que en 1999 era de 2.9 hijos y proyecta un descenso continuo y progresivo de dicha tasa⁵.

Vulnerabilidad:

La infertilidad es un padecimiento multifactorial con diferentes abordajes según los factores a afectados. En la población mexicana, que es uno de los países con la tasa de obesidad más alta del mundo, la falta de ovulación es la principal causa de infertilidad. Por lo anterior, se propone un estudio longitudinal prospectivo donde se analicen las dosis de letrozol como tratamiento de infertilidad.

Impacto social:

El letrozol es un inhibidor de la aromatasa utilizado para la inducción a la ovulación. El uso de dosis de 5.0 vs 2.5 en combinación con folitropina alfa no ha sido estudiado, por lo que se propone utilizar dosis bajas esperando el mismo efecto terapéutico. Lo anterior tiene como fin un ahorro económico ya que los inhibidores de aromatasa son medicamentos de alto costo, sin afectar los desenlaces del tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la tasa de éxito de embarazo por ciclo usando el esquema de inducción de ovulación con Letrozol 2.5mg vs. 5mg más folitropina alfa ?

V. HIPOTESIS

HIPÓTESIS NULA

Existe una tasa de embarazo menor utilizando dosis de letrozol 2.5 mg más folitropina alfa por ciclo en comparación a letrozol 5.0 mg más folitropina alfa

HIPÓTESIS ALTERNA

Existe una tasa de embarazo igual o mayor utilizando dosis de letrozol 2.5 mg más folitropina alfa por ciclo en comparación a letrozol 5.0 mg más folitropina alfa

VI. OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la tasa de embarazo utilizando el esquema de inducción de ovulación con Letrozol 2.5mg vs. 5mg más folitropina alfa

Objetivos Específicos

Evaluar la respuesta folicular posterior a estimulación ovárica controlada con letrozol a dosis de 2.5mg vs 5.0 mg en combinación con folitropina alfa

Evaluar la respuesta endometrial posterior a aplicación de letrozol a dosis de 2.5mg vs 5.0mg en combinación con folitropina alfa

VII. MATERIAL Y METODOS

a) **Diseño y tipo de estudio:**

b) Estudio cuasiexperimental.

c) prospectivo,

d) analítico

e) longitudinal.

f) **Universo de trabajo y lugar donde se desarrollará el estudio:** Se estudiaron mujeres con infertilidad candidatas a recibir tratamiento de inducción de la ovulación en la clínica de ovulación en UMAE HGO No. 23 del IMSS en Monterrey N. L.

g) **Criterios de selección**

Criterios de inclusión

- Mujeres
- <40 años
- Con factores de infertilidad corregidos
- Por lo menos 1 trompa de Falopio permeable
- Adscritas a la UMAE HGO No. 23 del IMSS
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio y que cuenten con previo consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión

- Pacientes no candidatas para técnicas de baja complejidad
- No firmen consentimiento informado
- Expediente incompleto
- Mal apego al tratamiento

h) Selección de grupos: Se determinó que para la selección de grupos (Grupo A Letrozol 2.5mg + FSHr y grupo B Letrozol 5.0mg + FSHr). Se seleccionaron días rotativos en los cuales, todas las pacientes que acudieron a consulta en

un mismo día, fueron inducidas en el mismo grupo. Estos días se fueron alternando.

i) Cálculo muestral

Formula para calcular el tamaño de muestra infinita

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2}$$

n = Tamaño de muestra buscado

N = Tamaño de la Población o Universo

z = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC)

e = Error de estimación máximo aceptado

p = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito)

q = (1 - p) = Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado

Z = Índice de confianza 90% = 1.645 2

P= Probabilidad de tasa de embarazo con Letrozol 26%

$$1.645^2 * 26 * 74$$

n= _____

$$10^2$$

$$2.7060 * 1924 / 100$$

$$3206.344 / 100 = 32$$

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Definición de variables

-

- **VARIABLE DEPENDIENTE**

- Tasa de éxito de embarazo

- **VARIABLE INDEPENDIENTE**

-

- Paciente a la que se le indica 2.5mg de letrozol para inducción a la ovulación en esquema de estimulación ovárica controlada combinado con folitropina alfa
- Paciente a la que se le indica 5.0 mg de letrozol para inducción a la ovulación en esquema de estimulación ovárica controlada combinado con folitropina alfa

DEFINICIÓN CONCEPTUAL DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE DE INFORMACIÓN	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
Embarazo bioquímico	Se define como la presencia de gonadotropina coriónica humana con valor mayor a .05 UI/ml evidenciado en Suero sanguíneo	Cualitativa Nominal Dicotómica 1. Si 2. No	HOJA DE MONITOEOLICULAR	Chi cuadrada Odds Ratio
Letrozol	El letrozol es un fármaco perteneciente a la familia de inhibidores de la aromatasas. Ampliamente utilizado en infertilidad a dosis de > 1- 2.5 mg 2- 5.0 mg	Cualitativa dicotómica	Dosis de 2.5mg Dosis de 5.0 mg	
Endometrio	Es el tejido que recubre el interior del útero. Ultrasonográficamente se valorar tanto su grosor como sus características (trilaminar, lineal, homogéneo, heterogéneo)	Grosor endometrial: Cuantitativa continua Tipo de endometrio Cualitativa politómica:	Grosor endometrial: expresada de mm Tipo de endometrio: Trilaminar, lineal, heterogéneo, homogéneo	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Procesamiento de datos y aspectos estadísticos

Los datos fueron vaciados de las hojas de recolección de datos en el programa estadístico IBM SPSS versión 23 para su análisis y procesamiento. Se determinaron estadísticas descriptivas como valores de media, mediana, desviación estándar para variables cuantitativas. Para el análisis de variables categóricas se determinaron proporción de frecuencia y significancia en relación a la comparación con el resto de las variables. Se examinó la distribución de los datos de las variables dependientes en cuanto a si su distribución se apega o no a la normalidad, para definir el tipo de análisis con estadística paramétrica en caso de obtener una distribución normal o no paramétrica en el caso de distribución diferente a la normal.

Se compararon los resultados de los parámetros previamente establecidos. Para las variables de tendencia central se comparó con T de Student ajustado a normalidad y homogeneidad de varianza, se tomó como significativos los valores de P menores a 0.05, en caso de no ser paramétrica se estudiará con la prueba pertinente de acuerdo a la cantidad de categorías presentes con U de Mann-Whitney o bien Kruskal-Wallis.

Para los muestreos categóricos a comparar se empleó prueba exacta de Fisher de 2 colas para describir las diferencias entre los grupos de comparación si las observaciones se realizan con muestras menores de 20, si se tienen muestras mayores o una incidencia esperada mayor del 5 para las comparaciones se empleó prueba de χ^2 de 2 colas, se tomará significativo un valor P menor a 0.05

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

1. Evaluación y autorización del protocolo.

Previa revisión bibliográfica y elaboración del protocolo, se sometió a evaluación del comité de ética y de investigación de UMAE No 23 del IMSS, Hospital de Gineco Obstetricia de la ciudad de Monterrey, Nuevo León.

2. Descripción del estudio.

Estudio de Cohortes

3. Selección de sujetos.

Pacientes con diagnóstico infertilidad candidatas a tratamiento de baja complejidad en la clínica de ovulación de la UMAE 23 en el Hospital de Gineco obstetricia, Dr. Ignacio Morones Prieto en el periodo Octubre 2023 a Octubre 2024. De cada una de las participantes se obtuvo el expediente clínico para recabar la información pertinente al caso. Se seleccionaron mediante la técnica de muestra no probabilística por casos consecutivos con seguimiento a 1 mes con prueba de embarazo

4. Selección de grupos.

- **Grupo A:** Pacientes con diagnóstico de Infertilidad con folitropina alfa y letrozol 5.0 mg

5. **Grupo B:** Pacientes con diagnóstico de Infertilidad con folitropina alfa y letrozol 2.5 mg

Desarrollo del estudio.

Esta investigación se llevó a cabo a través de la recolecta y análisis de información de las pacientes en el servicio de Biología de la Reproducción Humana UMAE HGO No. 23 y se realizó de la siguiente forma:

- Se realizó un estudio de cohorte en donde se evaluó el tasa de embarazo posterior a la administración de letrozol 2.5 mg + folitropina alfa vs letrozol 5.0 mg + folitropina alfa
- Se tomaron de las hojas de registro diario los datos de las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión a este estudio en el servicio de Biología de la Reproducción humana de la UMAE HGO No. 23.
- Una vez identificado los casos, se explicaron riesgos, beneficios y objetivo de la participación en este estudio a cada una de las candidatas; se solicitó la participación voluntaria mediante la firma de consentimiento informado (Anexo 2).
- Se recabaron los resultados de laboratorio de prueba de embarazo de ambos grupos de estudio.
- Se procedió a la recolecta de información como su edad, tipo de infertilidad, número de días de estimulación, grosor endometrial, folículos > 10 cm en el día 7 de estimulación, resultado de prueba de embarazo y los datos fueron plasmados en el instrumento de recolección de datos (Anexo 1).
- Se realizó una base de datos con la información obtenida, se utilizó como instrumento de recolección de datos, una base en el programa de gestión de datos SPSS, diseñada para la recolección de variables establecidas.
- Posteriormente se realizó el análisis estadístico correspondiente.
- Discusión de Resultados.
- Se elaboró la Tesis Final.

ASPECTOS ÉTICOS

1. El investigador garantizó que este estudio tiene 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 22 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el consentimiento informado se formuló por escrito y con los siguientes requisitos:
 - Se elaboró por el investigador principal, señalando la información a que se refiere el artículo 21 y atendiendo a las demás disposiciones jurídicas aplicables.
 - Se revisó y se aprobó por el Comité de Ética en Investigación de la institución de atención a la salud. Se indicaron los nombres y direcciones de dos testigos y la relación que éstos tengan con el sujeto de investigación
 - Se firmaron por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso. Si el sujeto de investigación no sabía firmar, se imprimió su huella digital y a su nombre firmó otra persona que él designó
 - Se extendió por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal.
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará 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 garantizó que:
 - a) Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b) Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.

- c) Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que se garantice reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.
 - d) A todos los pacientes que reunieron los criterios de inclusión se les invitó a participar al estudio.
 - e) Este protocolo se hubiera suspendido si se hubiera comprobado que los riesgos superan los posibles beneficios.
 - f) La publicación de los resultados de esta investigación se preservó la exactitud de los resultados obtenidos.
 - g) Cada posible participante fue informado suficientemente de los objetivos, métodos, beneficios y posibles riesgos previstos y las molestias que el estudio pudo acarrear.
 - h) Se informó a las personas que son libres de no participar en el estudio y de revocar en todo momento su participación y que se solicitó consentimiento informado por escrito, el cual fue aceptado libremente por los pacientes.
 - i) En el momento de obtener el consentimiento informado para participaren el proyecto de investigación, el investigador obró con especial cautela si las personas mantienen con él una relación de dependencia o si existe la posibilidad de que consientan bajo coacción. En este caso, el consentimiento informado fue obtenido por un investigador no comprometido en la investigación y completamente independiente con respecto a esta relación oficial.
 - j) En este protocolo se obtuvo carta de consentimiento informado autorizada por los padres o tutores
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, y el Informe Belmont.

VII. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 90 ciclos de estimulación ovárica controlada. De este total de ciclos, 50 pertenecieron a ciclos de estimulación con 2.5mg (grupo de casos) correspondiente al 55.5% del total de los ciclos (ver tabla 1). Por otro lado, los 40 ciclos restantes pertenecieron al grupo control con 5.0 mg de letrozol, correspondiente 44.5% del total de los ciclos. (ver tabla 2)

Del los 50 ciclos pertenecientes al grupo de casos, se presentaron 7 casos con prueba de embarazo positiva, que corresponde al 14% de tasa de éxito por ciclo. (Ver figura 1)

En cuanto al grupo control, de los 40 casos en tota, se presentaron 6 pruebas positivas, correspondiente a 15% de tasa de embarazo por ciclo (Ver figura 2)

En el grupo de casos, se observó un promedio de línea endometrial de 5.15mm, siendo el valor más bajo obtenido de 3 mm, y el valor más alto de 12 mm. A su vez, se presentaron 2 ciclos de estimulación con línea endometrial homogénea, correspondiente al 4% de los ciclos de tal grupo. (Ver figura 3)

Por otro lado, en el grupo control se observó un promedio de línea endometrial de 6.125mm, con el valor más alto de 9 mm y el valor más bajo de 1 mm. En éste grupo se presentaron 3 ciclos con línea endometrial homogénea, que corresponde al 7.5% de los ciclos del grupo control. (Ver figura 4)

En términos globales, la tasa de embarazo de ambos grupos fue de 14.4%, con una línea endometrial promedio de 5.58, y con un promedio total de 1.54 folículos en cada ciclo.

En nuestro estudio en el grupo de casos comparado con el grupo control para lograr embarazo, tuvimos una $p=.08$, no existe una diferencia estadísticamente significativa por lo que el OR no se puede evaluar pero si existe una diferencia clínica en el número de embarazo con menor dosis de letrozol, pero debemos de aumentar el número de muestra para demostrarlo estadísticamente como es reportado en otros estudios.

IX. DISCUSIÓN

Según Athwal y asociados, el letrozol en combinación con FSH parece ser un agente inductor de la ovulación adecuado versus CC con FSH. Esta combinación puede ser más apropiada en pacientes particularmente sensibles a la gonadotropina y más específico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico.¹⁶ Por tal motivo, el cada vez más infrecuente el uso de clomifeno en ciclos de estimulación ovárica y cada vez más frecuente el uso de letrozol como agente inductor de ovulación.

La dosis empleada de letrozol más utilizada ha sido de 5 mg, pero evidencia reciente expone la posibilidad de diferentes dosificaciones que van desde 2.5 a 7.5 mg en combinación con folitropinas.

Según un estudio publicado por Chen y colaboradores¹⁷, el uso de dosis bajas de letrozol (2.5 mg) es más efectiva para promover el embarazo en mujeres con infertilidad asociada a síndrome de ovario poliquístico si se compara con dosis más altas (5.0mg y 7.5mg). Parte de su sustento se basa en que dosis más bajas de letrozol se asocian a un desarrollo monofolicular, con menos posibilidad de cancelación de ciclos.

El estudio actual tiene como propuesta la disminución de la dosis para minimizar tanto el costo como los efectos secundarios de letrozol, sin afectar negativamente la tasa de embarazo. En los resultados, se observa que en el grupo control se obtuvo una tasa de embarazo del 15% y en el grupo de estudio se obtuvo una diferencia mínima (14%).

Cabe resaltar que en cuanto a respuesta endometrial, el grupo de estudio con dosis más baja de letrozol obtuvo un promedio menor de línea endometrial (5.16mm grupo de estudio vs 6.125mm grupo control) y en su mayoría, ambos grupos lograron un desarrollo adecuado de una línea endometrial trilaminar (96% grupo de estudio vs 97% grupo control).

En cuanto a desarrollo folicular, se observa un patrón similar en ambos grupos, con un promedio de 1.6 folículos en el grupo de estudio y 1.4 folículos en el grupo control.

Por último, se observó que en el grupo de estudio, se reportaron 8 ciclos que ocuparon más de dosis de 75 UI de folitropina recombinante, mientras que en grupo control se reportaron 5 ciclos que requirieron más de las dos dosis de 75UI de folitropina

X. CONCLUSIÓN

Éste estudio concluye con que la dosis de 2.5 mg de letrozol más folitropina para inducción a la ovulación es una estrategia terapéutica viable, con una tasa de éxito de embarazo sin diferencia estadísticamente significativa si se compara con el uso de 5.0mg de letrozol.

Cabe resaltar que es posible el requerimiento de más dosis de folitropina posterior al uso de letrozol a razón de 2.5mg en casos seleccionados, concluyendo a su vez que cada esquema de inducción a la ovulación debe ser seleccionado en base a las características de cada paciente.

En definitiva, ésta tesis logró cumplir con los objetivos generales y específicos que fueron planteados, confirmando así que se cumplen nuestras hipótesis de trabajo.

XI. ANEXOS

ANEXO 11.1 Figuras

FIG. 1 EMBARAZO BIOQUÍMICO EN EOC CON LETROZOL 2.5MG + FOLITROPINA ALFA

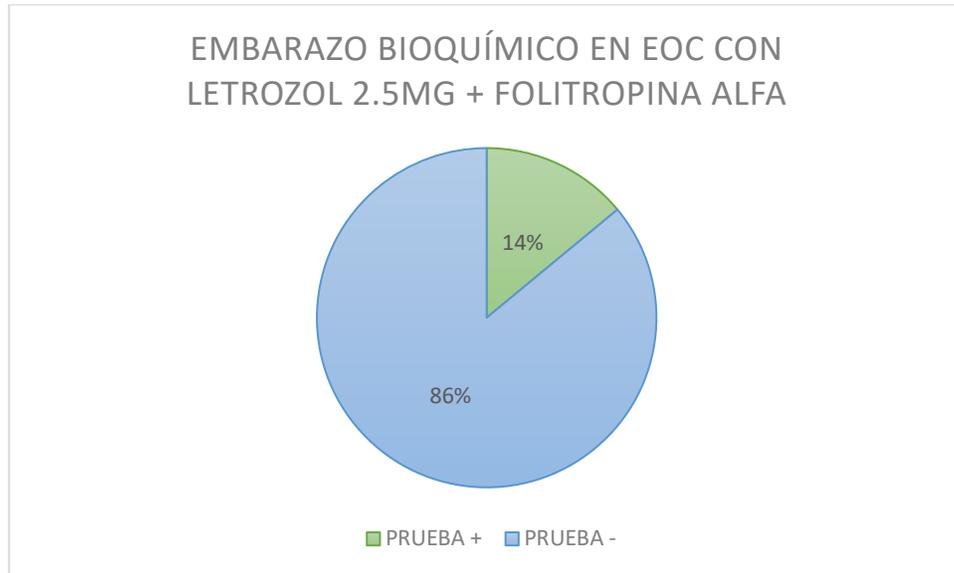


FIG. 2 EMBARAZO BIOQUÍMICO EN EOC CON LETROZOL 5.0 MG + FOLITROPINA ALFA

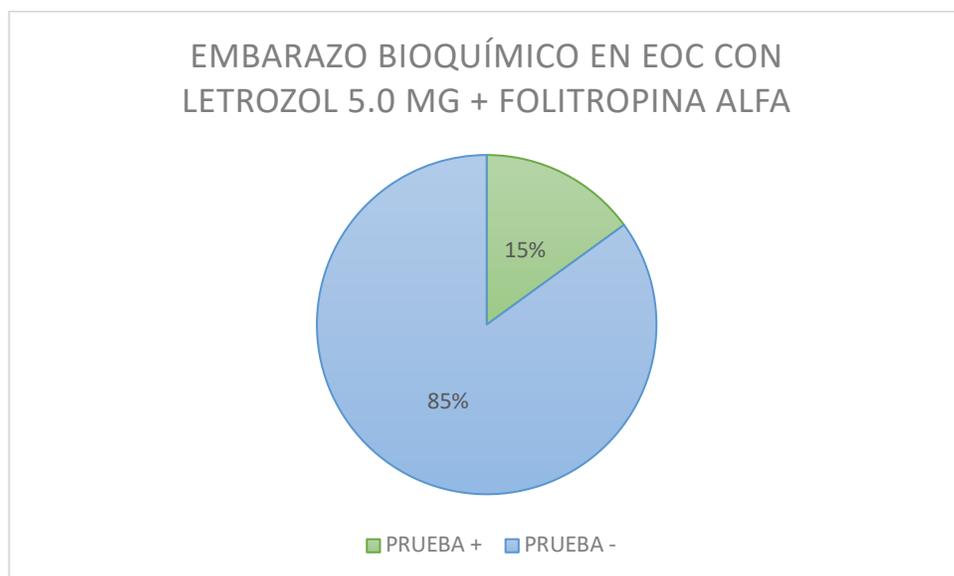


Fig. 3 Línea endometrial en ciclos con EOC a base de letrozol 2.5mg + folitropina alfa

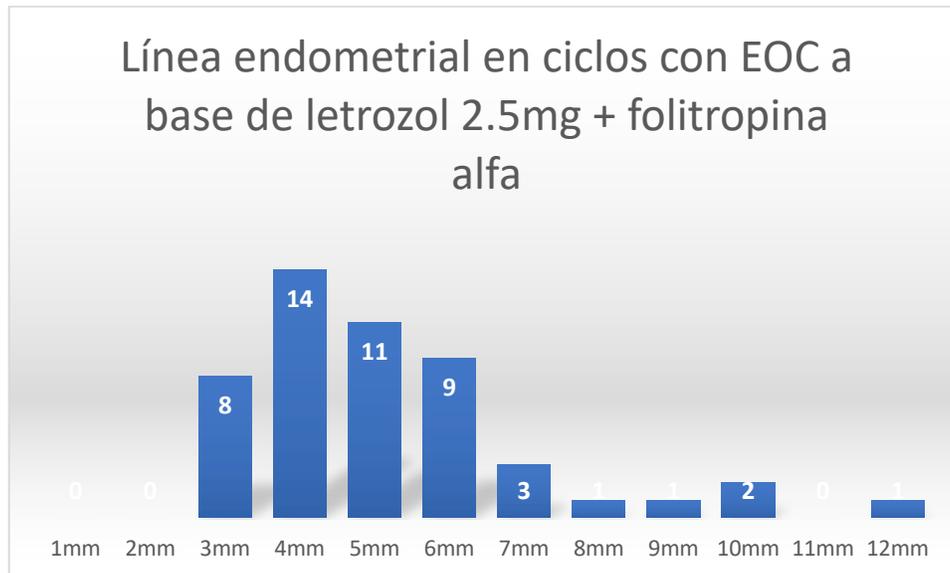
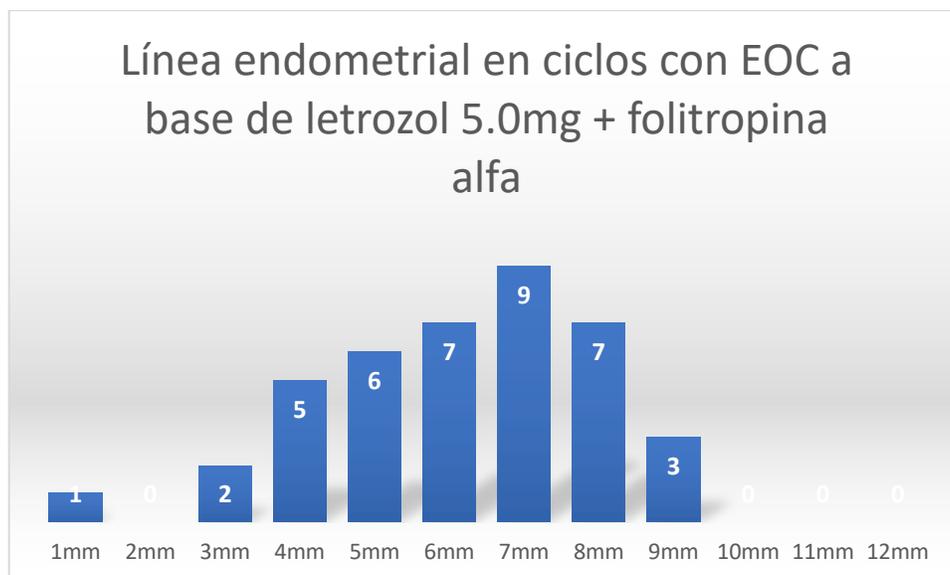


Fig. 4 Línea endometrial en ciclos con EOC a base de letrozol 5.0mg + folitropina alfa



Anexo 11.2 Tablas

TABLA 1. RESULTADOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA CON LETROZOL 2.5 MG + FOLITROPINA ALFA

TOTAL	50 CICLOS
EMBARAZOS	7
% DE TASA DE ÉXITO	14%
PROMEDIO LE	5.16
PROMEDIO FOLICULOS	1.6
% DE LE TRILAMINAR	96%
PROMEDIO FOLICULOS	1.6

TABLA 2. RESULTADOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA CON LETROZOL 5.0 MG + FOLITROPINA ALFA

TOTAL DE CICLOS	40
EMBARAZOS	6
% DE TASA DE ÉXITO	15%
PROMEDIO LE	6.125
PROMEDIO FOLICULOS	1.475
% DE LE TRILAMINAR	97%
PROMEDIO FOLICULOS	1.475

ANEXO 11.3 : HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio_____

TASA DE EMBARAZO CON ESQUEMA DE INDUCCIÓN A LA OVULACIÓN CON LETROZOL 2.5MG VS 5.0 MG MÁS FOLITROPINA ALFA EN PACIENTES CON INFERTILIDAD

FECHA:

--	--	--

DÍA MES. AÑO

EMBARAZO BIOQUÍMICO: SI_____ NO_____

DOSIS DE LETROZOL: 2.5MG_____ 5.0MG_____

ENDOMETRIO: GROSOR_____mm LINEAL_____ TRILAMINAR_____
HIPERECOGÉNICO_____

NÚMERO DE FOLÍCULOS >10MM AL 5TO DÍA DE ESTIMULACIÓN: _____

Anexo 11.4 Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 23
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación

Nombre del estudio:	Asociación de esquema de inducción de ovulación con Letrozol 2.5mg vs. 5mg más folitropina alfa con la tasa de éxito de embarazo por ciclo
Lugar y fecha:	Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia “Dr. Ignacio Morones Prieto” del Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León a ____ de ____ del año 202_ hora ____ : ____
Registro institucional	
Por medio del presente, se le invita a participar en un estudio de investigación que tiene como propósito calcular la tasa de éxito de embarazo con el uso de diferentes dosis de medicamento para provocar embarazo. Al igual que a usted se ha realizado la invitación a otras pacientes para participar en este estudio.	
Justificación y objetivos del estudio:	En nuestro hospital anualmente se atiende un alto número de pacientes en con infertilidad donde se utiliza un medicamento llamado letrozol para conseguir embarazo en casos seleccionados. Al momento no se cuentan con estudios que describan las tasas de embarazo en pacientes mexicanas con el uso diferentes cantidades de éste medicamento por lo cual, su participación en éste estudio ayudará a decidir la dosis adecuada de letrozol para provocar embarazo.
Procedimientos:	Su participación en este estudio consiste en otorgarle cierta cantidad de medicamento para provocar embarazo y posteriormente recopilar datos de su expediente clínico como edad, índice de masa corporal y dosis de medicamento utilizado. Esta información será totalmente confidencial. No se obtendrán fotografías o documentos originales del expediente.
Posibles riesgos y molestias:	Los efectos secundarios del medicamento incluyen sofocos, sudores nocturnos, acidez estomacal, pérdida de cabello. Dichos efectos se pueden observar en menor proporción si se utiliza la dosis propuesta en este estudio.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No existe beneficio económico por participar en el estudio y dentro de los posibles beneficios que recibirá al participar es ayudar junto con otras futuras pacientes la adecuada selección de la dosis de medicamento para provocar la ovulación y conseguir embarazo.
Compromisos del investigador e información de resultados:	Todo el personal que integra la investigación, se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que tenga acerca del estudio que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.
Participación o Retiro:	Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Usted tiene todo el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto. Seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS a la que tiene derecho, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que, si no desea participar en el estudio, su decisión no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que tiene como derechohabiente del IMSS.
Privacidad y confidencialidad:	La información brindada y proporcionada será almacenada de manera confidencial y por separado, al igual que los resultados obtenidos de este trabajo de investigación, para garantizar la privacidad de las pacientes que participen en este estudio.

Todo el equipo que integra la investigación y los médicos que están a cargo de la atención médica en este estudio, sabrán de su participación en este estudio, sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información recabada, al menos que usted de acceso y autorización para proporcionarla si así lo desea. Al finalizar el estudio y los resultados sean presentados o llegar a ser publicados, no se dará ninguna información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será siempre protegida y anónima. Para ello se le proporcionará un número el cual será el indicador en vez de su nombre en la base de datos que realizaremos.

Gastos adicionales: No existen gastos adicionales en este estudio.

Compromisos del participante: Aceptar que sus datos sean evaluados de su expediente en una base de datos.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio:

Dr. Luis Oswaldo De la O, a quien puede localizar en el área de Biología de la Reproducción, en primer piso de la UMAE hospital de Gineco Obstetricia HGO No. 23 del IMSS o en los teléfonos (81) 81503132 Extensión 41362 en un horario de 08:00 a 16:00 h.

Dra Marisela Castañeda Días, a quien puede localizar en el área de Biología de la Reproducción, en primer piso de la UMAE hospital de Gineco Obstetricia HGO No. 23 del IMSS o en los teléfonos (81) 81503132 Extensión 41362 en un horario de 08:00 a 16:00 h.

Dr. Sergio Ulises Camacho Moreno, a quien puede localizar en el área de Biología de la Reproducción, en primer piso de la UMAE hospital de Gineco Obstetricia HGO No. 23 del IMSS o en los teléfonos (81) 81503132 Extensión 41362 disponible las 24 hrs

En caso de dudas o aclaraciones no resueltas sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética en Investigación de la UMAE HGO No. 23 del IMSS en Avenida Constitución y Félix U. Gómez s/n, Colonia Centro. Monterrey, Nuevo León. CP 64000. Teléfono (81) 81503132 Extensión 41403, Correo electrónico: comitedeeticaumae23@gmail.com

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

Nombre y firma del participante

Investigador: Le he explicado el estudio de investigación a la paciente y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre firma y matrícula del investigador que Solicita el consentimiento informado

firma del testigo. Mi firma como testigo certifica que la paciente participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1. Nombre, firma y parentesco con la paciente

firma del testigo. Mi firma como testigo certifica que la paciente participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Testigo 1. Nombre, firma y parentesco con la paciente

Anexo 11.5 Carta de confidencialidad

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL	Carta de confidencialidad
---	---	---------------------------

	UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 23 "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
---	--

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Monterrey N. L. a 12 de Diciembre 2023

EL Dr. Luis Oswaldo De la O Perez investigador responsable del proyecto titulado: **Asociación de esquema de inducción de ovulación con Letrozol 2.5mg vs. 5mg más folitropina alfa con la tasa de éxito de embarazo por ciclo** con domicilio ubicado en Av. Constitución con Av. Félix U. Gómez S/N Col. Centro C. P. 64000, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter de investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

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

Acepto

Investigador responsable
Dr. Luis Oswaldo De la O Perez

Anexo 11.6 Carta de no inconveniencia

 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL	Carta de no inconveniencia
 GOBIERNO DE MÉXICO  IMSS  30 años  PREMIO IMSS A LA COMPETITIVIDAD 2022 DISTINTIVO ÁGUILA DOBLE ORO	UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 23 "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"
Fecha: 12 de Diciembre 2023	
Comité Local de Investigación en Salud Comité de Ética en Investigación Presente	
<p>En mi carácter de Director (a) General de la UMAE HGO N°23 declaro que no tengo inconveniente en que se lleve a cabo en esta Unidad, el protocolo de investigación con título Asociación de esquema de inducción de ovulación con Letrozol 2.5mg vs. 5mg más folitropina alfa con la tasa de éxito de embarazo por ciclo Que será realizado por la Dr. Luis Oswaldo De la O Perez como Investigador (a) Responsable en caso de que sea aprobado por ambos Comités de Evaluación.</p> <p>A su vez, hago mención de que esta Unidad cuenta con la infraestructura necesaria, recursos financieros y personal capacitado para atender cualquier evento adverso que se presente durante la realización del protocolo autorizado.</p> <p>Sin otro particular, reciba con el presente un saludo cordial.</p> <p>Atentamente</p> <p> Dra Norma Cisneros Garcia Directora General de la UMAE HGO N°23</p>	

Activar V

XII. BIBLIOGRAFÍA

- 1- World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision(ICD-11) Geneva: WHO 2018.
- 2- Franik S, Le QK, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 27;9(9):CD010287. doi: 10.1002/14651858.CD010287.pub4. PMID: 36165742; PMCID: PMC9514207.
- 3- World Health Organization. Infertility. Documento informativo 2020 [acceso 07/10/2020]; Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
- 4- Instituto Nacional de Geografía y Estadística (INEGI). Población, hogares y vivienda. 2010. [en línea] url: <<http://www3.inegi.org.mx/sistemas/temas/default.aspx?s=est&c=17484>> Consulta diciembre 2016. [Links]
- 5- Consejo Nacional de Población. CONAPO. Proyecciones de la población 2010-2050 [en línea] url: <<http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones>>.
- 6- Deyhoul, Narjes & Mohamaddoost, Tina & Hosseini, Meimanat. (2017). Infertility-Related Risk Factors: A Systematic Review. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences.* 5. 24-29. 10.15296/ijwhr.2017.05.
- 7- Munro MG, Balen AH, Cho S, Critchley HOD, Díaz I, Ferriani R, Henry L, Mocanu E, van der Spuy ZM; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System†. *Hum Reprod.* 2022 Sep 30;37(10):2446-2464. doi: 10.1093/humrep/deac180. PMID: 35984284; PMCID: PMC9527465.
- 8- Ambildhuke K, Pajai S, Chimegave A, Mundhada R, Kabra P. A Review of Tubal Factors Affecting Fertility and its Management. *Cureus.* 2022 Nov

- 1;14(11):e30990. doi: 10.7759/cureus.30990. PMID: 36475176; PMCID: PMC9717713.
- 9- Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, Arafa M, Panner Selvam MK, Shah R. Male infertility. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):319-333. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33308486.
- 10-Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788. PMID: 34228062; PMCID: PMC9302705.
- 11-Chen, Zi-Jiang & Liu, Jia-Yin & Huang, He-Feng & Qiao, Jie & Zhou, Can-Quan & Huang, Guo-Ning & Sun, Ying-Pu & Yang, Dong-Zi & Liang, Xiao-Yan & Yu, Qi & Sun, Yun & Li, Zheng & Fan, Li-Qing & Xu, Cong-Jian & Huang, Yuan-Hua & Zhang, Xue-Hong & Yang, Jing & Lu, Shao-Ming & Cui, Lin-Lin & Lin, Jin-Fang. (2020). Diagnostic Guidelines for Infertility. *Reproductive and Developmental Medicine*. 4. 11. 10.4103/2096-2924.281853.
- 12- <https://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2019/ams191c.pdf>
- 13-Dai X, Li J, Fu T, Long X, Li X, Weng R, Liu Y, Zhang L. Ovulation induction using sequential letrozole/gonadotrophin in infertile women with PCOS: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2023 Feb;46(2):352-361. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.08.002. Epub 2022 Aug 7. PMID: 36566146.
- 14-Gowri V, Al-Amri A, Almamari TMA, Al Khaduri M, Jaju S. The Success of Ovulation Induction with Letrozole and Gonadotropins in Obese and Nonobese Women: A Study from a Tertiary Center. *Int J Reprod Med*. 2022 Jun 17;2022:1931716. doi: 10.1155/2022/1931716. PMID: 35756974; PMCID: PMC9232370.
- 15-Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Mar 30;12(3):e057132. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057132. PMID: 35354629; PMCID: PMC8968640.

- 16- Athwal A, Chakravorty R, Sur D, Saha R. Use of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(9):4098-4101. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20174068
- 17- Chen LJ, Liu Y, Zhang L, Li JY, Xiong WQ, Li T, Ding H, Li BJ. Sequential 2.5 mg letrozole/FSH therapy is more effective for promoting pregnancy in infertile women with PCOS: a pragmatic randomized controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 15;14:1294339. doi: 10.3389/fendo.2023.1294339. PMID: 38283747; PMCID: PMC10811237.