



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGIA

“EFECTO DEL IODO RADIACTIVO SOBRE LA RESERVA OVARICA EN
MUJERES PREMENOPAUSICAS CON ENFERMEDAD DE GRAVES”

Nombre del Autor: Larry Palomino Pichihua

Nombre del Asesor: Ray Willy Ticse Aguirre

LIMA – PERÚ

2020

2. RESUMEN

Objetivo:

Evaluar los niveles de Hormona Anti-Mulleriana (AMH) después de recibir I-131 en un seguimiento prospectivo de 1 año.

Material y métodos:

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo; se incluirán mujeres con rango de edades 25-35 años con diagnóstico de Enfermedad de Graves y que serán sometidas a I-131 como manejo definitivo. La AMH será medida antes y luego 3,6,9 y 12 meses posteriores a la administración de I-131.

No se conoce la variación de AMH posterior a la administración de I-131 en pacientes con enfermedad de Graves. La AMH refleja la reserva ovárica y la probabilidad de fecundación. Conocer la modificación de esta hormona permitiría optar por una opción de tratamiento definitivo más adecuada para mujeres en edad reproductiva que sufren de hipertiroidismo.

Palabras clave: Hormona Anti-Mulleriana (AMH). Iodo Radioactivo (RAI). Enfermedad de Graves (EG).

3. INTRODUCCIÓN

La primera aparición de la AMH en el desarrollo embrionario es a las 8 semanas en el género masculino produciendo regresión de los conductos Mullerianos y permitir el desarrollo de los conductos de Wolff en epidídimo y vesículas seminales. (1,2,3)

En la mujer esta hormona aparece entre las 32 y 36 semanas de desarrollo embrionario permitiendo el desarrollo de las trompas de Falopio, útero y la vagina en su parte superior y sus niveles se mantienen estables hasta hacer un pico en la pubertad y luego se incrementa a valores más altos alcanzando su acmé a los 24-25 años, posteriormente disminuye paulatinamente hasta casi ser indetectable en la menopausia. (1,2,3)

La AMH es una glicoproteína homodimérica unida por puentes disulfuro con peso de 140kDa (4) y cuyo gen se encuentra en el cromosoma 19 p13.3. Esta hormona pertenece a la familia del Factor de Crecimiento Transformante β ((TGF- β). Tiene un receptor transmembrana Serina/Treonina quinasa que generan modificaciones a la proteína Smad. (1,2,3)

La AMH se forma inicialmente como ProAMH 560 aminoácidos pero se eliminan 24 aminoácidos glicosados. Se unen 2 proAMH cada una de 70kDa para formar la molécula completa. Una nueva proteólisis de AMH deja un fragmento N-terminal llamado proRegión 115kDa *AMHN* y un dominio C-terminal región madura de 25 KDa *AMHC*. *AMHC* actúa sobre el receptor *AMHR II* e induce la activación del receptor *AMHR I* por la porción N. Una vez activado el *AMHR I* fosforila la proteína Smad y esta ingresa al núcleo para estimular genes específicos. (4)

La concentración sérica de AMH aparece cuando ocurre el reclutamiento ovárico y el folículo preantral (4,5) y antral temprano sobre todo cuando el tamaño de los folículos no supera 8mm siendo mayores sus concentraciones entre 4 y 8mm. Existe correlación paralela entre los niveles de AMH y crecimiento folicular.

La AMH disminuye la sensibilidad a la FSH en el folículo (1,2,5) además regula la esteroidogénesis por inhibición de la aromatasas y reduce la concentración de estradiol intrafolicular. (6)

Existe relación proporcional entre el conteo de folículos antrales (AFC) y AMH. Esta última refleja indirectamente el tamaño de folículo primordial, por lo tanto es un buen marcador de *reserva ovárica* (número de folículos primordiales presentes en el Ovario (7) frente a los clásicos marcadores del ciclo ovárico y menstrual como FSH, Inhibina Estradiol (E2) y AFC pues la *AMH no se ve influenciado por el ciclo menstrual*. (1,2,3,8)

La terapia con Iodo Radiactivo (RAI, I-131) es la opción más utilizada en el manejo de Enfermedad de Graves, es de fácil aplicación, tolerable, seguro y eficaz. (9,10)

I-131 emite dos tipos de radiación: Beta β y Gamma γ . La primera para terapia y la segunda para diagnóstico. El tiempo de vida media física (Tf) del I-131 es de 8.04 días. Tiempo de vida media biológica (Tb) en la glándula tiroidea es de 120 días. Tiempo de vida media efectiva (Te) es 7.6 días la cual es resultados de la siguiente formula $Te = T_f \times T_b / T_f + T_b$. (10,11)

La radiación β produce efectos físicos con acción ionizante o excitación celular; el efecto químico con presencia de radicales libres y efecto biológico con daño directo al DNA. (10)

Durante las primeras 3 horas ocurre difusión por el estómago, 48 horas después ya se puede encontrar en plasma, al tercer o cuarto día solo existe el 50% de radioactividad la cual desaparecerá paulatinamente en los días posteriores. (10,12)

El volumen sanguíneo ovárico corresponde a 35% de su masa generando una dosis absorbida de 1.140 \pm 0.281 Gy. 14 La radiación modifica la acción de los ovocitos (7), incrementa la apoptosis y producen fibrosis. (3,8,13)

RAI afecta a los folículos de crecimiento modificando la AMH (1) produciendo daño gonadal e infertilidad.(2) Las mujeres más vulnerables son aquellas con más de 35 años incluso con dosis menores de 30mCi de I-131 que se plantea como límite de daño por RAI. (14) Pero los abortos están presentes durante el primer año post RAI incluso con dosis tan bajas de solo 10 mCi. (11,15)

Después de RAI se produce una modificación tricíclica de la AMH con disminución del 49% a los 3 meses posteriores donde el daño ovárico es más severo. (16), se incrementa entre los 3-6 meses y luego se mantiene estable entre los 9 y 12 meses. Durante esta presentación se observó mayores niveles de FSH y LH lo que refleja el declive de la función ovárica. (2,14,15)

AMH es un predictor de menopausia, indetectable 5 años antes de la menopausia (3,7,8), La terapia con RAI puede disminuir la edad de presentación de menopausia

e incluso algunos trabajos mencionan como punto de corte 100 mCi para dicho efecto. (15)

Un único trabajo que busco evaluar el efecto de RAI en el tratamiento de cáncer diferenciado de tiroides DTC y su modificación de AMH uso como grupo control a 5 mujeres con enfermedad de Graves con edad promedio 33.6 años tuvieron AMH basal de 2.6 ng/mL. Recibieron 13 mCi de I-131. El control posterior de AMH fue 3.3+/-2.35, 3.6+/-2.14, 3.3+/-2.52, y 3.4+/-1.83 ng/mL a los 3, 6,9 y 12 meses. (14)

No hay diferencia en la dosis de I-131 usada y afectación ovárica. Se considera que la menor dosis para disminuir la AMH es de 30mCi cuando reciben tratamiento por Cáncer y solo 10 mCi cuando es por Enfermedad de Graves. (14)

La primera causa de Hipertiroidismo en el mundo es la Enfermedad de Graves. Las alteraciones del ciclo menstrual son 2.5 veces más en mujeres hipertiroides que en los controles. (17,18) Anovulación y fertilidad reducida son características del Hipertiroidismo. (19,20,21)

Los niveles de estrógenos y LH son mayores en todas las fases del ciclo menstrual. Pero el pico de LH muchas veces está ausente. Incremento de la Globulina de Unión Hormonas Sexuales (SHBG),testosterona y androstenediona; FSH no alterada, aunque pocos estudios refieren también su incremento(17) sin anormalidades ováricas ni endometriales.(18,21,22) Variación de las fracciones libres de gonadotropinas por alteración de la SHBG. A nivel central presentan mayor sensibilidad a la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH). (17,19,22)

La AMH es una hormona que representa de manera indirecta la reserva ovárica y esta tiene implicaciones en fertilidad y menopausia. Por un lado la Enfermedad de Graves ya produce alteración del estado ovárico generando disturbios menstruales y disminuyendo la probabilidad de embarazo de forma natural.

La terapia con Iodo-131 y la radiación intrínseca dañara en mayor o menor grado la función ovárica modificando el nivel de AMH y siendo esta un marcador de reserva ovárica se vio que posterior a la administración de I-131 se generaban alteraciones menstruales e incluso menopausia a menor edad.

Dos tipos de daños gonadales directos (Hipertiroidismo y radiación) generando el mismo efecto con alteración de la menstruación, disminución de la fertilidad, bajas tasas de resultados positivos en Tecnologías de Reproducción Asistida y presentación de menopausia a menor edad.

Recordar que todos los estudios publicados solo evalúan la acción de I-131 sobre la función ovárica en pacientes que han recibido radiación por cáncer diferenciado de tiroides y se vio no influencia de la Dosis administrada ya que la mínima dosis fue de 30mCi hasta por encima de 500 mCi todos generando alteración de la AMH.

Este trabajo trata de verificar como es que varían las concentraciones de AMH en pacientes con Enfermedad de Graves y que reciben dosis bajas de I-131 para poder conocer el comportamiento de reserva ovárica ya de por si dañada por la disfunción tiroidea. Este trabajo es el primero que evalúa la reserva ovárica en Enfermedad de Graves posterior a la administración de I-131.

4. OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERAL:

Analizar el efecto del Iodo Radioactivo a dosis bajas sobre la función ovárica en mujeres pre menopáusicas con Enfermedad de Graves que acuden al Hospital Cayetano Heredia.

OBJETIVO ESPECIFICO:

Cuantificar los niveles plasmáticos de AMH posterior a la administración de RAI

Cuantificar los niveles de plasmáticos de FSH, LH y E2 posterior a la administración de RAI

Cuantificar niveles de hormonas tiroideas durante el seguimiento posterior a la terapia con RAI.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

Cuasi-Experimental, Medidas repetidas, de un solo grupo, longitudinal de múltiples observaciones.

b) Población:

Pacientes con enfermedad de Graves que acuden a consultorio de Endocrinología del Hospital Nacional Cayetano Heredia quienes requieren manejo definitivo con RAI y que recibieron dicha terapia desde 01 de Enero del 2020 hasta el 31 de Diciembre del mismo año.

Criterio de inclusión:

- Pacientes mujeres que hayan aceptado y firmado el consentimiento informado
- Edad entre 25 y 35 años.
- Que hayan tenido embarazo previo de forma natural
- Diagnosticadas de Enfermedad de Graves (Clínica, perfil tiroideo, ecografía tiroidea y TRAb) y que en los últimos 3 meses estén con dosis estables de tionamidas.
- Ciclos menstruales sin alteración en los últimos 3 meses

Criterio de exclusión:

- Uso previo de RAI
- Uso de anticonceptivos
- Cirugía ginecológica previa (Ovárica y/o tubarico)
- Procesos neo proliferativos
- Haber recibido quimioterapia o radioterapia
- Sobrepeso/Obesidad
- Uso de Tecnologías de Reproducción Asistida
- Uso de corticoides, Agonistas de la GnRH

- Fumadoras
- Síndrome de Ovario Poliquístico
- Hipertiroidismo por otras causas: Bocio Multinodular Toxico. Nódulo Toxico.
- Uso de propiltiouracilo, litio, u otro agente distinto a tiamazol
- Que haya sido expuesto a agentes iodados en los últimos 6 meses (Imágenes, amiodarona)
- Presencia de Orbitopatía de Graves con puntaje de CAS ≥ 3
- Presencia de Nódulo Tiroideo Sospechoso de Malignidad
- Función Renal alterada (TFG $\leq 60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)

c) Muestra

Tipo de muestreo no probabilístico por conveniencia.

Unidad de análisis: ficha de recolección de datos

Unidad de muestreo: consultorio externo de Endocrinología

Definición de marco muestra:

Se va a analizar los datos obtenidos de los exámenes de laboratorio de la mujeres hipertiroideas por Enfermedad de Graves (unidad de análisis), la unidad de muestreo lo constituirá los consultorios externos de Endocrinología.

d) Definición operacional de las variables.

ANEXO 1 – OPERACIONALIZACION

e) Procedimientos y técnicas

Toda mujer entre 25-35 años que acuda al servicio de Endocrinología del Hospital Nacional Cayetano Heredia solicitando consulta médica por disfunción tiroidea causado por Enfermedad de Graves y que será sometida a terapia con yodo radioactivo como manejo definitivo será entrevistada si se le informara sobre el estudio.

Las mujeres que acepten participar en el estudio recibirán consentimiento informado la cual debe estar debidamente firmada. (ANEXO 4)

Durante la vivista inicial cada participante será interrogada sobre sus antecedentes ginecológicos de importancia para la investigación (edad de menarquia) además de uso actual de tionamidas, dosis y efectos adversos.

Las pacientes recibirán terapia con Iodo Radiactivo (I-131) a dosis fijas recomendada por la Asociación Americana de Tiroides (ATA) entre 10 – 15 mCi. Variando la dosis mayores cuando presenta bocio grande o recibe terapia a dosis alta de tionamidas (>30mg) y menores dosis según volumen tiroideo y peso general de paciente. Pero no recibirá dosis menores de 8 mCi ni mayores de 20 mCi.

Paciente será evaluada en el departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) donde recibirá la dosis de I-131. Paciente restringirá la ingesta de Iodo (Protocolo realizado por INEN) además de continuar con dosis de tionamidas hasta 48 horas antes de recibir la dosis de iodo radiactivo. Posterior a la administración de I-131 si paciente recibe dosis altas de tionamidas (>30 mg) podría recibir el 50% de sus dosis y si no puede prescindir de dicho fármaco. Esta decisión se hará en la evaluación por consultorio externo.

Todas las participantes serán evaluadas el tercer día del ciclo menstrual con mediciones de AMH, FSH, LH y Estradiol antes de recibir iodo radioactivo y posterior a dicha terapia a los 3, 6,9 y 12 meses. Además se incluirá mediciones de perfil tiroideo TSH, T4L y T3T.

La muestra será obtenida por la mañana entre las 7-8am.

Paso 1: Ficha de recolección de datos para recopilar información de utilidad para la investigación como edad, tiempo de diagnóstico, dosis de tionamidas, Edad de la menarquia; así como perfil tiroideo (TSH, T4libre y T3Total) y la dosis de I-131 recibida.

ANEXO 2 - FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Paso 2: Toma de muestra y análisis laboratorial (ANEXO 3)

Paciente acudirá a laboratorio de referencia al tercer día del ciclo menstrual correspondiente.

La condiciones a acudir serán estado de ayuna (8 -12 horas) y la muestra será tomada entre la 7 – 8 am.

Paciente en posición sentada será evaluado por personal de laboratorio para la elección de accesibilidad vascular (vena de flexura del codo) y se procederá a realizar las medidas de asepsia y antisepsia para obtener muestra sanguínea venosa que será procesada mediante centrifugado a 4000 rpm por 5 minutos y luego serán preservadas a -80°C.

Se tiene que tener en cuenta que las participantes no deben recibir ningún suplemento que contenga **BIOTINA**, para evitar el riesgo de entrecruzamiento.

Todos los análisis se realizara mediante Inmunoanálisis electroquimioluminiscente (ECLIA). Se utilizara el equipo Analítico Modular COBAS e601 MODULAR ANALYTICS E170 (Numero de código 782) con sus respectivos reactivos.

Hormona Antimulleriana: Principio del test: Reacción inmune tipo “Sandwich” duración del análisis 18 minutos.

Primera incubación: 50 µL de la muestra, anticuerpo monoclonal Biotinilado específico para AMH y un anticuerpo monoclonal específico de AMH marcado con un complejo de rutenio formando un complejo tipo “sándwich”

Segunda incubación: Después de la adición de micro partículas recubiertas con estreptavidina, el complejo se une a la fase sólida a través de la interacción de biotina y estreptavidina. La mezcla de reacción se aspira a la celda de medición donde las micropartículas se capturan magnéticamente en la superficie del

electrodo. Las sustancias no unidas se eliminan con ProCell/ProCell M. La aplicación de un voltaje al electrodo induce emisión quimio luminiscente que se mide mediante un fotomultiplicador. Los resultados se determinan a través de una curva de calibración que es específica del instrumento.

Requerimientos: Muestra sérica tomada en tubo simple. NO USAR EDTA.

Los niveles de AMH considerados serán aquellos relacionados con el pronóstico de fertilidad y su asociación con terapias de reproducción asistida que es donde existe más evidencia científica. (23)

AMH < 0.5 ng/mL predice una reserva ovárica reducida con menos de tres folículos

AMH < 1.0 ng/mL predice la reserva ovárica basal con una probabilidad de folículos limitados.

AMH > 1.0 ng/mL pero < 3.5 ng/mL sugiere una buena cantidad de folículos.

AMH > 3.5 ng/mL predice una respuesta vigorosa a la estimulación ovárica.

Los siguientes exámenes poseen el mismo principio que el realizado por AMH con diferencia de anticuerpos monoclonales específicos para cada hormona.

Hormona Folículo Estimulante (FSH): Se utilizara el reactivo Elecsys FSH Cobas ® de Roche. Anticuerpo monoclonal FSH.

Hormona Luteinizante (LH): Se utilizara el reactivo Elecsys LH Cobas ® de Roche. Anticuerpo monoclonal específico para LH.

Estradiol (E2): Se utilizara el reactivo Elecsys Estradiol III Cobas ® de Roche. Anticuerpo monoclonal específico para Estradiol.

HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES (TSH): Se utilizara el reactivo Elecsys TSH Cobas ® de Roche. Anticuerpo monoclonal específico para TSH.

TETRAIODOTIRONINA LIBRE (T4L): Se utilizara el reactivo Elecsys FT4 III Cobas ® de Roche. Anticuerpo monoclonal específico para T4L.

TRIODOTIRONINA TOTAL (T3T): Se utilizara el reactivo Elecsys FT3 III Cobas ® de Roche. Anticuerpo monoclonal específico para T3T.

e) Aspectos éticos del estudio:

El presente proyecto antes de ejecutarse deberá ser aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Hospital Nacional Cayetano Heredia así como del Servicio de Endocrinología. El proyecto de Investigación se registrará por los principios y lineamientos de la Declaración de Helsinki. Solo serán incluidas a participar en el estudio con firma y aceptación de consentimiento informado.

f) Plan de análisis

Para las características clínicas y demográficas de las participantes se usará U de Mann-Whitney para parámetros continuos o la Prueba exacta de Fisher para categóricos. Los datos continuos serán dados en medias o desviación estándar media (Mínimo y máximo)

ANOVA unidireccional o la prueba de Kruskal-Wallis se utilizará para determinar diferencias significativas entre las medias de tres o más grupos independientes. Si no se cumplieron los supuestos para las pruebas paramétricas, usamos el método de Friedman y Pruebas de Wilcoxon. La variabilidad de la normalidad de las distribuciones se hará usando el Test de Kolmogorov-Smirnov.

Para evaluar los niveles de AMH en el tiempo después de RAI se usará un modelo lineal mixto, utilizando la covarianza de matriz no estructurada, ajustada por edad y dosis. La correlación de Spearman se utilizará en el análisis univariado. Para identificar factores relacionados con recuperación, se usará un modelo de regresión logística. El nivel de significación será de $P < 0.05$.

El análisis estadístico será desarrollado por el software SPSS IBM SPSS Statistics for Windows Versión 21.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Markers Z, Syeda F, Khalid A, Rabia M. Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve. Disease Markers. Volume 2016, Article ID 5246217, 9 pages.
- 2.- Simone L, Broer L, Frank JM, Joop SE, et al. Anti-Mullerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications. Human Reproduction Update, Vol.0, No.0 pp. 1–14, 2014
- 3.- Mathilde V, Labrosse J, Krief F, Cedrin-Durnerin I, Comtet M, Grynberg M. Anti Mullerian Hormone: more than a biomarker of female reproductive function, Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2019 Jan;48(1):19-24.
- 4.- Rzeszowska M, Leszcz A, Putowski L, Hałabiś M, Tkaczuk-Włach J, Kotarski J, et al. Anti-Müllerian hormone: a critical factor for female fertility and reproductive health. Ginekol Pol 2016;87(7):532-537.
- 5.- Pankhurst MW, et al. A putative role for anti-Müllerian hormone (AMH) in optimising ovarian reserve expenditure. Journal of Endocrinology Volume 233: Issue 1 Page: R1–R13.
- 6.- Giusti M, Mittica M, Comité P, Campana C, Gay S, Mussap M, Anti-Müllerian Hormone in Pre-Menopausal Females After Ablative Radioiodine Treatment for Differentiated. Thyroid Cancer. Endocrine 60 (3), 516-523 Jun 2018.
- 7.- Ho Yan QW, Anderson RA. The role of antimullerian hormone in assessing ovarian damage from chemotherapy, radiotherapy and surgery. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity, 25 (6), 391-398 Dec 2018

- 8.- Iwase A, Osuka S, Goto M, Murase T, Nakamura T, Takikawa S, et al. Clinical application of serum anti-Müllerian hormone as an ovarian reserve marker: A review of recent studies. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 44, No. 6: 998–1006, June 2018.
- 9.- Xing YZ, Zhang K, Jin G. Predictive factors for the outcomes of Graves' disease patients with radioactive iodine (¹³¹I) treatment. *Bioscience Reports* (2020) 40 BSR20191609.
- 10.- Wyszomirska A. Iodine-131 for therapy of thyroid diseases. Physical and biological basis. *Nuclear Medicine Review* 2012, 15, 2: 120–123.
- 11.- Evranos B, Faki S, Burcak S, Bestepe NP, Ersoy R, Cakir B. The effects of radioactive iodine therapy on ovarian reserve: A prospective pilot study. *Thyroid*, 28 (12), 1702-1707 Dec 2018
- 12.- Izembart M, Chavaudra J, Aubert B, Vallee G. Retrospective Evaluation of the Dose Received by the Ovary After Radioactive Iodine Therapy for Thyroid Cancer. *European Journal of Nuclear Medicine.* 19 (4), 243-7 1992.
- 13.- Merlotti L, Kuohung W, Rinehart J. Current clinical applications of antimullerian Hormone. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity* 25 (6), 373-376 Dec 2018.
- 14.- Yaish I, et al. A Single Radioactive Iodine Treatment Has a Deleterious Effect on Ovarian Reserve in Women with Thyroid Cancer: Results of a Prospective Pilot Study. *Thyroid* Vol. 28, No. 4 Apr 2018.522-527
- 15.- Sawka AM, et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clinical Endocrinology* (2008) 69, 479–490.
16. - Acibucu F, Acibucu DO, Akkar OB, Dokmetas HS. Evaluation of Ovarian Reserve with AMH Level in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer Receiving Radioactive Iodine Ablation Treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 124 (10), 593-596 Nov 2016.
- 17.- Gerasimos E, et. Thyroid disease and female reproduction. *Fertility and Sterility* vol. 74, no. 6, December 2000.
18. - Yoko Kakuno, et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. *Endocrine Journal* 2010, 57 (12), 1017-1022.
- 19.- Koutras DA. Disturbances of Menstruation in Thyroid Disease. *Ann N Y Acad Sci*, 816, 280-4 1997 Jun 17.
- 20.- Krassa GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Batrinos M. Menstrual Disturbances in Thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 40 (5), 641-4 May 1994.
- 21.- Goldsmith RE, Somers H, Sturgis, LJ, Stanbury JB. The menstrual pattern in thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 12, Issue 7, 1 July 1952, Pages 846–855.

22.- Akande EO. Plasma concentration of gonadotrophins, oestrogen and progesterone in thyrotoxic women. British Journal of Obstetrics and Gynaecology July 1975. VO 82.pp. 541-551.

23.- Toner JP, Seifer DB. Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimüllerian hormone. Fertil Steril. 2013 Jun;99(7):1825-30. Epub 2013 Mar 30.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Tabla 1. Presupuesto

Recursos	Presupuesto (soles)
PERSONAL	
Tutoría y asesoría de trabajo	0.00
Recolector de datos	100.00
Exámenes Auxiliares Por Evaluación (Precio Unitario)	200.00
Presentación de la investigación	50.0
SERVICIOS	
Reproducción de material (copias, impresiones)	100.00
Transcripción	100.00
Procesamiento de datos	100.00
Gastos de transporte	50.00
TOTAL	700.00

Tabla 2. Cronograma

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES						
Actividad	2019		2020		2021	
	Noviembre a Diciembre		Enero a Diciembre		Enero	Febrero
Elaboración del proyecto de investigación	X					
Recolección de datos			X			
Organización y análisis de los resultados					X	
Discusión de resultados					X	
Presentación del reporte final						X

8. ANEXOS

ANEXO 1

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	NIVEL DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Cuantitativa, discreta, Independiente	Tiempo en años al momento de la evaluación	25-29 años 30-35 años	Intervalo años	Años
Edad Menarquia	Independiente Cuantitativa	Tiempo en años de ocurrido la primera menstruación	Menos 10; 10-12 13-15; Más de 15	Intervalo años	Años
Tiempo de diagnóstico de enfermedad de Graves	Independiente Cuantitativa	Periodo de tiempo en meses desde el diagnostico hasta la evaluación	<1 mes 1-3meses >3 meses	Intervalo meses	Meses
Dosis de tionamidas	Independiente Cuantitativa	Cantidad por día de tionamidas recibidas como tratamiento.	5-10 mg 11-20 mg 21-30 mg Más de 30 mg	Intervalo dosis	Miligramos
TSH	Cuantitativa Continua Independiente	Niveles de tirotopina medidos durante el tiempo de evaluación	< 0.1 0.1 – 0.4 0.5-1 > 1	Intervalo	mUI/L
T4 libre	Dependiente Cuantitativa	Niveles de T4L medidos durante el tiempo de evaluación	Menos de 0.80 Entre 0.80 - 1.80 Más de 1.80	Intervalo	ng/dL
T3 total	Dependiente Cuantitativa	Niveles de T3T medidos durante el tiempo de evaluación	Menos de 60 Entre 60 – 200 Más de 20	Intervalo	ng/dL
Dosis de I-131 recibida	Independiente Cuantitativa	Radiación total administrada	Menos 10 10 – 12 13 – 15 16 - 20	Intervalo	mCi
Niveles de AMH	Dependiente Cuantitativa	Concentración sérica de AMH	<0.5 <1.0 > 1.0 - < 3.5 > 3.5	Intervalo	ng/mL
Niveles de FSH	Dependiente Cuantitativa	Concentración sérica de FSH	Menos 1 1-3.7 3.8-8.8 Más de 8,8	Intervalo	mUI/L
Niveles de LH	Dependiente Cuantitativa	Concentración sérica de LH	Menos 1 1-1,8 1.9-12,5 Más de 12.5	Intervalo	mUI/ml
Niveles de E2	Dependiente Cuantitativa	Concentración sérica de E2	Menos 1 1-10 11-69 Más 69	Intervalo	pg/ml

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS SOBRE EVALUACION DE NIVELES DE HORMONA ANTIMULLERIANA EN MUJERES PREMENOPAUSICAS DESPUES DE RADIOTERAPIA CON I-131 POR ENFERMEDAD DE GRAVES.

Numero de ficha:

Nombre:

Edad: () 25-29 años () 30-35 años

Inicio de Menstruación:

() Menos 10 años; () 10-12 años; () 13-15 años; () Más de 15

Tiempo de diagnóstico de Enfermedad de Graves:() <1 mes; () 1-3meses; () >3 meses

Dosis de tionamidas: () 5-10 mg; () 11-20 mg; () 21-30 mg; () Más de 30 mg

Nivel de TSH:

() < 0.1 mUI/L; () 0.1– 0.4 mUI/L; () 0.5-1 mUI/L; () > 1 mUI/L

Nivel de T4L:

() Menos de 0.80 ng/dL; () Entre 0.80 - 1.80 ng/dL; () Más de 1.80 ng/dL

Nivel de T3T:

() Menos de 60 ng/dL; () Entre 60 – 200 ng/dL; () Más de 200 ng/dL

Dosis de I-131:

() Menos 10 mCi; () 10 – 12 mCi; () 13 – 15 mCi; () 16 – 20mCi

ANEXO 3

	Antes de RAI	3 meses después de RAI	6 meses después de RAI	9 meses después de RAI	12 meses después de RAI
AMH ng/mL					
FSH mUI/mL					
LH mUI/mL					
Estradiol pg/mL					

AMH: Hormona Antimulleriana. FSH: Hormona foliculoestimulante, LH: Hormona luteinizante. RAI: Iodo radioactivo.