



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”  
SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA REPRODUCTIVA**

**EXPERIENCIA DE UN PROGRAMA DE FIV/ICSI,  
FACTORES DETERMINANTES DE EMBARAZO  
Y RESULTADOS PERINATALES**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE  
LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA**

**DRA. PATRICIA ZULEMA MÁRQUEZ IRIBE**

**DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO  
PROFESOR TITULAR**

**DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO  
DIRECTOR DE TESIS**



**MÉXICO, D. F.**

**2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

### **EXPERIENCIA DE UN PROGRAMA DE FIV/ICSI, FACTORES DETERMINANTES DE EMBARAZO Y RESULTADOS PERINATALES**

---

**DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

---

**DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

---

**DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO**  
DIRECTOR DE TESIS  
MÉDICO ADSCRITO DE LA SUBDIRECCIÓN DE BIOLOGÍA DE LA  
REPRODUCCIÓN HUMANA  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

## **DEDICATORIAS**

**A Dios y la Virgen de Guadalupe por guiarme y darme fortaleza**

**A mis padres por su apoyo incondicional**

**A todos los doctores que formaron parte de este camino**

**A mis amigos de la especialidad**

## INDICE

RESUMEN.....	5
I. INTRODUCCIÓN.....	7
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
III. RESULTADOS .....	16
IV. DISCUSIÓN.....	27
V. CONCLUSIONES.....	36
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

## **EXPERIENCIA DE UN PROGRAMA DE FIV/ICSI, FACTORES DETERMINANTES DE EMBARAZO Y RESULTADOS PERINATALES**

**Objetivo:** Describir la experiencia de un programa de Reproducción Asistida, evaluar factores determinantes de embarazo y resultados perinatales.

**Tema:** Reproducción Asistida

**Tipo de Estudio:** Estudio descriptivo, comparativo, retrospectivo y longitudinal.

**Material y método:** Se analizaron los ciclos de FIV/ICSI del 01.01.2006 – 31.05.2009. Se estudiaron las variables: edad, tipo y tiempo de infertilidad, dosis total de FSH, días de estimulación, número folículos totales y maduros, día aplicación de hCG, parámetros seminales, número y calidad de ovocitos, tasa de fertilización y embarazo. Las pacientes llevaron un protocolo de estimulación ovárica con FSHr o menotropinas más un análogo de GnRH.

**Resultados:** Se analizaron 453 ciclos. La tasa de fertilización fue 62.9%, implantación 41.8% y embarazo por aspiración y transferencia de 28.5 y 29.1% respectivamente. La tasa de embarazo por transferencia en FIV e ICSI fue 28.6 y 35.6% respectivamente. Las variables con significancia estadística entre embarazadas y no embarazadas fueron la dosis total de FSH usada ( $p < 0.001$ ), días de estimulación ( $p < 0.007$ ), día de aplicación de hCG ( $p < 0.003$ ) y el número de ovocitos fertilizados ( $p < 0.03$ ). La tasa de aborto fue 32.6% y de ectópico 5.9%. El 55.4% lograron embarazo con feto único.

**Conclusiones:** La tasa de embarazo se mantuvo constante durante el periodo de estudio y la tasa de embarazo clínico se mantiene dentro de los rangos publicados. Las variables predictivas de embarazo fueron la dosis total de FSH, los días de estimulación, el día de aplicación de hCG y el número de ovocitos fertilizados.

**Palabras claves:** FIV/ICSI, Factores pronósticos, Tasa de embarazo.

## **A FIV/ICSI PROGRAM EXPERIENCE, PREGNANCY PRONOSTIC FACTORS AND PERINATAL AUTCOMES**

**Objective:** To describe an Assisted Reproduction program experience, to evaluate the pregnancy prognostic factors and the perinatal outcomes.

**Subject:** Assisted Reproduction.

**Design:** Descriptive, comparative, retrospective and longitudinal study.

**Material and methods:** From 01.01.2006 to 05.31st.2009 FIV/ICSI cycles were analyzed. The age, infertility type and duration, FSH total dosage, stimulation days, total and mature follicle number, hCG day injection, semen quality, oocytes number and quality, fertilization and pregnancy rate were studied. The patients were treated with a rFSH or menotropins controlled ovarian stimulation protocol with a GnRH agonist or antagonist.

**Results:** 453 cycles were analyzed. The fertilization and implantation rate were 62.9 and 41.8%, the clinical pregnancy rate per retrieval and transfer were 28.5 and 29.1% respectively. The pregnancy rates per transfer were 28.6 for IVF and 35.6% for ICSI. The total FSH dosage used ( $p<0.001$ ), the stimulation days number ( $p<0.007$ ), the hCG day injection ( $p<0.003$ ) and the fertilized oocytes reached statistically significant difference. The miscarriage and ectopic pregnancy rates were 32.6% and 5.9% respectively. The 55.4% of deliveries were singleton.

**Conclusions:** The reached clinical pregnancy rate is according with the published in the literature. The pregnancy prognostic factors were: the FSH dosage used, the stimulation days number, the hCG day injection and the fertilized oocytes number.

**Key words:** IVF/ICSI; pronostic factors, preganancy rate.

## I. INTRODUCCIÓN

A partir del reporte del primer nacimiento exitoso por Fertilización in Vitro (FIV) surge ésta técnica de Reproducción Asistida (TRA) como una alternativa de manejo en las parejas con infertilidad que no habían logrado embarazo con tratamientos convencionales. A partir de éste reporte fueron mejorando las condiciones de manejo clínico y de laboratorio; y años más tarde surge la Inyección Intracitoplásmática de Espermatozoides (ICSI) como nueva alternativa de Fertilización Asistida, lo que se tradujo en mejores tasas de embarazo; además de que se crearon nuevos centros de RA que hicieron más accesible éstas técnicas con lo cual se observó un incremento dramático en el número de procedimientos de FIV/ICSI a nivel internacional (1).

En 1988 la Sociedad de Tecnología de Reproducción Asistida (SART) en colaboración con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), inició la publicación de reportes periódicos de los procedimientos de reproducción asistida realizados en Estados Unidos de América (2). En el año 2007, se publicó el último reporte oficial de los procedimientos y resultados de las TRA realizadas en ese país.

En la actualidad éstas técnicas se utilizan en todo el mundo y sólo en Estados Unidos existen alrededor de 385 centros de reproducción asistida. En algunas ciudades europeas los embarazos logrados con reproducción asistida representan del 2-3% de los recién nacidos vivos. En Estados Unidos hasta el año 2000; se reportaron 99,989 ciclos realizados de reproducción asistida, de los cuales, 73,406 correspondieron a FIV, representando el 1% de los recién nacidos vivos (1,3,4,5).

En Europa, los resultados de las TRA emanados de la Sociedad Europea de Reproducción Asistida y Embriología (ESHRE por sus siglas en inglés) en su penúltimo reporte, publicado en el año 2007 (6) informan lo realizado por 725



clínicas en 28 países donde se llevaron a cabo 365,103 ciclos. Su último reporte lo publican en el año 2008 (13).

En el año 1991, se inició el primer Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida (RED). En su más reciente reporte, ciento treinta y un centros pertenecientes a doce países reportaron procedimientos de reproducción asistida realizados durante el año 2006. La mayoría de los ciclos fueron reportados por centros de Brasil (45.3%), Argentina (21.5%) y México (13.5%) (7). En este período se reportan 29,763 procedimientos que comprenden 22,279 ciclos iniciados de FIV/ICSI/GIFT; 3,982 transferencias de embriones producto de ovodonación (OD), y 3,052 transferencias de embriones congelados/descongelados. Esto representa un incremento del 8.5% en relación a los mismos procedimientos realizados en el 2005. La tasa de recién nacido vivo por transferencia fue de 25.2% en FIV/ICSI (7).

En México, el último reporte Institucional se publicó en el año 2004 (8). Nosotros nos planteamos realizar el presente trabajo con el fin actualizar y analizar una vez más; la eficacia de los procedimientos de Reproducción Asistida, ésta vez, realizados en el periodo 2006 – 2009, lo cual permitirá: evaluar tratamientos de reproducción asistida en términos de sus resultados; desde la estimulación hormonal hasta el nacimiento de los productos, evaluar la tendencia en relación a seguridad y eficacia de las diferentes técnicas de RA, apoyar a parejas infértiles durante el proceso de toma de decisiones relativas a evaluación de costos y beneficios, disponer de una base de datos sólida para estudios epidemiológicos y como fuente de referencia (control de calidad) para otros centros.

Con lo anterior, nuestro objetivo con la presente investigación ha sido describir las características y el resultado perinatal de los ciclos de FIV e ICSI de un programa Institucional de reproducción asistida de enero del 2006 a mayo del 2009.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### SELECCIÓN DE PACIENTES-CICLOS

Se realizó un estudio descriptivo, comparativo, retrospectivo y longitudinal que incluyó 476 ciclos de FIV e ICSI realizados entre enero del 2006 y mayo del 2009 en el Servicio de Reproducción Asistida. Se incluyeron parejas con infertilidad primaria o secundaria con factor endocrino-ovárica (incluyendo tiroidopatías, alteraciones en los niveles de prolactina y anovulación por hiperandrogenismo), tubo-peritoneal, factor masculino, endometriosis I-IV, factor uterino, mixto (más de un factor alterado) e infertilidad de causa no determinada (ICND).

Todas las pacientes fueron sometidas al siguiente protocolo de estudio de la pareja infértil: espermatobioscopia directa (EBD), determinación sérica entre el día 3-5 del ciclo de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol ( $E_2$ ), prolactina (PRL) y pruebas de función tiroidea (PFT), histerosalpingografía (HSG), laparoscopia diagnóstica y/o quirúrgica en caso necesario, cultivos de exudado cervicovaginal, espermocultivo y cultivo para *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum* en ambos.

Las pacientes con factor masculino alterado (según parámetros de la OMS (9), fueron enviados al servicio de andrología para su evaluación y tratamiento, después de lo cual pasaron a FIV y en los casos en los que se diagnosticó teratozoospermia (morfología espermática  $\leq 4\%$ ) y/o falla en la fertilización en un ciclo previo de FIV, se realizó ICSI.

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Para efecto del análisis estadístico se incluyeron las siguientes variables: edad, tipo de infertilidad (primaria o secundaria), etiología de la infertilidad (factor alterado), tiempo de infertilidad, densidad y movilidad espermática poscapacitación, número de folículos totales y maduros, grosor endometrial, dosis total de FSH usada en la estimulación ovárica, día de captura, ovocitos capturados, tasa de fertilización, implantación, embarazo, orden fetal, tasa de nacidos vivos y abortos.

Cabe mencionar las siguientes definiciones operativas consideradas en nuestra población:

**Infertilidad primaria o secundaria:** aquella pareja que al momento de ingreso al estudio no había logrado embarazo o lo contrario.

**Etiología de la infertilidad:** se definió de acuerdo a si la pareja presentó una o más factores alterados de los arriba mencionados. Se definió etiología mixta cuando existían en la pareja más de un factor alterado. En cuanto a la endometriosis se dividió en endometriosis I-II ó III-IV de acuerdo a la clasificación de la American Fertility Society (AFS) (10).

**Densidad espermática poscapacitación:** fue la concentración espermática posterior a la preparación del semen.

**Movilidad espermática poscapacitación:** se consideró así a la suma del porcentaje de la movilidad lineal progresiva rápida o tipo A más la movilidad no lineal progresiva o tipo B (según parámetros de la OMS).

**Número de folículos totales y maduros:** fue el número total de folículos logrados al final de la estimulación ovárica y se consideraron maduros cuando el tamaño folicular fue  $\geq 18$  mm.

**Grosor endometrial:** es la longitud anteroposterior del endometrio medida a un centímetro del fondo de la cavidad endometrial con el útero en corte sagital y expresada en milímetros.

**Dosis total de FSH:** cantidad total de hormona utilizada por la paciente al concluir la estimulación ovárica.

**Número de ciclo:** número de FIV realizadas por la paciente.

**Embarazo clínico:** presencia de saco gestacional con embrión en su interior y con latido cardíaco. Se estableció el diagnóstico a partir de la semana 6 de gestación.

**Embarazo ectópico:** presencia de saco gestacional de localización extrauterina.

**Aborto:** pérdida del embarazo antes de las 20 semanas de gestación.

## **PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA Y SEGUIMIENTO FOLICULAR**

Debido a que los procedimientos de FIV se realizan por ciclos, es decir en las dos últimas semanas de cada mes, y a fin de conseguir que la menstruación se presentara de acuerdo a la programación del ciclo, se les recetó a las pacientes un anovulatorio oral durante un mínimo de 21 días a base de norgestrel 0.50 mg y etinilestradiol 0.05 mg por tableta (Ovral, Wyeth Ayerst, Madison, New Jersey).

Se trataron con el protocolo largo de agonistas de GnRH, usando acetato de leuprolide (Lucrin Solución, Abbot, Illinois). Se administró 1 mg/día por vía

subcutánea hasta lograr la desensibilización hipofisiaria. Luego se disminuyó la dosis del agonista a 0.5 mg/día y se inició el protocolo de hiperestimulación. A partir del año 2007, se usó como análogo el antagonista de GnRH-cetrorelix (Cetrotide, Serono Inc., USA) o Ganirelix (Orgalutran, Organon, The Netherlands) en protocolo flexible, iniciando a dosis de 0.25 mg/día cuando se encontró al menos un folículo  $\geq 14$ mm de diámetro. La Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC) se inició con Gonadotropina Menopáusica humana (hMG) (*Pergonal*, laboratorio Serono, Bari, Italia); *Merapur HP* (laboratorios Ferring GmbH, Alemania); *Merional*, (laboratorios IBSA, Suiza), o con hormona folículo estimulante recombinante en forma de filotropina alfa o beta (FSHr) (Gonal F, laboratorios Serono, Bari, Italia) o (Puregon, Organon, The Netherlands) a dosis inicial de 300-450 UI/día, a partir del segundo día del ciclo.

El seguimiento folicular se llevó a cabo con ultrasonido *General Electric*, Logiq 5 Expert, (General Electric, Estados Unidos), usando transductor endovaginal multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz. Asimismo, se efectuó la medición de las concentraciones séricas de la hormona folículo estimulante y del estradiol (E2) después de aproximadamente siete días de administración de acetato de leuprolide con el fin de sustentar la desensibilización hipofisiaria (FSH y E2  $\leq 5$ UI/mL y de 80 pg/mL). En los casos en que las concentraciones séricas de FSH y E2 fueron mayores, se continuó la administración del acetato de leuprolide a la misma dosis durante 48 horas más y se repitieron los estudios hasta que se logró la desensibilización. Posteriormente se inició la HOC con menotropinas o FSHr: se realizó ultrasonido (US) endovaginal basal (entre los días 1 al 3 del ciclo) y en caso de no identificarse hallazgos patológicos uterinos, ováricos o en salpinges como (presencia de miomas submucosos que distorsionaran el contorno endometrial, quistes ováricos mayores de 12 mm, presencia de endometriomas o hidrosalpinx de cualquier diámetro que contraindicaran el inicio de la estimulación ovárica), se indicó iniciar la HOC y se reinició el seguimiento folicular el día 8 del ciclo realizándose US cada 24 ó 48 horas dependiendo del tamaño folicular y aumentando o disminuyendo la dosis de hMG o FSHr en 75 UI/día.

Con el fin de establecer una correlación de crecimiento folicular con la maduración ovocitaria y vigilar la ausencia de pico prematuro de la hormona luteinizante (LH), a todas las pacientes se les efectuó determinación sérica de LH y estradiol el día de la inducción de la ovulación con hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG). Cuando se encontraron en casos óptimos tres folículos  $\geq$  18 mm. y determinaciones séricas de estradiol  $\geq$  500pg/mL, se ordenó la inducción de ovulación mediante la aplicación de hCG urinaria (Choragon o Choriomon, Ferring, Switzerland) o hCGr (Ovidrel, Merck Serono, Switzerland) a dosis de 10000 UI dosis única. La captura ovular se realizó por vía transvaginal guiada por ultrasonido, 34 a 36 horas después de la aplicación de la hCG.

Los ovocitos se incubaron en fluido tubario humano, suplementado con suero sintético sustituto al 10% (Irvine Scientific, Santa Ana, CA), con aceite mineral (Lab. Squibb, California), en cajas de cuatro pozos (Falcon. Becton Dickinson, NJ), a 37<sup>0</sup>C al 5% de bióxido de carbono. Se inseminaron con aproximadamente 50,000 espermatozoides móviles por ovocito y 16 a 20 horas después se corroboró la fertilización mediante la identificación de dos pronúcleos. Una vez corroborada la fertilización se realizó el cultivo de los pre-embiones en cajas de Petri (Falcon, Becton Dickinson, NJ), en gotas de 40 microlitros del mismo medio con aceite mineral. Se valoró la fragmentación cada 24 hrs hasta la transferencia de los mismos.

## **CAPACITACIÓN ESPERMÁTICA**

La muestra fue recolectada por masturbación en un recipiente plástico estéril, previa abstinencia sexual de dos a cinco días.

La técnica usada para la preparación del semen para la inseminación de los ovocitos fue la siguiente: Una vez recolectada la muestra se colocó en baño María a 37 grados Celsius durante veinte minutos.

La preparación del semen o capacitación espermática se realizó mediante la técnica de dos gradientes de concentración Isolate upper-lower (Irving Scientific, Santa Ana, CA) en gradientes de 40 y 90% respectivamente.

La muestra seminal se mezcla volumen a volumen con Human Tubal Fluid enriquecido con Suero Sintético Sustituto al 10% (HTF + SSS 10%). Posteriormente se centrifuga a 1600 revoluciones por minuto durante 10 minutos y se retiró el sobrenadante. Después, se realizó el lavado mediante centrifugado a 1,800 r.p.m. durante cinco minutos, se eliminó el sobrenadante y la muestra se ajustó a 1mL para obtener los espermatozoides del sobrenadante mediante la técnica de swim-up.

La transferencia embrionaria se realizó 72 horas después de la recuperación ovocitaria; se utilizó el catéter Frydman (Laboratoire C.C.D, Paris, Francia) o el catéter flexible con punta ecogénica (Echotip Soft-Pass Embryo 6.8 Fr de 12 cm, lab. Cook OB/GYN, Spencer, Indiana, USA).

El soporte de la fase lútea se indicó a partir del día de la recuperación de los ovocitos, mediante la administración de Progesterona natural micronizada (Utrogestan, laboratorios Besins International, Belgique , Drogenbos, Bélgica) o (Geslutin, laboratorios Asofarma SA de CV, México) a dosis de 200mgrs/cada 8hrs hasta que hubiera sangrado menstrual. En caso de embarazo su administración se prolongaba hasta la semana 10 de gestación.

## **ANÁLISIS HORMONAL**

Las concentraciones séricas de FSH, LH, E2, se determinaron por técnica de Inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo, mediante el uso de sistema IMMULITE 1000 (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA). Dicho sistema presenta un intervalo de calibración para FSH de hasta 170mIU/mL con una sensibilidad de 0.1mUI/mL, para LH de 200mUI/mL con una sensibilidad de 0.1mUI/mL, para E2 de 20-2000pg/mL con sensibilidad de 15pg/mL y para P4 de 0.2-20ng/mL con sensibilidad de 0.2ng/mL.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para determinar las diferencias en las variables numéricas entre ciclos que terminaron en embarazo y los que no, se utilizó la prueba de Mann-Whitney.

En los casos de variables dicotómicas contra embarazo, se usó la prueba Exacta de Fisher. Las pruebas longitudinales por año se realizaron por la prueba de Kruskal-Wallis, con comparaciones entre pares de años realizadas a través de la prueba de Mann-Whitney.

Para evitar una sobreestimación de grados de libertad en ciertas variables demográficas como edad, IMC, ecografía endometrial, etc. dado que algunas pacientes tuvieron más de un ciclo, se ajustó para que el peso relativo de estas variables fuera uno por paciente, y no por ciclo. Las demás variables se analizaron por ciclo.

En todos los casos se consideró como significativa una  $p < 0.05$  de dos colas.

Los valores se representaron gráficamente con Box Plot de Tukey, en donde el rectángulo central es el rango intercuartil atravesado por una barra horizontal representando la mediana. Los bigotes abarcan el 95% de las observaciones (percentil 2.5 y 97.5), y los valores fuera de este rango se representan con puntos individuales.



### III. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de Enero del 2006 a Mayo del 2009, se iniciaron 679 ciclos, de los cuales se capturaron 473 ciclos (69.7%) realizados en 387 parejas infértiles. De éstos, 453 (95.8%) terminaron en transferencia de embriones, siendo 351 ciclos de FIV (77.5%), 99 ciclos de ICSI (21.9%) y 3 ciclos de transferencia de embriones congelados (0.6%).

#### En la población general de estudio se obtuvieron los siguientes resultados:

La edad promedio de la pacientes fue de  $33.4 \pm 3.4$  años (rango de 19 a 43 años), el índice de masa corporal promedio fue de  $25.4 \pm 2.8$  Kg/m<sup>2</sup> (17.8 – 36.2 Kg/m<sup>2</sup>) y el tiempo de infertilidad promedio fue de  $6.8 \pm 3.4$  años (1–21 años) (Cuadro 1).

Por rangos de edad, el 61.5% estuvo entre 31-37 años; y, el 20.8% y el 17.7% fueron menores de 30 y mayores de 38 años respectivamente. El 44% de las pacientes tenían un IMC < 25Kg/m<sup>2</sup>. El 48.9% de las pacientes cursaban con infertilidad > 7 años y sólo el 8.5% cursaba con infertilidad < 3 años.

#### CUADRO 1

##### Características de la población general de estudio

Variables	Media $\pm$ DE	Rangos
Edad (años)	$33.4 \pm 3.4$	19-43
IMC	$25.4 \pm 2.8$	17.8-36.2
Tiempo de Infertilidad (años)	$6.8 \pm 3.4$	1-21

Valores expresados en medias  $\pm$  DE

Los dos factores alterados causantes de infertilidad más frecuentes en la población fueron el mixto (más de un factor alterado) en un 56.2% y el tubo-peritoneal en un 33.1% (Cuadro 2).

## CUADRO 2

### Variables categóricas de la población general de estudio

Causa de infertilidad	Porcentaje
Factor Masculino	4.4
Factor Endócrino-ovárico	1.9
Factor de causa no determinada (ICND)	0.6
Factor Tubo-peritoneal	33.1
Endometriosis I-II	0.2
Endometriosis III-IV	3.3
Factor mixto	56.2

En cuanto a los resultados de la HOC en la población general, el promedio de días de estimulación fue de  $9.5 \pm 0.9$  días (con rangos entre 5 y 12 días), el número de folículos totales fue de  $19.9 \pm 9.1$  y folículos maduros de  $9.9 \pm 5.4$  (rango de 1 a 35 folículos maduros), la dosis total promedio utilizada fue de  $3524.8 \pm 893.0$  UI y los ovocitos capturados y fertilizados de  $13.4 \pm 8.0$  y  $8.9 \pm 5.7$  respectivamente (Intervalo de 0 a 40 y de 2 a 28 respectivamente).

El número de ciclos promedio realizado por paciente fue de  $1.3 \pm 0.6$  ciclos. Los parámetros seminales poscapacitación estuvieron dentro de límites normales en la mayoría de ciclos realizados (Cuadro 3).

Por rangos, en el 53.1% de los ciclos se desarrollaron entre 3-10 folículos maduros ( $>18\text{mm}$ ) y en el 62.1% se capturaron más de 10 ovocitos. El 96.8% tuvieron eco endometrial  $>8$  mm. El 74.4% de las pacientes utilizaron una dosis total  $>3000$  UI de FSH y el 99.4% se estimuló por menos de 12 días. La inducción de ovulación (día de aplicación de hCG), se realizó entre los días 12 y 16 del ciclo en el 89.2%.

### CUADRO 3

#### Resultados de la hiperestimulación ovárica controlada en la población general de estudio

Variables	Media $\pm$ DE	Rangos
Dosis Total de FSH (UI)	3524.8 $\pm$ 893.0	675-5400
Días de Estimulación	9.5 $\pm$ 0.9	5-12
No. de Folículos totales	19.9 $\pm$ 9.1	3-67
No. de Folículos maduros	9.9 $\pm$ 5.4	1-35
Densidad Espermática (millones/mL)	65.1 $\pm$ 37.8	1-223
Movilidad Espermática (%)	0.8 $\pm$ 0.1	0-1
Morfología Espermática (%)	10.3 $\pm$ 5.8	0-52
Eco endometrial (mm)	11.3 $\pm$ 2.3	6-24
Día de aplicación de hCG	12.5 $\pm$ 0.9	10-15
Ovocitos Capturados	13.4 $\pm$ 8.0	0-40
Ovocitos Fertilizados	8.9 $\pm$ 5.7	2-27
Número de ciclo	1.3 $\pm$ 0.6	1-4

Valores expresados en medias  $\pm$  DE

Respecto a las mediciones hormonales, el promedio de FSH basal fue de 5.8 $\pm$ 2.4 mUI/mL (Intervalo mínimo de 0.1 y máximo de 14.6 mUI/mL), mientras que en el día de aplicación de hCG los valores de Estradiol, LH y Progesterona fueron de 2397.3 $\pm$ 1294.4 pg/mL (411–9500 pg/mL), 0.5 $\pm$ 0.6 mUI/mL (0-6.4 mUI/mL) y 2.3 $\pm$ 1.5 ng/mL (0.2-14.4 ng/mL) respectivamente (Cuadro 4).

El 94.5% de los ciclos tuvieron FSH basal <10 mIU/ml y el 54.5% niveles de Estradiol entre 1500-3500 pg/mL el día de aplicación de hCG.

### CUADRO 4

#### Mediciones hormonales en la población general de estudio

Variables	Media $\pm$ DE	Rangos
Estradiol basal (pg/mL)	32 $\pm$ 7.2	0.2-135
Estradiol día de hCG	2397.3 $\pm$ 1294.6	411-9500
FSH basal (mUI/mL)	5.8 $\pm$ 2.4	0.1-14.6
LH basal (mUI/mL)	9.9 $\pm$ 5.4	0.1-15
LH día de hCG	0.5 $\pm$ 0.6	0-6.4
Progesterona día de hCG	2.3 $\pm$ 1.5	0.2-14.4

Valores expresados en medias  $\pm$  DE

Del total de ciclos transferidos (453), el 77.5% (351 ciclos) fueron FIV, 21.9% (99 ciclos) correspondieron a ICSI y 3 ciclos de transferencia de embriones congelados (0.6%). Respecto al análogo usado, en el 33.8% (153 ciclos) se utilizaron agonistas de GnRH (aGnRH) y en el 66.2% (300 ciclos) se usó antagonistas (antGnRH). En cuanto al tratamiento usado para la HOC; en el 96.5% (437 ciclos) se utilizó FSHr, en el 2.9% (13 ciclos) se utilizó la combinación de menotropinas (hMG)/FSHr y solo en el 0.7% (3 ciclos) se utilizó hMG sola (Cuadro 5).

## CUADRO 5

### Tratamiento en los ciclos analizados en la población general de estudio

Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
FSHr	437	96.5
hMG	3	0.7
FSHr/Hmg	13	2.9
Agonista	153	33.8
Antagonista	300	66.2
FIV	351	77.5
ICSI	99	21.9
Transferencia de embriones congelados	3	0.6

En cuanto a las variables relacionadas con el laboratorio de gametos, de acuerdo a la madurez ovocitaria; se capturaron un promedio de ovocitos maduros (Metafase II) de  $8.2 \pm 6.7$  por ciclo (Intervalo de 0 a 32 ovocitos maduros). El promedio de inmaduros (Profase I, Metafase I) y posmaduros se observa en el (cuadro 6).

## CUADRO 6

### Variables de laboratorio de gametos en la población general de estudio

Variables	Media $\pm$ DE	Rangos
Profase I	$1.3 \pm 2.7$	0- 23
Metafase I	$3.2 \pm 5.0$	0-30
Metafase II	$8.2 \pm 6.7$	0-32
Posmaduro	$0.0 \pm 0.5$	0-10

Valores expresados en medias  $\pm$  DE

La tasa de cancelación global durante los años de estudio fue de 30.3% (206 ciclos) (Cuadro 7). De las pacientes que no llegaron a captura ovular, el 93.2% (192 ciclos) fue debido a baja respuesta a la HOC y el 6.8% (14 ciclos) debido a falta de recursos económicos y alteraciones en el ultrasonido basal. El 4.2% de los ciclos capturados (20 ciclos) no llegaron a la transferencia de embriones por falta de fertilización.

## CUADRO 7

### Tasa de cancelación por año

Variable	Global (n)	Global (%)	2006 (n)	2006 (%)	2007 (n)	2007 (%)	2008 (n)	2008 (%)	2009 (n)	2009 (%)
Tasa de cancelación	206	30.3	46	34.8	59	31.7	82	33.6	19	16.2

**Respecto a la presencia de embarazo, se obtuvieron los siguientes resultados:**

Entre el grupo de embarazadas y no embarazadas, no se encontró diferencia significativa en la edad ( $p=0.23$ ), índice de masa corporal ( $p=0.93$ ) ni tiempo de infertilidad ( $p=0.7$ ) (Cuadro 8).

## CUADRO 8

### Características de la población de acuerdo a embarazo

Variables	Embarazadas	No Embarazadas	Rangos	P
Edad (años)	33.0±3.6	33.4±3.4	19-43 vs 23-42	0.23
IMC	25.4±2.9	25.4±2.9	18.4-33.1 vs 17.8-36.2	0.93
Tiempo de Infertilidad (años)	6.9±3.5	6.8±3.4	1-18 vs 1-21	0.71

Valores expresados en medias ± DE  
Significancia estadística ( $p < 0.05$ )

La distribución de la causa de infertilidad entre embarazadas y no embarazadas se comportó de manera similar a la de la población general, siendo las etiologías mixta y tubo-peritoneal las más frecuentes (55.5 vs 55.0% y 34.0 vs 33.9%) respectivamente (Cuadro 9).

## CUADRO 9

### Variables categóricas de acuerdo a embarazo

Variables	No embarazadas (n)	No embarazadas (%)	Embarazadas (n)	Embarazadas (%)	P
Factor Masculino	12	3.7	9	6.6	0.55
Factor Endocrino-ovárico	8	2.5	1	0.7	
ICND	3	0.9	0	0.0	
Factor Tubo-Peritoneal	108	33.9	46	34.0	
Endometriosis I-II	1	0.3	0	0.0	
Endometriosis III-IV	11	3.4	4	2.9	
Factor Mixto	175	55.0	75	55.5	

Significancia estadística ( $p < 0.05$ )

En cuanto a los resultados de la HOC, encontramos diferencia estadística significativa en cuatro variables: Dosis total de FSH utilizada, siendo en las pacientes que obtuvieron embarazo de  $3241.2 \pm 936.2$  UI (intervalo de 1275 a 5400 UI) y en las paciente no embarazadas de  $3645.3 \pm 847.2$  (de 675 a 5400 UI) ( $p=0.0001$ ), los días de estimulación que fueron  $9.3 \pm 0.9$  y  $9.6 \pm 0.9$  en embarazadas y no embarazadas (intervalo de 7 a 12 días para ambos grupos) ( $p=0.007$ ), el día de aplicación de hCG que fue en el  $12.3 \pm 0.9$  en las embarazadas y en el  $12.6 \pm 0.9$  en las no embarazadas (intervalo entre el día 10 al 15 del ciclo) ( $p=0.003$ ); y en el número de ovocitos fertilizados que fueron de  $9.5 \pm 5.6$  vs  $8.3 \pm 5.7$  en embarazadas y no embarazadas respectivamente ( $p=0.03$ ) (con rangos de 2 a 27 y 0 a 30 ovocitos respectivamente). El resto de variables no obtuvieron diferencia significativa (Cuadro 10-Figura 1).

## CUADRO 10

### Resultados de la HOC de acuerdo a embarazo

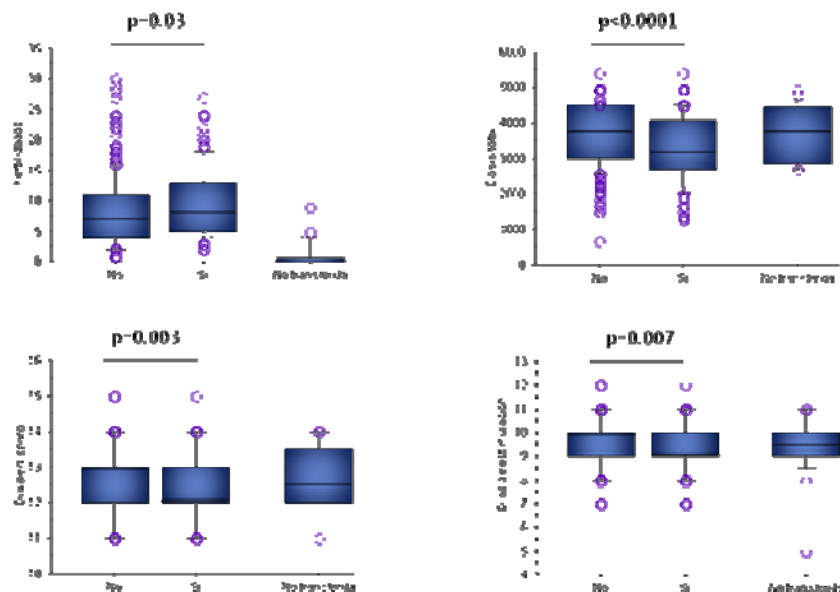
Variables	Embarazadas	No Embarazadas	Rangos	P
Dosis Total de FSH (UI)	3241.2±936.2	3645.3±847.2	1275-5400 vs 675-5400	*0.0001
Días de Estimulación	9.3±0.9	9.6±0.9	7-12 vs 7-12	*0.007
No. de Folículos Totales	20.9±9.6	19.6±8.9	6-67 vs 3-53	0.19
No. de Folículos Maduros	10.8±6.2	9.5±5.0	1-32 vs 2-35	0.09
Densidad Espermática (millones/mL)	66.3±36.1	64.5±38.5	2-223 vs 1-216	0.6
Movilidad Espermática (%)	0.8±0.1	0.7±0.1	0-0.9 vs 0-1	0.55
Morfología Espermática (%)	10.0±5.3	10.4 ±6.1	0-31 vs 0-52	0.59
Eco endometrial(mm)	11.6±2.4	11.1±2.3	7-24 vs 6-19	0.052
Día de aplicación de hCG	12.3 ±0.9	12.6±0.9	10-15 vs 10-15	*0.003
Ovocitos Capturados	14.4±8.0	13.2±7.9	3-39 vs 1-40	0.11
Ovocitos Fertilizados	9.5 ±5.7	8.3±5.7	2-27 vs 0-30	*0.03
Número de ciclo	1.3±0.5	1.3±0.6	1-4 vs 1-4	0.65

Valores expresados en medias ± DE

\*Variables con significancia estadística (p<0.05)

## FIGURA 1

### Variables que alcanzaron diferencias significativas



Se evaluó la FSH, LH y el Estradiol basal y éstas mismas hormonas además de la Progesterona el día de la aplicación de la hCG; sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa entre embarazadas y no embarazadas (Cuadro 11).

## CUADRO 11

### Mediciones hormonales de acuerdo a embarazo

Variable	Embarazadas	No Embarazadas	Rangos	P
Estradiol basal((pg/mL)	32.1±17.4	32.0 ±17.3	4-99 vs 0.2-135	0.74
Estradiol día de hCG	2449.8±1401.7	2364.1±1246.7	411-9500 vs 527-7321	0.67
FSH basal (mUI/mL)	5.7±2.5	5.8±2.5	0.1-14.5 vs 0.1-14.6	0.74
LH basal (mUI/mL)	3.1±1.7	3.1±2.2	0.1-10.8 vs 0.1-15	0.49
LH día de hCG	0.4±0.4	0.5±0.7	0.1-2.2 vs 0-6.4	0.69
Progesterona día de hCG(ng/mL)	2.1±1.3	2.4±1.5	0.2-10.6 vs 0.3-14.4	0.07

Valores expresados en medias ± DE  
Significancia estadística (p< 0.05)

De las pacientes tratadas con FSHr, el 30.2% (132 ciclos) se embarazaron, así mismo, de las que se estimularon con hMG/FSHr, 23.1% (3 ciclos) lo lograron y ninguna de las que solo usaron hMG. De los 153 ciclos en que se usó aGnRH, en el 24.8% (38 ciclos) se logró embarazo y en el grupo de antGnRH, el 32.3% (97 ciclos) se embarazaron. (Cuadro 12).

## CUADRO 12

### Tratamiento en los ciclos analizados de acuerdo a embarazo

Variables	No embarazadas (n)	No embarazadas (%)	Embarazadas (n)	Embarazadas (%)	P
FSH	305	69.8	132	30.2	0.45
hMG	3	100	0	0	
FRHr/hMG	10	76.9	3	23-1	
Agonista	115	75.2	38	24-8	0.1
Antagonista	203	67.7	97	32.3	
FIV	253	71.3	101	28.5	0.32
ICSI	64	64.6	35	35.4	

Significancia estadística (p< 0.05)



En cuanto a la calidad de los ovocitos capturados, (Profase I, Metafase I, Metafase II y posmaduros) no se encontró diferencia significativa al agruparlos según la presencia o no de embarazo (Cuadro 13).

### CUADRO 13

#### Variables de laboratorio de gametos de acuerdo a embarazo

Variable	Embarazadas	No Embarazadas	Rango	P
Profase I	1.5±3.3	1.2±2.4	0-23 vs 0-15	0.21
Metafase I	3.5±5.7	3.1±4.7	0-30 vs 0-30	0.93
Metafase II	8.8±7.2	8.2±6.6	0- 32 vs 0-32	0.48
Posmaduro	0.0±0.3	0.0±0.3	0-3.0 vs 0-4	0.56
% Metafase II	65.2±33.8	64.5±33.0	0-100 vs 0-100	0.79

Valores expresados en medias ± DE

Significancia estadística (p< 0.05)

La tasa de fertilización entre embarazadas versus no embarazadas fue de 67.0±17.7 vs. 64.3±23.6% (p = 0.58).

La tasa global de fertilización y de implantación fue de 62.9% y de 41.8% respectivamente. La tasa promedio de embarazo clínico por aspiración y por transferencia fue de 28.5 y 29.8% respectivamente.

De acuerdo al procedimiento de fertilización asistida realizado, la tasa de embarazo clínico por aspiración y transferencia en FIV fue de 27.1 y 28.6% y por ICSI de 35.6% tanto por aspiración como por transferencia.

La tasa de aborto y la de embarazo ectópico fue de 32.6 y 5.9% respectivamente (Cuadro 14).

### CUADRO 14

#### Resultado clínico global y por año analizado

Variables	Global	2006	2007	2008	2009
Tasa de fertilización	62.9%	65.2%	68.3%	67.0%	58.5%
Tasa de implantación	41.8%	35.4%	38.3%	39.2%	52.0%
Embarazo Clínico	28.5 %	31.4%	23.6%	25.3%	37.8%

De los embarazos totales (135), el 74.8% (101) y el 25.2% (34) fueron logrados por FIV e ICSI respectivamente.

El 55.4% (46 pacientes) lograron embarazo con feto único. De los gemelares, el 35.0% fueron dobles (29 pacientes), el 7.2% triples (6 pacientes) y cuádruples el 2.4% (2 pacientes). Del total de embarazos, el 22.9% llegaron a término (31 pacientes) y el 11.1% fueron pretérmino (15 pacientes). Al momento de este reporte, el 27.5% (37 embarazos) están en curso. La vía de resolución del embarazo, fue abdominal en el 100% de los embarazos pretérmino y de término.

**Respecto al comportamiento de las variables según los años de estudio, se obtuvieron los siguientes resultados:**

Sólo la causa de infertilidad alcanzó diferencia significativa entre los años de estudio (2006-2009) ( $p=0.0004$ ); a expensas de un aumento del factor mixto alterado en los años 2008 y 2009 respecto al 2006 ( $p=0.0071$ ) y ( $p=0.017$ ) respectivamente.

En cuanto a las variables que resultaron con significancia estadística de manera global, no la alcanzaron por año de estudio.

El número de folículos maduros alcanzados al final de la HOC aumentó de manera progresiva en los años analizados variando de 7.2 en el año 2006 a 11.0 en el 2008 y a 11.7 en lo que va del año 2009. Así mismo, el número de ovocitos maduros capturados (Metafase II) aumentó por año de estudio analizado, siendo de 5.5, 7.0, 9.9 y 9.2 en los años 2006, 2007, 2008 y 2009 respectivamente. Sin embargo, la media del nivel de Estradiol en día de aplicación de hCG por año y la de ovocitos capturados, no varió por año de estudio.

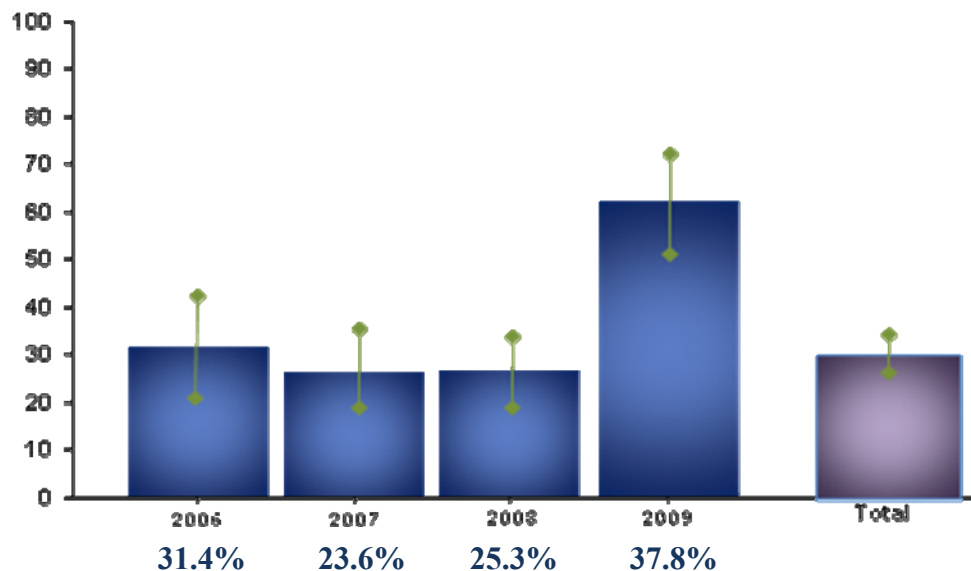
El resto de variables no demostró ninguna tendencia significativa por año analizado.

La tasa de fertilización y de implantación no mostró variación significativa por año analizado, sin embargo, se observa una mayor tasa de implantación en los ciclos que se llevan realizados durante el año 2009.

Respecto a la tasa de embarazo, ésta fue de 31.4, 23.6, 25.3 y 37.8 en los años 2006, 2007, 2008 y lo que va del 2009 respectivamente, sin alcanzar diferencia significativa (Cuadro 14) (Figura 2).

## FIGURA 2

### Tasa de embarazo anual



En la tasa de cancelación tampoco se observó ninguna tendencia significativa de acuerdo al año analizado (Cuadro 7).

## IV. DISCUSIÓN

Considerar la “fertilización in vitro” es traer a la memoria los acontecimientos extraordinarios que han ocurrido en el campo de la reproducción humana durante casi treinta años.

Desde 1999, la International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART), ha recolectado y comparado los resultados de las técnicas de reproducción asistida (TRA) a nivel mundial. En el año 2006 (11) se publicó el último reporte en el cual se analiza los resultados de 49 países. De 460,157 procedimientos de reproducción asistida, la tasa de parto por aspiración de ovocitos convencional en Fertilización in Vitro (FIV) e ICSI fueron de 18.6 y 20.4% respectivamente, por ovodonación y transferencia de embriones congelados, la tasa de nacimiento por transferencia fue de 32.3 y 12.0% respectivamente, obteniéndose entre 197,000 a 200,000 recién nacidos. La tasa de embarazo gemelar para FIV/ICSI fue de 26.9 y 26.2% respectivamente, el embarazo triple se presentó en el 2.8% para FIV y 2.9% para ICSI. Esto representa un incremento del 10% de lo reportado previamente en 1988.

El último reporte de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) fue publicado en el año 2007 se reportaron 108,130 ciclos de TRA. De éstos, 79,042 fueron ciclos de FIV/ICSI con una tasa de parto por aspiración de 31.6% y de 33.6% por transferencia. En cuanto a otros procedimientos de RA, se realizaron 340 ciclos de Transferencia Intratubaria de Gametos (GIFT), con una tasa de parto por aspiración de ovocitos de 21.9% y 661 ciclos de Transferencia Intratubaria de Cigotos (ZIFT) con una tasa de parto por aspiración de ovocitos de 31.0%. Se realizaron en éste mismo período 8,147 ciclos de ovodonación y 14,509 ciclos de transferencia de embriones congelados obteniendo una tasa de parto por transferencia de 47.3% y 23.5% respectivamente; así mismo se realizaron 3,187 transferencias de embriones procedentes de embriones u ovocitos donados congelados con una tasa de parto por transferencia de 27.4%. En total se obtuvieron 29,585 partos con 41,168 neonatos (12).

La European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) publicó su último reporte en el año 2008. De un total de 367,066 ciclos realizados en 29 países. De éstos, 114,672 fueron ciclos de FIV, 167,192 ciclos de ICSI, 71,997 de transferencia de embriones congelados, 10,334 de donación de óvulos, 2,701 de Diagnóstico Genético preimplantación y 170 de maduración in vitro. Al final, reportaron de manera completa 248,937 ciclos realizados en 14 países. Sus resultados demuestran una tasa de embarazo clínico por aspiración y por transferencia de 26.6 y 30.1% respectivamente para FIV. Para ICSI una tasa de embarazo clínico por aspiración de 27.1% y por transferencia de 29.8%. Por donación de óvulos, la tasa de embarazo clínico fue de 39.6% (13).

En Latinoamérica, la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (RED) (7) reúne más del 90% de los centros que realizan técnicas de reproducción asistida. Actualmente, 141 centros están adscritos y posee el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida. El último registro publicado es del 2006. En este período se reportan 29,763 procedimientos, incluidos los resultados perinatales; que corresponden a 22,279 ciclos iniciados de FIV/ICSI/GIFT; 3,982 transferencias de embriones producto de ovodonación (OD) y 3,052 transferencias de embriones congelados/descongelados (TEC/D).

Esto representa un incremento del 8.5% en relación a los mismos procedimientos realizados en el 2005. En latinoamerica, México ocupa el tercer lugar en procedimientos de reproducción asistida (13.5%) realizados después de Brasil (45.3%) y Argentina (21.5%).

En México, en el 2004, se publicó el primer reporte de los resultados perinatales de un programa institucional de reproducción asistida (8); éste comprendió los ciclos realizados de 1999 a 2004. Se analizaron 365 ciclos realizados por 314 pacientes, donde la edad media de las pacientes fue de  $34 \pm 3.7$  años y el factor tuboperitoneal fue la causa de infertilidad que se encontró con mayor frecuencia (63.3%). La tasa de fertilización fue de 60.4%, la tasa de

implantación de 37.1%, la tasa de embarazo por transferencia de 25.1%, la tasa de nacidos vivos por transferencia de 21.7%, la de embarazo múltiple de 29.3%, la de aborto 28% y la tasa de embarazo ectópico de 4.9%.

El presente reporte, comprende la experiencia Institucional actualizada durante el periodo 2006 al 2009. En éste período se realizaron 351 ciclos de FIV, 99 ciclos de ICSI y 3 ciclos de transferencia de embriones congelados, lo cual representa un incremento de 88 ciclos (24.1%) respecto a los ciclos de alta complejidad realizados en el período de 1999 al 2004. A nivel Institucional, en México, no se realizan ciclos de donación de ovocitos, ya que, aunque no están prohibidos legalmente, no existe legislación al respecto. El último reporte de la red Latinoamericana comprende los ciclos de RA realizados hasta el año 2006; en México, la RED reporta que se realizaron en el 2006 un total de 4,015 ciclos de los cuales el 2.14% (86 ciclos) fueron a nivel Institucional.

En nuestro estudio la edad promedio de las pacientes fue de  $33.4 \pm 3.4$  años (rango entre 19-44 años), realizándose más del 65% de los ciclos en mayores de 35 años. Asimismo, la edad de la mujer continúa aumentando en Latinoamérica, la proporción de transferencias FIV/ICSI en mujeres  $\geq 35$  años alcanzó el 54.0% (7). Esto es similar a lo reportado a nivel mundial (11) en donde más del 60% de los casos se realizan en mayores de 35 años. De igual forma en Estados Unidos la ASRM reportó que el 53.1% de ciclos se realizan en mujeres  $\geq$  de 35 años (12).

El factor mixto (combinación de factores alterados) fue el más frecuentemente encontrado en la población de estudio (56.2%) y como factor único, se encontró el tubo peritoneal en el 33.1%. Esto difiere de la publicación institucional del 2004 donde el factor más frecuente fue el tubo peritoneal con 63.3% (8). Según lo reportado por la RED en Latinoamericana (7) la causas más frecuentes fueron el factor masculino que representó el 30.4% (n=6,357 aspiraciones ovulares), seguido por la causas femeninas no tubarias con 24.6% (n= 5,145 aspiraciones ovulares) y por el factor mixto 23.5% (n=4,924 aspiraciones ovulares). En Estados

Unidos el factor masculino alterado alcanzó el 37.4% en ciclos de FIV/ICSI (12) y en nuestra población alcanzó el 4.4% de los ciclos realizados, observándose un incremento de 3% en la frecuencia de factor masculino alterado en nuestra población, según lo reportado en el 2004. En relación a lo anterior; en el presente estudio, al 98.8% de los casos por factor masculino alterado se les realizó ICSI y al 81.5% de los casos según la RED latinoamericana (7).

Al momento de dividir la población de estudio según la presencia de embarazo, nosotros encontramos diferencia estadística significativa en cuatro parámetros: la dosis total de FSH utilizada, el número de días de estimulación, el día de aplicación de hCG y el número de ovocitos fertilizados.

En relación a la dosis total de FSH utilizada, en las pacientes que lograron embarazo, fue de  $3241.2 \pm 936.2$  UI y en las no embarazadas de  $3645.3 \pm 847.2$  UI ( $p=0.0001$ ). La relación inversamente proporcional entre las tasas de éxito de FIV y la dosis total de gonadotropinas se ha descrito previamente en varios estudios (14,15). Así, Strandell A et al (15) reportaron que la dosis total de FSH se correlaciona negativamente con la tasa de embarazo y directamente con la edad. Verberg M et al (16), encontró como predictores de éxito en ciclos de FIV a la cantidad total de FSH recombinante usada, el índice de masa corporal, el número de ovocitos y la calidad de los embriones transferidos. Así mismo, Venkat R et al (17) encontraron que la dosis de FSH utilizada y el número de ovocitos capturados y fertilizados, entre otros, son predictores de éxito. En correlación con estos hallazgos, nosotros encontramos también que la posibilidad de embarazo se incrementó con el mayor número de ovocitos fertilizados, el cual fue de  $9.5 \pm 5.7$  versus  $8.3 \pm 5.7$  ovocitos ( $p=0.03$ ) entre embarazadas y no embarazadas respectivamente.

Existe una correlación entre la dosis total de FSH utilizada y el número de días de estimulación, siendo éstos últimos en las pacientes embarazadas de  $9.3 \pm 0.9$  versus  $9.6 \pm 0.9$  ( $p=0.007$ ) en las no embarazadas; sugiriendo lo anterior que se

requieren mayor número de días de estimulación cuando la respuesta ovárica no es la esperada (16). El otro parámetro con significancia estadística y que se relaciona también con la dosis de FSH y el número de días de estimulación, fue el día de la aplicación de hCG, que fue mayor en el grupo que no logró embarazo ( $12.6 \pm 0.9$  versus  $12.3 \pm 0.9$ ) en el grupo de embarazadas y no embarazadas respectivamente ( $p = 0.003$ ). En relación a lo anterior, entre más se prolongue la estimulación ovárica y por ende la aplicación de hCG, mayor la posibilidad de presentación de pico de LH o luteinización a pesar del uso de análogos de GnRH, lo cual se reflejaría en las tasas de embarazo. Así mismo, habría que tener en cuenta la correlación que existe entre una mayor duración de la estimulación y la falta de respuesta ovárica de la paciente que también se correlacionaría negativamente con el éxito.

Respecto al protocolo de estimulación, en el 96.5% de los casos (437 ciclos) el protocolo fue exclusivamente con FSH recombinante (FSHr) y en el 3.6% (16 ciclos) se utilizó hMG o FSHr/hMG. En latinoamerica (7) en el 80.8% de los casos presentados (16,193 aspiraciones ovulares) el protocolo de estimulación incluyó el uso de FSH recombinante, siendo en el 51.0% de los casos (10, 678 aspiraciones ovulares) exclusivamente con FSHr; esto refleja la tendencia actual al mayor uso de gonadotropinas recombinantes que a las de origen humano. Así mismo, en el año 2005 la tendencia fue similar según lo reportado por la RED, cuando la FSHr estuvo involucrada en la HOC en el 80.3% de los casos y el uso exclusivo de ésta, representó el 50.8% de los ciclos.

En todos los 453 ciclos FIV/ICSI/Transferencia de embriones congelados (351/99/3) en los que se realizó captura ovular, se utilizó un análogo de GnRH como parte de la HOC. Éste fue un agonista en 153 ciclos (33.8%) y un antagonista en 300 ciclos (66.2%). La RED latinoamericana (7), reporta que sólo en un 86.5% de los ciclos usaron un análogo de GnRH, siendo un agonista en el 49.9% y un antagonista en el 36.6%. Lo anterior contrasta con nuestra población de estudio donde la mayoría de los ciclos fueron llevados a cabo con antagonistas



de GnRH. Los antagonistas han sido usados en todos los ciclos en nuestra institución desde el año 2007, lo cual explica que la mayoría de ciclos analizados hayan sido realizados con ellos más que una tendencia.

En cuanto a los resultados de laboratorio, el mayor porcentaje de ovocitos capturados fue en metafase II, aproximadamente el 65 y el 64% de los ovocitos en pacientes embarazadas y no embarazadas respectivamente ( $p=0.79$ ); ésto es similar a lo mencionado en el anterior reporte mexicano en el cual encuentran que el 61.4% de los embriones transferidos eran de buena calidad (8) y apoya los buenos resultados de la unidad de reproducción asistida. Además, concuerda con estudios en los que se comprueba la relación directa entre calidad embrionaria, tasas de embarazo y resultados perinatales (18,19).

En nuestra Institución, se transfieren en la mayoría de casos 2 a 3 embriones y se permite la transferencia de un máximo de cuatro embriones en pacientes mayores de 38 años o en las que tienen una mala calidad embrionaria. Así, se transfirió un embrión en el 5.3% (24 ciclos), dos embriones en el 17.0% (77 ciclos), tres embriones en el 30.5% (138 ciclos) y cuatro embriones en el 47.2% (214 ciclos). Lo anterior contrasta con lo reportado por la ESHRE en Europa, donde en el 19.2% de los ciclos se transfirió un embrión, dos embriones en el 55.3%, tres en el 22.1% y cuatro o más en el 3.3% (13). Aquí vale la pena resaltar el porcentaje de ciclos con transferencia de cuatro o más embriones que fue casi la mitad de los ciclos en nuestro estudio, siendo en cambio sólo el 3.3% en Europa. En latinoamérica, el 42.3% de transferencias fue  $\leq 2$  embriones, en el 39.1% se transfirieron 3 embriones y en el 18.6% se transfirieron  $\geq 4$  embriones. Según la RED (7), la mayor tasa de embarazo, se logró al transferir tres embriones (36.7%). En cambio, en nuestra población de estudio la tasa de embarazo fue de 40.1% en las que se transfirieron cuatro embriones.

El alto porcentaje de transferencias con más de tres embriones en nuestra Institución podría explicarse por la edad de nuestra población y por la calidad final

de los embriones el día de la transferencia. En la actualidad, la mayor parte de los centros de reproducción asistida están tratando de reducir el número de embriones transferidos, con el fin de disminuir la tasa de embarazo múltiple (20).

La tasa global de fertilización en nuestro estudio, fue de 62.9%, similar a la reportada hace 5 años que fue de 60.7% observándose un incremento de 2.2% (8) y superior a la encontrada por otros autores que señalan tasas de fertilización cercanas al 54% (7,21). De igual forma, en Estados Unidos la ASRM reportó una tasa de fertilización por ICSI de 58.8% (12).

La tasa de implantación de la población durante el período de estudio fue de 41.8%. En éste período, la menor fue en el año 2007 con 38.3% y en todos los años estudiados fue superior a la encontrada en latinoamérica quienes reportan tasas que van del 8% en mayores de 40 años a 20.1% en menores de 34 años. En México, en el año 2004, se reportó una tasa de implantación de 34.7% en menores de 35 años (7,9).

La tasa promedio de embarazo clínico por aspiración fue de 28.5% y por transferencia de 29.1% en los cuatro años analizados; ésta tasa concuerda con la reportada por la RED donde la misma varía entre 16.1% en pacientes mayores de 40 años y 39.8% entre las pacientes de 20 a 24 años de edad (7). La ASRM reporta tasas de embarazo clínico por ciclo iniciado, por captura y por transferencia de 32.8%, 38.2% y 40.6% respectivamente (12). En Europa, la ESHRE, reporta una tasa de embarazo clínico por aspiración en FIV de 26.6% y de 30.1% por transferencia; para ICSI reportan 27.1% y 29.8% por aspiración y transferencia respectivamente (13); muy semejante a la reportada en nuestro estudio donde las tasa de embarazo por aspiración y transferencia para FIV fue de 27.1 y 28.6% y para ICSI de 35.6% por aspiración y transferencia respectivamente.

Por lo que se refiere al orden fetal, encontramos que el 55.4% de los embarazos fueron con producto único, el 35.0% con producto doble, el 7.2% con producto triple y el 2.4% fueron cuádruples. La ASRM reporta una tasa de embarazo con producto único de 64.1%, doble de 32.0%, triple de 3.7% y más de tres en el 0.1% (12). Similar a lo reportado por la ASMR, la RED latinoamericana, reporta que el porcentaje de embarazos únicos fue de 73.8%, el de embarazos dobles de 22.1%, triples de 3.9% y el porcentaje de más de tres 0.2% (7). En Europa, la ESHRE reportó una tasa de embarazo único de 77.2%, 21.7% de doble y 1.0% de triple, lo cual se traduce en una tasa de nacimiento múltiple de 22.7% comparado con el 23.1% que reportaron en el año 2003 y el 24.5% en el 2002 (13). De acuerdo a lo anterior, se aprecia que en nuestro estudio existe un aumento del porcentaje de embarazos dobles y triples respecto a lo reportado por la ASMR, la RED y ESHRE, resultado muy probablemente de la cantidad de embriones transferidos por paciente. Así mismo a diferencia de lo encontrado en el presente estudio, en el reporte mexicano Institucional del año 2004, la tasa de embarazo único fue mayor con el 70.7% y la de embarazos dobles menor (18.3%) (8).

La tasa de aborto en nuestro estudio fue de 32.6%, más alto que el reportado por la ASRM, la RED latinoamericana y el reporte Institucional del 2004, donde reportan tasas de 17.2, 19.1 y 28.0% respectivamente (7, 8, 12). Lo anterior podría estar en relación a que el 65% de las transferencias se realizaron en pacientes mayores de 35 años. Así mismo, habría que considerar la realización de estudios pregestacionales para descartar problemas genéticos y/o de implantación así como revisar esquemas de soporte de fase lútea.

La tasa de embarazo ectópico encontrada en este estudio fue de 5.9%, siendo ligeramente superior a la del 2004 que fue de 4.8%. La RED latinoamericana reporta una tasa de embarazo ectópico de 1.7% y la ASMR de 1.8% (7,12).

En relación con la vía de resolución del embarazo, el nacimiento por cesárea se dio en el 100% en la población de estudio. Zadori et al (22) reportaron una tasa de nacimientos por cesárea de 75% en las pacientes embarazadas por FIV contra 58% en las pacientes que se embarazaron de forma natural, demostrando una tendencia clara entre embarazos logrados por FIV y la resolución abdominal de los mismos.

Cabe aclarar que debido a que nuestro actual reporte incluye los ciclos realizados hasta Marzo del año 2009, el 27.5 % de los embarazos logrados están actualmente en curso.

Finalmente, nuestra tasa global de cancelación es de 30.2%. Esta es superior a la reportada por la ASRM donde el 14.1% de los ciclos de FIV se cancelan (12). La mayor parte de las pacientes se cancelan por falta de respuesta a la HOC y en un menor porcentaje por el hallazgo de alteraciones, principalmente ováricas, en el ultrasonido basal (día 2 ó 3 del ciclo). Un porcentaje no bien definido de las pacientes Institucionales a veces no cuenta con los recursos económicos suficientes al momento de iniciar el ciclo de HOC, por lo cual, basados en algunos testimonios verbales de las pacientes, podría inferirse que algunas de ellas, no se aplican las gonadotropinas ni con la regularidad ni en la cantidad indicada.

## V. CONCLUSIONES

En Reproducción Asistida como en cualquier otra área de las especialidades médicas, el analizar los procedimientos realizados ayuda a la crítica y al mejoramiento de los resultados.

En ésta área de la Reproducción es aún más importante analizar lo que se realiza y obtiene ya que involucra no sólo una gran inversión económica y emocional por parte de la paciente sino un gran esfuerzo por parte del personal médico y de laboratorio involucrados en éstos procedimientos.

En México, los procedimientos de fertilización asistida se realizan muy poco en Instituciones del sector salud y aún son menos los centros que reportan resultados. En el año 2004, se publicaron los resultados del programa de Reproducción Asistida enfocado principalmente desde el punto de vista perinatal; el presente es el segundo reporte Institucional pero el primero en involucrar los resultados tanto desde el punto de vista clínico y de laboratorio pero también desde el punto de vista perinatal.

Nuestros resultados son el producto de un gran esfuerzo Institucional de equipo, que a pesar de las dificultades que ello supone, demuestran cifras comparables a las reportadas a nivel latinoamericano, en Estados Unidos de América y a nivel de algunos reportes mundiales.

Siempre existe la posibilidad de mejorar, estamos convencidos que estamos en el camino correcto para lograrlo y esperamos que en el próximo reporte se den cifras mejores a las reportadas aquí o al menos comparables.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez E. Atención integral de la infertilidad. Endocrinología, cirugía y reproducción asistida. México: Mc Graw Hill; 2003. P 511 – 32.
2. Medical Research International. The American Fertility Society Special Interest Group. In vitro fertilization/embryo transfer in the United States: 1985 and 1986 results from the National IVF/ET Registry. *Fertil Steril* 1988; 42: 212 – 5.
3. Nygren KG, Andersen AN. Assisted Reproductive Technology in Europe, 1997. Results generated from European registers by ESHRE. The European IVF-Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod* 2001; 16: 384 - 91.
4. Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted Reproductive Technology in the United States: 2000 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive registry. *Fertil Steril* 2004; 81: 1207 - 20.
5. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2007; 87: 1253 – 66.
6. Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2007; 22: 1513 - 25.
7. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Disponible en [URL://http://www.redlara.com](http://www.redlara.com)

8. Ochoa SS, Barros JC, Paredes FC, Barroso G, Villalobos S, Sánchez V et al. Resultado perinatal de un programa de reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72: 619 – 27.
9. Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical. Cuarta edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. p 5 – 40.
10. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis 1996; *Fertil Steril* 1997; 67: 817 – 21.
11. Adamson D, de Mouzon J, Lancaster P, Nygren K, Sullivan E, Zegers-Hochschild F. World collaborative report on in vitro fertilization, 2000. *Fertil Steril* 2006; 85:1586–622.
12. Society for Assisted Reproductive Technology and the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2007; 87:1253–66.
13. Assisted reproductive technology in the Europa 2004: results generated from the European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2008; 23: 756-767.
14. Stadtmauer L, Ditkoff EC, Session D, Kelly A. High dosages of gonadotropins are associated with poor pregnancy outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1995; 61:1058-64.
15. Strandell A, Bergh C, Lundin K. Selection of patients suitable for one-embryo transfer may reduce the rate of multiple births by half without impairment of overall birth rates. *Hum Reprod* 2000; 15:2520–5.

16. Verberg M, Eijkemans M, Macklon N, Heijnen E, Fauser B, Broekmans F. Predictors of ongoing pregnancy after single-embryo transfer following mild ovarian stimulation for IVF. *Fertil Steril* 2008; 89:1159–65.
17. Venkat R, Al Nasser S, Jerkovic S, Craft I. Prediction of success in IVF treatments using neural networks. *Fertil Steril* 2008; 90 Suppl 1 S215.
18. Jason VH, Chen MJ, Vi VC, Guun HF, Ho Es. The effect of preincubation period of oocytes on nuclear maturity fertilization rate, embryo quality and pregnancy outcome in IVF and ICSI. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 358-64.
19. Estes SJ, Hoover LM, Smith SE, Somkuti SG, Schinfeld JS, Barmat LI. Comparison of pregnancy, implantation and multiple gestation rates for day 3 versus day 5 embryo transfers. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 409-12.
20. Matson P, Browne J, Deakin R, Bellinge B. The transfere of two embryos instead of three to reduce de risk of multiple pregnancy: a restropective analysis. 1999; 16: 1-5.
21. Kably A, Ruiz J, Garzón J, Jaen E, Carballo E. Análisis de la proporción en la tasa de fertilización como una variable predictiva del éxito en un programa de fertilización in vitro. *Ginecol Obstet Mex* 2003; 71: 16-24.
22. Zadori J, Kosinsky Z, Orvos H, Katona M, Paul A, Kovacs L. Dilemma of increased obstetric risk in pregnancy following IVF-ET. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 216-21.