



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA REPRODUCTIVA

**“EFECTIVIDAD DE LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA MODERADA
CONTRA CONVENCIONAL PARA DISMINUIR LA CANTIDAD
APLICADA DE FSH EXÓGENA Y EL COSTO DEL TRATAMIENTO
LOGRANDO LA MISMA TASA DE EMBARAZO”**

T E S I S

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

PRESENTA

DRA. EMMA ELIZABETH BARLA MUÑOZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN:

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO

ASESOR DE TESIS:

DR. ÁLVARO SANTIBÁÑEZ MORALES



MÉXICO, D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

MED CIR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. FERNANDO GAVIÑO GAVIÑO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. ÁLVARO SANTIBÁÑEZ MORALES
DIRECTOR DE TESIS

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ
ASESOR METODOLÓGICO

Agradecimientos

A Dios y la vida por las oportunidades que me siguen dando...

A mi mamá por su apoyo incondicional ...

A mis maestros y amigos por la compañía.

ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	2
Antecedentes bibliográficos	3
Planteamiento del problema	8
Pregunta de investigación	8
Objetivos	9
Hipótesis	9
Material y métodos	10
Diseño del estudio	10
Metodología	10
Criterios de inclusión y no inclusión	11
Variables del estudio	11
Recolección de datos	12
Plan del análisis	13
Aspectos éticos	13
Organización	13
Resultados	14
Discusión	25
Conclusiones y recomendaciones	27
Referencias bibliográficas	28
Curriculum	29

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La estimulación ovárica (EO) es un componente clave en las técnicas de reproducción asistida, ha sido aplicada con el objetivo de incrementar el número de ovocitos para compensar la ineficiencia de la fertilización in vitro (FIV) y así poder seleccionar los embriones para transferir. Las dosis de gonadotropinas, varían entre 150 – 450 UI/día. Los esquemas convencionales en EO son complejos, costosos y requieren varios días con inyecciones diarias con monitorización intensa de la respuesta ovárica, con riesgos como síndrome de hiperestimulación ovárica, embarazo múltiple, cuestionamientos éticos por embriones sobrantes y vitrificación, estrés emocional y dolor abdominal.

El objetivo de la estimulación ovárica moderada (EOM), es desarrollar protocolos más seguros y amistosos con la paciente, con disminución de los riesgos. El principal punto de debate para llevar a cabo protocolos de EOM es que disminuye la respuesta ovárica y con ello las tasas de embarazo.

PROPÓSITO: Comparar la tasa de embarazos y costo al usar EOM vs EC durante un ciclo de FIVTE

DISEÑO: Cohorte comparativa

METODOLOGÍA: Aleatorizamos 16 casos (150 UI/día), 27 controles (300UI/día), ingresaron a FIV de enero a mayo 2009, al final se midieron tasa de embarazo, costos, días de estimulación, etc.

RESULTADOS: No hubo diferencias en tasa de embarazo (p 0.29), logrando menor progesterona en el disparo (p 0.013), menos días de estimulación, (0.0000018) y menor costo.

CONCLUSIONES: La estimulación moderada es tan eficaz como la dosis convencional para lograr embarazos, adecuada cantidad y calidad de oocitos y embriones sin complicaciones asociadas y con menor precio.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la supresión sostenida con agonistas GnRH combinada con dosis altas de Gonadotropinas exógenas, son el protocolo más utilizado para lograr una estimulación ovárica controlada para ciclos de Fertilización In Vitro (FIV) . Las dosis de gonadotropinas, varían entre 150 – 450 UI/día. Estudios actuales no han podido demostrar mejores resultados con dosis mayores.

En este proyecto seleccionaremos pacientes que realizarán un procedimiento de FIV, a las cuales si cumplen los criterios de inclusión, se les aplicarán dosis de gonadotropinas exógenas de FSH recombinante (Gonal Merck Serono) a razón de 150 UI/día comparandolas contra un grupo de pacientes de características similares a las que se les estimulará con dosis convencional de 300 UI/día de FSH recombinante.

Posteriormente se realizará seguimiento ultrasonográfico y hormonal establecido previamente para los ciclos de FIV convencional en el InPER con la finalidad de establecer: tasa de embarazo, si existió SHO, concentración de estradio, calidad de oocitos aspirados, calidad embrionaria producida, y cuál fue la dosis total de fármaco que requirieron.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

La estimulación ovárica (EO) ha llegado a ser un componente clave en las técnicas de reproducción asistida. Durante 25 años, la EO ha sido aplicada con el objetivo de incrementar el número de oocitos para compensar la ineficiencia de la fertilización in vitro y así poder seleccionar uno o más embriones para la transferencia. Actualmente la supresión sostenida con agonistas GnRH combinada con dosis altas de gonadotropinas exógenas, es lo más utilizado en los protocolos de estimulación.

Las dosis de gonadotropinas, usualmente varían entre 150 – 450 UI/día, los estudios actuales no han podido demostrar mejores resultados con dosis mayores.

Los regímenes actualmente usados en la estimulación ovárica son complejos, costosos y requieren semanas con inyecciones diarias con monitorización intensa de la respuesta ovárica, además se corre el riesgo de complicaciones como síndrome de hiperestimulación ovárica, embarazo múltiple, cuestionamientos éticos por embriones sobrantes y vitrificación, aumento de estrés emocional y dolor abdominal. Otros efectos adversos aún están en vías de comprobarse como cáncer de ovario, recién nacidos con bajo peso al nacer y defectos al nacimiento.

En 1996, Edwards y colaboradores expresaron por primera vez, el concepto de estimulación moderada. El objetivo de la estimulación ovárica moderada (EOM), es desarrollar protocolos más seguros y amistosos con la paciente, con disminución de los riesgos.

El principal punto de debate para llevar a cabo protocolos de EOM es que disminuye la respuesta ovárica y con ello las tasas de embarazo. Sin embargo, el incremento en la eficacia de los laboratorios de fertilización in vitro y la tendencia actual a limitar el número de embriones transferidos, ha disminuido la necesidad de grandes cantidades de oocitos.

La evidencia actual de los potenciales efectos negativos de los niveles elevados de esteroides en la receptividad endometrial, en la función del cuerpo lúteo, y la calidad

oocitaria y embrionaria indica que la estimulación ovárica limitada y la respuesta pueden tener un efecto en el potencial de implantación.

El desarrollo folicular completo toma alrededor de 220 días, y puede clasificarse en 3 fases, de acuerdo al estado de desarrollo y la dependencia de gonadotropinas. Primero, el reclutamiento inicial para reclutar folículos primordiales, en segundo lugar el desarrollo de folículos preantrales y antrales y finalmente el reclutamiento cíclico de una cohorte limitada de folículos antrales seguidas por la selección de un único folículo dominante durante la fase folicular media del ciclo menstrual.

En el ovario del adulto la foliculogénesis empieza cuando los folículos dejan el pool del resto de los folículos para entrar en la fase de crecimiento, el número de folículos está determinado durante la vida fetal y alcanza de 6-7 millones a las 20 semanas de gestación. A partir de este momento empiezan a disminuir, cerca de 1000 folículos primordiales comienzan crecimiento cada mes, el mecanismo exacto no se conoce sin embargo se piensa en es mediante control autócrino y parácrino. La gran mayoría de folículos primordiales que entran a esta fase de desarrollo posteriormente entrarán en apoptosis.

Después del reclutamiento inicial los folículos entran en fase de crecimiento rápida mediante proliferación y diferenciación de las células de la granulosa, con un incremento del tamaño de los oocitos. Al inicio del desarrollo del folículo antral, se detectan receptores de FSH en las células de la granulosa, sin embargo en este momento el folículo no parece ser afectado por la ausencia de gonadotropinas.

A diferencia de los estadios tempranos del desarrollo folicular, la presencia de FSH es un requisito absoluto para del desarrollo de folículos antrales, a partir de estos, FSH actúa como un factor de supervivencia para los folículos antrales, los cuales son rescatados de la atresia mediante el incremento del nivel sérico de FSH. Aunque cada folículo en crecimiento puede tener inicialmente el mismo potencial para una maduración total sólo aquellos en los que el nivel de FSH supera el umbral de respuesta llegarán a un estadio más

avanzado. El número de folículos disponibles por ciclo es dependiente de la edad de la mujer y se estima que son alrededor de 11 por ovario.

Después del aumento inicial, las concentraciones de FSH durante la fase folicular temprana y la disminución final durante la mitad de la fase folicular tardía como consecuencia de la inhibina B y la retroalimentación negativa de los esteroides ováricos. Es indispensable que la FSH llegue a la concentración umbral para la selección del folículo dominante. A pesar de la disminución de FSH, el folículo más desarrollado continúa su crecimiento debido a que tiene una sensibilidad aumentada para FSH y adquiere receptores para LH.

La teoría de la ventana de FSH, introduce el concepto de que el elemento tiempo es más importante que la magnitud del aumento de FSH (teoría del umbral), el concepto de ventana enfatiza la importancia del aumento transitorio de FSH, por encima de su umbral para conseguir la selección de un folículo dominante. La EO utiliza el concepto para no permitir el descenso y así aumentar el número de folículos dominantes.

Hasta el momento se ha preferido altas dosis de gonadotropinas para conseguir el efecto, sin embargo en un estudio en primates se demostró que al interferir de manera moderada con la disminución, durante la fase folicular media se puede lograr un sólo folículo dominante. Posteriormente este concepto se demostró en humanos, que una moderada pero continuada elevación de FSH durante la fase folicular media a tardía, era suficiente para interferir con la selección de un folículo dominante e inducir el crecimiento de múltiples folículos en voluntarias con ovulación normal.

La introducción de antagonistas de GnRH en la práctica clínica ha permitido la aplicación de la EOM para fertilización in vitro. Los antagonistas de GnRH previenen el pico prematuro de LH mediante el bloqueo de receptores de GnRH, a diferencia de los agonistas, los antagonistas no inducen la liberación de gonadotropinas endógenas, pero causan una supresión rápida, reversible e inmediata de la secreción de gonadotropinas. El uso de antagonistas exclusivamente durante la mitad de la fase tardía de estimulación (el periodo de riesgo de pico prematuro de LH), permite el inicio de un ciclo de FIV. En un

ciclo normal si altera el reclutamiento de la cohorte de folículos durante la fase folicular temprana. Este enfoque habilita el aumento endógeno de FSH para ser utilizado, lejos de inhibirlo para utilizar dosis menores de medicamentos.

Existen 3 enfoques para el co-tratamiento con antagonista GnRH. Una dosis única puede aplicarse en el día 8 de estimulación con gonadotropinas. De manera alternativa, dosis bajas diarias se pueden iniciar en el día 6 o dependiendo del tamaño del folículo dominante y estradiol continuar hasta el día que se aplica hCG.

Como se muestra en 27 meta-análisis, de FIV, el uso concomitante de antagonistas comparado con sólo agonistas reduce el número de días necesarios de agonista, reduce el número de días de gonadotropinas y la incidencia de SHO severo. Además el uso de antagonista no produce quistes residuales, no hay diferencias con los porcentajes de embarazo entre agonista y antagonistas.

Inicialmente los ciclos de FIV se realizaron con ciclos naturales, se conoce que el éxito por ciclo es de 7.2%, lo cual es bajo por las condiciones de los paciente, además que se presentan frecuentemente picos prematuros de LH, con ovulación prematura y cancelación de los ciclos, al acumular a 4 ciclos naturales la tasa de embarazo aumenta a 46%, y porcentaje de nacimientos de 32%, en ciclos de FIV con ciclo natural se previene el pico prematuro de LH con administración de antagonista de GnRH, en la fase folicular tardía, y el soporte para el folículo dominante con gonadotropinas exógenas. Además cuando el factor de infertilidad no es endócrino, sino por ejemplo factor masculino severo, las parejas se benefician importantemente de tener un ciclo natural.

La EOM en la que la administración de dosis bajas de gonadotropinas se retrasa hasta la mitad de la fase folicular esta basada en el concepto de ventana de FSH, la administración de FSH exógena se limita a la mitad de la fase folicular tardía con el objetivo de prevenir la disminución de FSH y por lo tanto la inducción del desarrollo multifolicular.

Hasta el momento existen reportes que la estimulación con 150 U FSH iniciando el día 5 del ciclo y agregando antagonista de GnRH, son efectivos para una estimulación ovárica adecuada. Y los porcentajes de embarazo son similares a los protocolos convencionales.

En un estudio prospectivo aleatorizado con 142 pacientes, la eficacia de la estimulación con 150 UI iniciada en día 5 (adicionando antagonista al tener folículos de 14 mm), se comparó con lo resultados de protocolos convencionales con agonista y protocolos con antagonistas en la fase folicular temprana este estudio concluyó que la EOM resulta en porcentajes por ciclo comparable con los observado en los protocolos convencionales con GnRH agonista y disminuye la duración de la estimulación con una marcada reducción en la dosis de FSH exógena.

Para justificar la aplicación de EOM, existe un estudio con 404 pacientes y 800 ciclos, en donde se observó que debido a la corta duración del tratamiento por ciclo, se necesitó menos medicamento y hubo una reducción en los embarazos múltiples, lo que resultó en un número equivalente a los protocolos convencionales, de recién nacidos vivos después de una año.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente estudio pretende comparar los resultados obtenidos al usar dosis de estimulación ovárica moderada con los resultados al utilizar dosis convencionales.

La evidencia actual de los potenciales efectos negativos de los niveles elevados de estradiol en la receptividad endometrial, en la función del cuerpo lúteo, y la calidad oocitaria y embrionaria indica que la estimulación ovárica ilimitada y la respuesta pueden tener un efecto en el potencial de implantación.

Conociendo estos datos y tomando en cuenta el costo de un tratamiento de FIV, pretendemos demostrar que se pueden utilizar dosis menores de gonadotropinas con iguales resultados en la tasa de embarazo, calidad ovocitaria y calidad embrionaria disminuyendo efectos adversos y costos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Aplicar 150 UI para estimulación ovárica moderada en mujeres en ciclo de fertilización in vitro disminuye el número de folículos y costo del tratamiento, además de que consigue tasas de embarazo adecuadas en comparación con aplicar dosis habituales para estimulación ovárica?

OBJETIVOS

OBJETIVOS

- Comparar la tasa de embarazos al usar Estimulación Ovárica Moderada durante un ciclo de FIVTE, con Estimulación Ovárica Convencional.
- Comparar el número días de estimulación al usar Estimulación Ovárica Moderada durante un ciclo de FIVTE, con Estimulación Ovárica Convencional
- Comparar la dosis total de gonadotropinas al usar Estimulación Ovárica Moderada durante un ciclo de FIVTE, con Estimulación Ovárica Convencional
- Comparar la número de folículos mayores de 18mm al usar Estimulación Ovárica Moderada durante un ciclo de FIVTE, con Estimulación Ovárica Convencional

HIPÓTESIS

- La tasa de embarazo por ciclo es igual al utilizar dosis moderada para estimulación ovárica en comparación con dosis convencionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 15 pacientes para el grupo de casos y 25 para el grupo de controles, fueron pacientes incluidas para FIVTE en el servicio de reproducción asistida del Instituto Nacional de Perinatología. A ambos grupos se les dio el mismo tratamiento y seguimiento, la única variación fueron las dosis de FSH exógena 150 UI para el grupo de casos y 300 para el grupo control.

Se les cito el 3er día del ciclo menstrual para medición de hormonas basales y ultrasonido, se incluyeron el grupo de estudio que correspondía, se inició la FSH exógena, aproximadamente en el día 8 del ciclo menstrual cuando ya los folículos miden 14 mm se les inició antagonista de GnRH a razón de 0.25mg/día, en el día 14 se dio HGC para disparo (con folículos de 18-20mm), para posteriormente realizar la captura, fertilización y transferencia de embriones.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cohorte comparativa

METODOLOGÍA

Lugar y duración: Instituto Nacional de Perinatología, 3 meses

Universo: El universo está comprendido por pacientes candidatas a FIVTE.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de Inclusión:

- Edad menor a 35 años
- FSH basal < 10
- Estradiol < de 80
- 7 o más folículos antrales en ultrasonido basal

Criterios de no inclusión

- Endometriosis moderada – severa
- Más de 2 cirugías pélvicas
- Ooforectomía
- HAFO
- SOP

Criterios de exclusión

- No se plantearon criterios de exclusión, las pérdidas por cualquier motivo se analizaron por intención de tratamiento

VARIABLES EN ESTUDIO

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Grupo de estudio:
 - Definición conceptual: Estimulación ovárica moderada
 - Definición operacional: Es la aplicación de 150 UI de FSH recombinante por día
 - Tipo de variable: cualitativa nominal

- Grupo de control:
 - Definición conceptual: Estimulación ovárica convencional
 - Definición operacional: Es la aplicación de 300 UI de FSH recombinante por día
 - Tipo de variable: cualitativa nominal

VARIABLES DEPENDIENTES (Variables resultado)

- Embarazo
- Dosis total
- Días de estimulación
- Necesidad de aumento de dosis
- Progesterona de disparo
- Oocitos capturados
- Oocitos fertilizados
- Estradiol
- Folículos mayores de 18mm
- Oocitos metafase 2
- Embrión con vitalidad

El resultado terapéutico se comparó con cada una de las variables resultado.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizará mediante el análisis de expediente clínico los datos obtenidos se compilarán en una hoja de recolección de datos prediseñada en donde se encuentren comprendidas todas las variables que se van a cruzar.

PLAN DE ANÁLISIS

Se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas para establecer si existen diferencias entre los dos grupos debido a que por el tamaño de muestra no se alcanza y distribución normal. Se utilizará prueba de ji cuadrada de independencia para variables cualitativas dicotómicas y u de Mann-Whitney para variable cualitativas continuas.

ASPECTOS ÉTICOS

Investigación sin riesgo

ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.

Un médico adscrito al servicio de reproducción asistida, un médico residente de biología de la reproducción, un investigador.

CAPACITACION DE PERSONAL:

No se requirió

ADiestRAMIENTO DE PERSONAL:

No se requirió

RESULTADOS

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS CASOS

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
FSH_BASAL	14	2,04	8,70	5,9914	2,08772
LH_BASAL	14	,48	5,80	3,0871	1,63242
EDAD	14	25,00	33,00	30,4286	2,37663
IMC	14	22,60	33,00	27,2857	3,16467
AÑOS_INFERTILIDAD	14	2,00	10,00	5,7143	2,26779
FOLICULOS_MAYORES18	14	2,00	20,00	11,4286	5,35960
E2	14	411,00	3335,00	1867,1429	930,21733
DIAS_ESTIMULACION	14	9,00	11,00	10,0714	,91687
DOSIS_TOTAL	14	850,00	2550,00	1571,4286	417,27794
EMBARAZO	14	1,00	2,00	1,4286	,51355
MORFO_POSCAPA	14	,00	15,00	8,2143	3,98417
TIPO_TRANSFERENCIA	14	1,00	1,00	1,0000	,00000
METAFASE2	14	4,00	17,00	9,5000	4,45058
LH	14	,00	2,82	,7380	,80381
P4_DISPARO	13	,89	3,00	1,4992	,62399
OVOCITOS_CAPTURADOS	14	5,00	26,00	13,1429	5,77604
OVOCITOS_FERTILIZADOS	14	2,00	16,00	8,0000	4,75556
N válido (según lista)	0				

RESULTADOS ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS CONTROLES

Estadísticos descriptivos

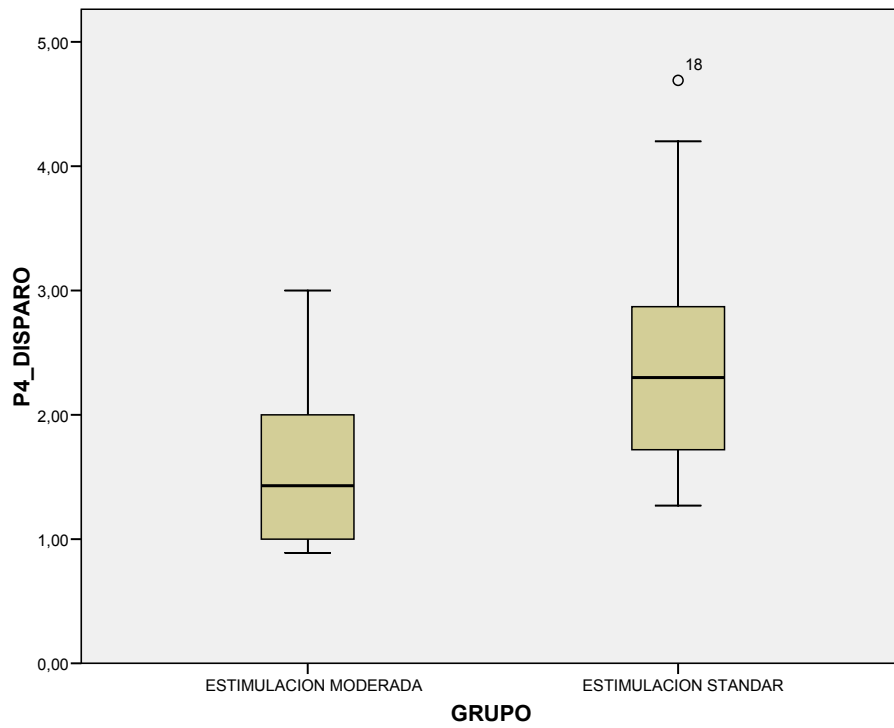
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
FSH_BASAL	23	2,45	43,40	7,7057	8,02605
LH_BASAL	23	,30	8,40	3,5126	1,94350
EDAD	25	23,00	35,00	30,5600	3,35510
IMC	24	20,00	31,80	25,1292	2,87576
AÑOS_INFERTILIDAD	24	2,00	12,00	6,2083	2,71836
FOLICULOS_MAYORES18	23	4,00	21,00	12,7826	5,26529
E2	23	714,00	4460,00	2203,0870	952,47653
OVOCITOS_CAPTURADOS	23	4,00	30,00	15,0870	6,73467
OVOCITOS_FERTILIZADOS	23	,00	23,00	8,8261	5,48264
DIAS_ESTIMULACION	23	7,00	11,00	9,9565	,87792
DOSIS_TOTAL	23	1650,00	3600,00	2854,3478	538,70911
REQUIRIO_AUMENTO_DOSIS	23	1,00	3,00	1,9130	,59643
EMBARAZO	23	1,00	2,00	1,6087	,49901
MORFO_POSCAPA	23	,00	17,00	6,6957	4,77146
TIPO_TRANSFERENCIA	23	,00	2,00	1,0435	,36659
METAFASE2	21	,00	27,00	11,0952	7,27946
LH	23	,07	1,97	,3670	,46566
P4_DISPARO	22	1,27	4,69	2,4618	,93674
N válido (según lista)	20				

CARACTERÍSTICAS BASALES

Característica	Moderada	Convencional	<i>p</i>
FSH Basal	5.9 ± 2.08	7.7±8.02	0.9
LH Basal	3.08±1.73	3.5±1.94	0.62
Edad	30.4±2.37	30.5±3.35	0.59
IMC	27.2±3.16	25.1±2.8	0.039
Años Infertilidad	5.7±2.26	6.2±2.7	0.71
Morfo Postcapa	8.2±3.9	6.6±4.7	0.18

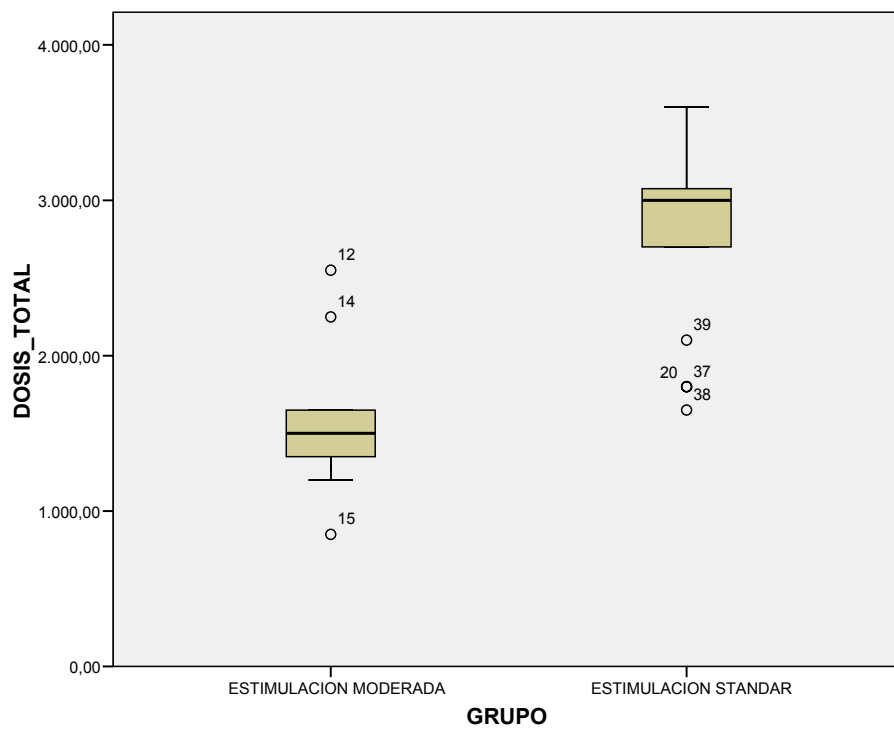
PROGESTERONA DEL DISPARO

P:0.0013

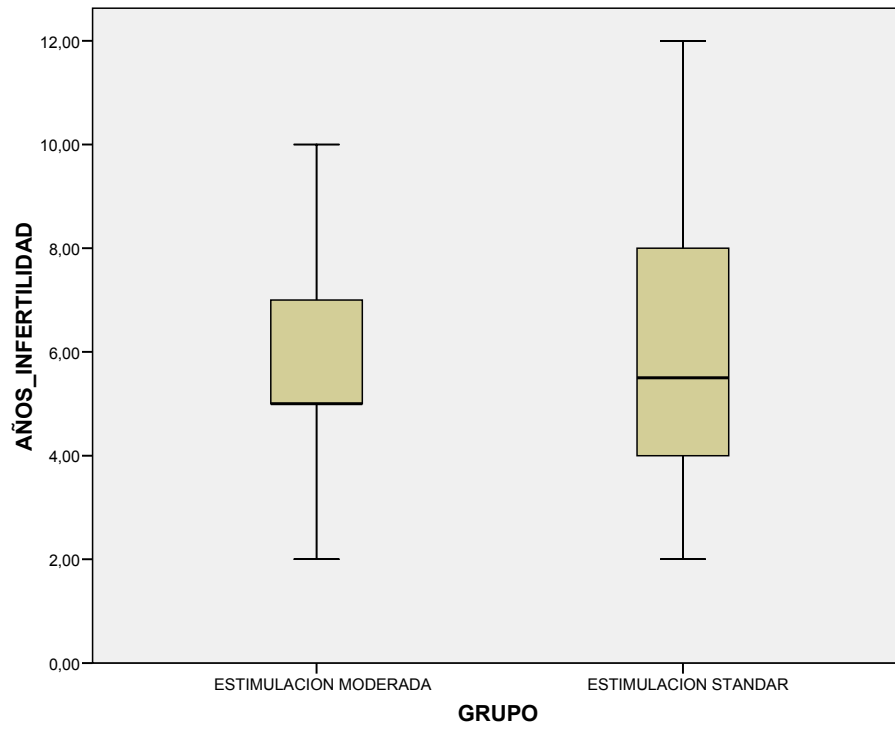


RESULTADO DOSIS TOTAL

p: 0.0000018

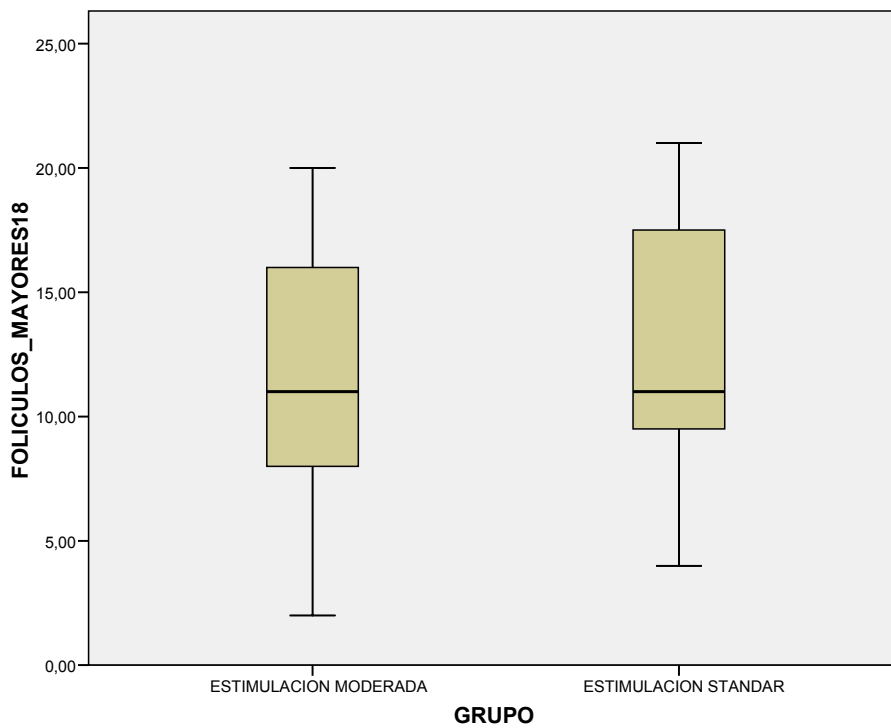


RESULTADOS AÑOS DE INFERTILIDAD



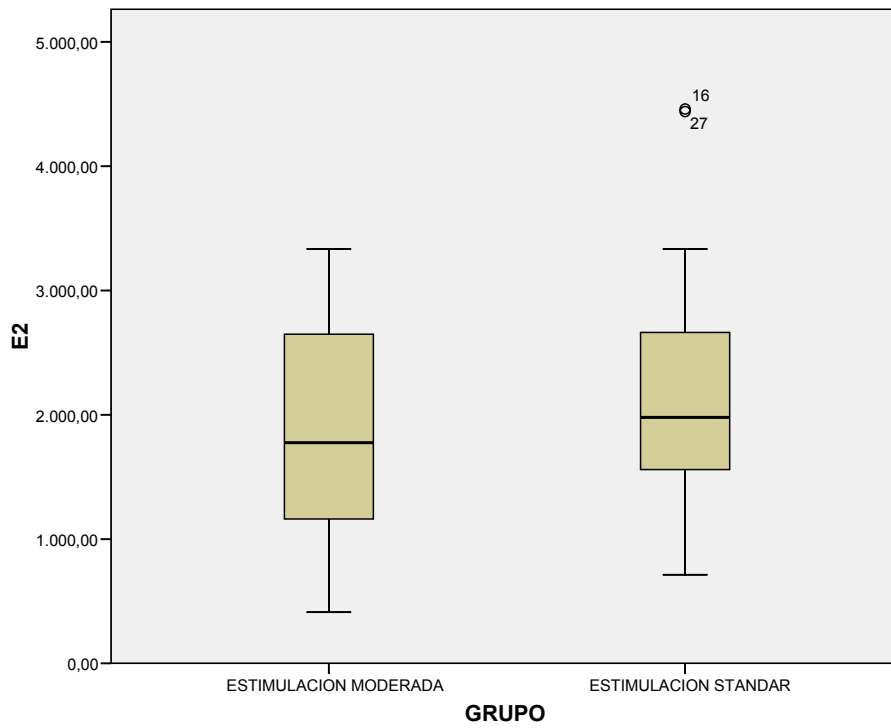
RESULTADOS FOLÍCULOS MAYORES DE 18mm

p: 0.48



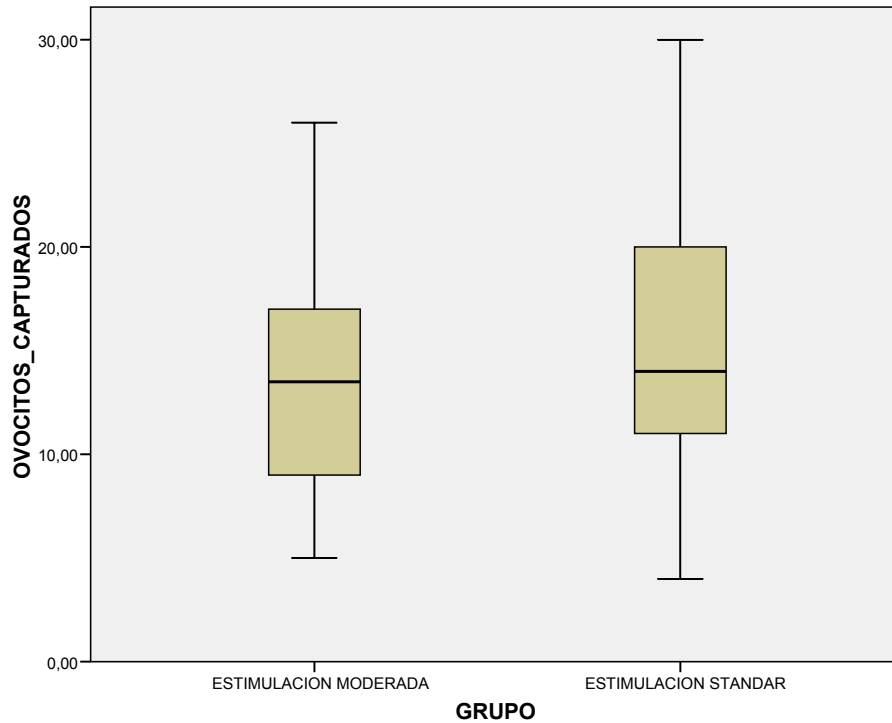
RESULTADOS ESTRADIOL

p: 0.33



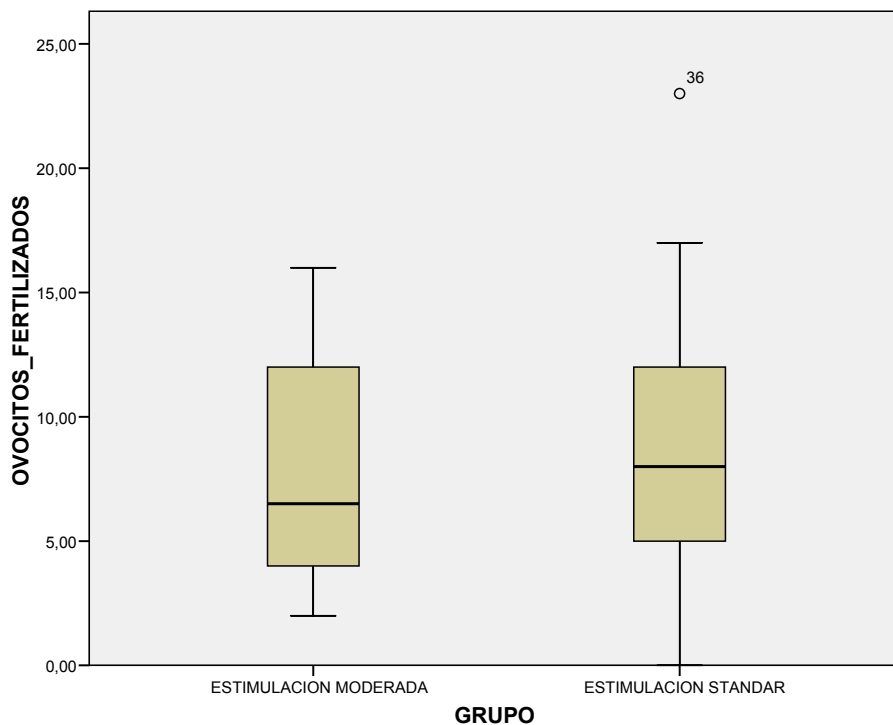
RESULTADOS DE OOCITOS CAPTURADOS

0.39



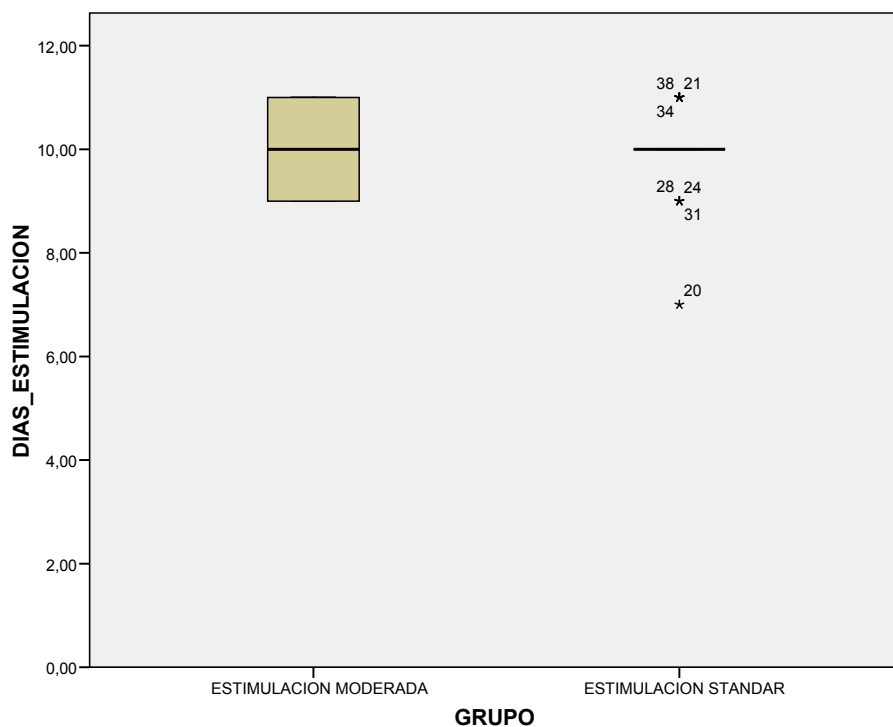
RESULTADOS OVOCITOS FERTILIZADOS

p: 0.66

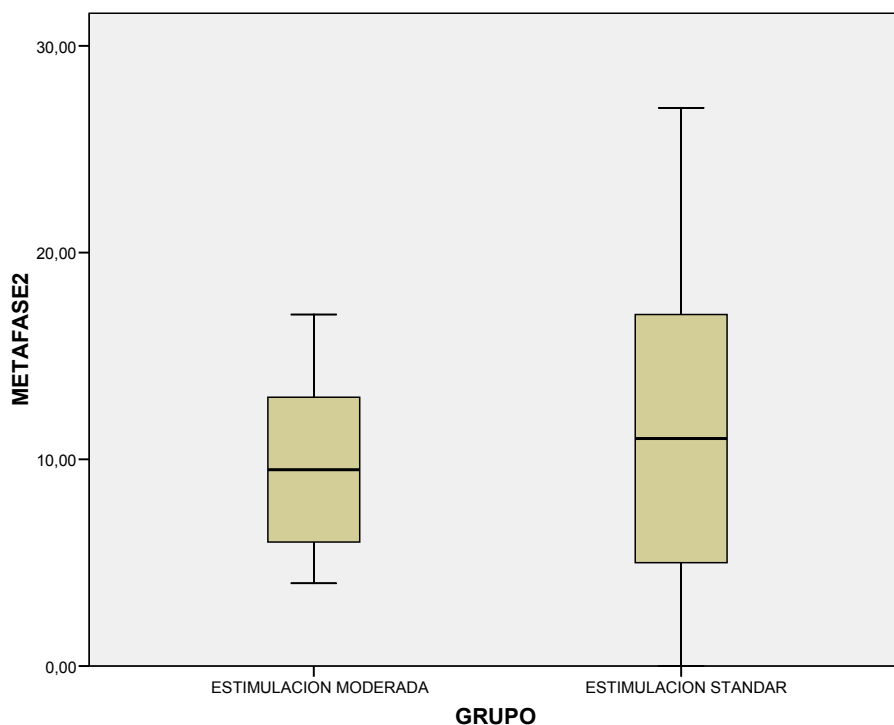


RESULTADOS DÍAS DE ESTIMULACIÓN

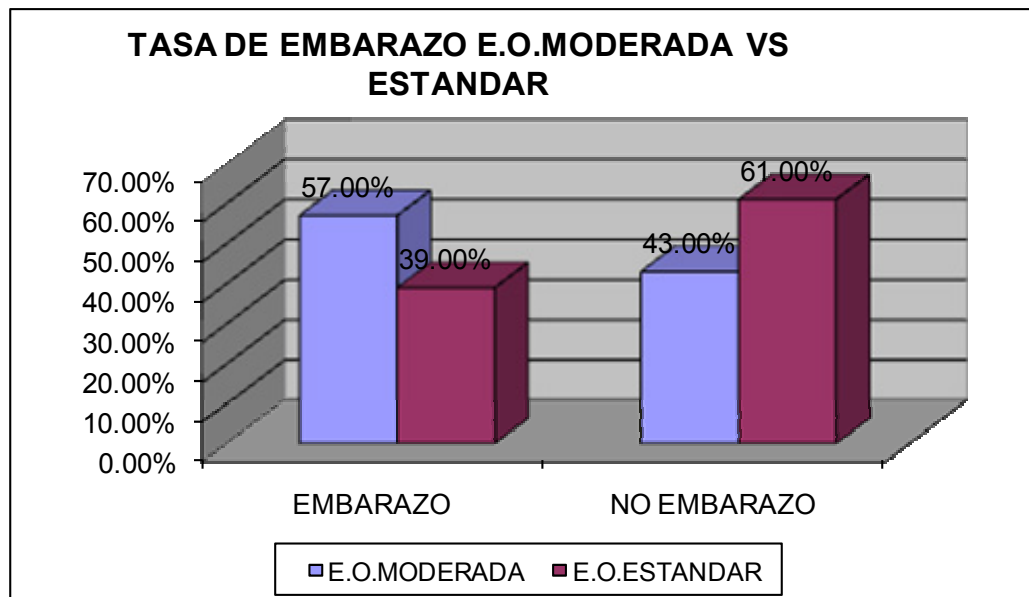
p: 0.80



METAFASE II



RESULTADOS TASA DE EMBARAZO



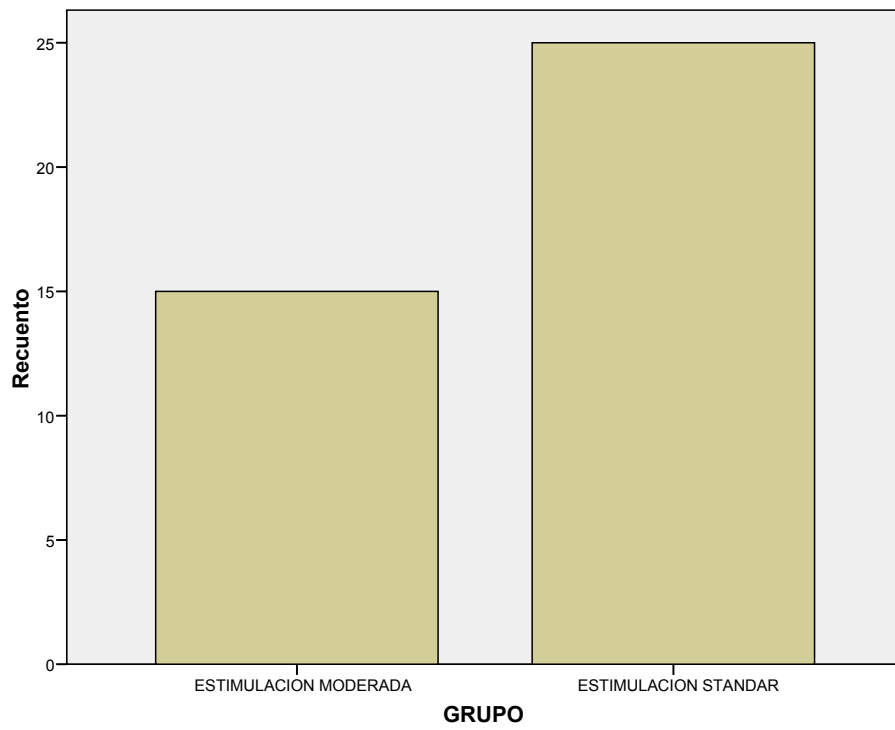
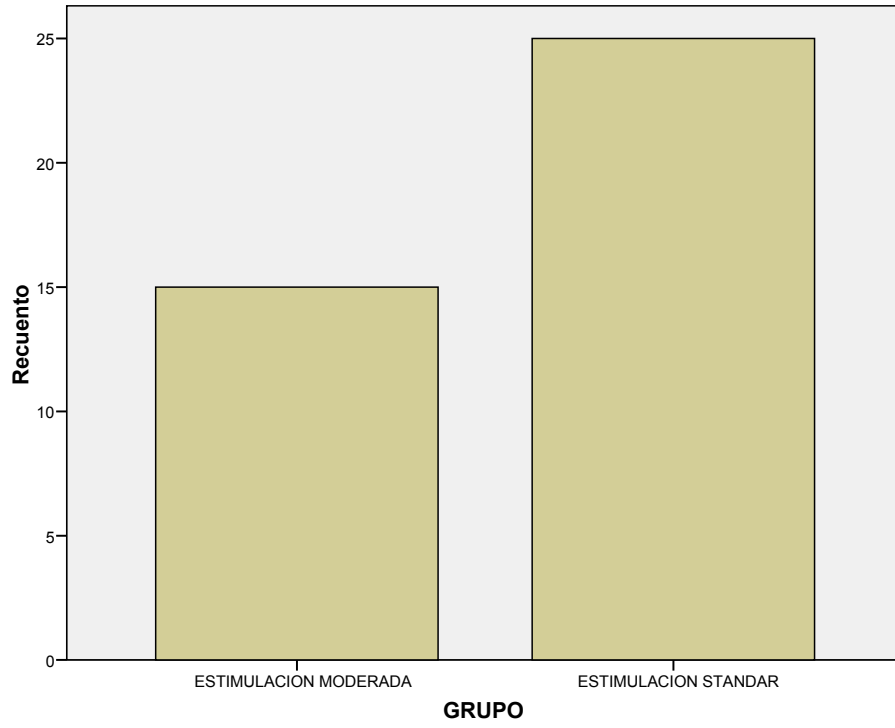


Tabla de frecuencia

Estadísticos

		GRUPO	FACTOR_ PRINCIPAL	TIPO_RA	REQUIRIO_ AUMENTO_ DOSIS	EMBARAZO
N	Válidos	15	14	14	14	14
	Perdidos	0	1	1	1	1

GRUPO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ESTIMULACION MODERADA	15	100,0	100,0	100,0

FACTOR_PRINCIPAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1,00	9	60,0	64,3	64,3
	3,00	3	20,0	21,4	85,7
	6,00	2	13,3	14,3	100,0
	Total	14	93,3	100,0	
Perdidos	Sistema	1	6,7		
Total		15	100,0		

TIPO_RA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ICSI	5	33,3	35,7	35,7
	FIVTE	9	60,0	64,3	100,0
	Total	14	93,3	100,0	
Perdidos	9,00	1	6,7		
Total		15	100,0		

REQUIRIO_AUMENTO_DOSIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1,00	1	6,7	7,1	7,1
	2,00	13	86,7	92,9	100,0
	Total	14	93,3	100,0	
Perdidos	Sistema	1	6,7		
Total		15	100,0		

EMBARAZO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	8	53,3	57,1	57,1
	NO	6	40,0	42,9	100,0
	Total	14	93,3	100,0	
Perdidos	9,00	1	6,7		
Total		15	100,0		

Estadísticos

		GRUPO	FACTOR_ PRINCIPAL	TIPO_RA	REQUIRIO_ AUMENTO_ DOSIS	EMBARAZO
N	Válidos	25	24	23	23	23
	Perdidos	0	1	2	2	2

GRUPO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ESTIMULACION STANDAR	25	100,0	100,0	100,0

FACTOR_PRINCIPAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1,00	11	44,0	45,8	45,8
	2,00	5	20,0	20,8	66,7
	3,00	4	16,0	16,7	83,3
	5,00	2	8,0	8,3	91,7
	6,00	2	8,0	8,3	100,0
	Total		24	96,0	100,0
Perdidos	Sistema	1	4,0		
Total		25	100,0		

TIPO_RA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ICSI	13	52,0	56,5	56,5
	FIVTE	10	40,0	43,5	100,0
	Total	23	92,0	100,0	
Perdidos	9,00	2	8,0		
Total		25	100,0		

REQUIRIO_AUMENTO_DOSIS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1,00	5	20,0	21,7	21,7
	2,00	15	60,0	65,2	87,0
	3,00	3	12,0	13,0	100,0
	Total	23	92,0	100,0	
Perdidos	Sistema	2	8,0		
Total		25	100,0		

EMBARAZO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	9	36,0	39,1	39,1
	NO	14	56,0	60,9	100,0
	Total	23	92,0	100,0	
Perdidos	9,00	2	8,0		
Total		25	100,0		

DISCUSIÓN

Después de analizar los resultados, encontramos que de las 15 pacientes del grupo de casos una fue cancelada por baja respuesta, de las 25 pacientes del grupo control 2 fueron canceladas por la misma causa. En la tabla de resultados de características basales se muestra que los grupos fueron homogéneos sin características demográficas diferentes de manera estadística. La única excepción fue que el IMC se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con una $p= 0.039$, sin embargo esto traducido significa que las pacientes del grupo de casos tenían mayor peso, característica que lejos de favorecer los resultados los podría perjudicar.

En relación a los resultados se analizó como variable de desenlace principal la tasa de embarazo y en forma secundaria dosis total, días de estimulación, folículos mayores de 18mm, estradiol, progesterona al disparo, ovocitos capturados y ovocitos fertilizados.

En relación a la tasa embarazo se observó una discreta tendencia a favor de estimulación moderada sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa al aplicar prueba de Chi cuadrada. Con una p de 0.286

Con respecto al estradiol el día del disparo no se observaron diferencias significativas con una media de 1867 Vs 2203 $p = 0.33$.

El valor de 1.5ng/ml de progesterona en el disparo ó más se asocia a luteinización prematura, con disminución de la capacidad para ser fecundados e inicio de cambios endometriales. En el estudio observamos que el valor de progesterona fue menor en el grupo de casos.

Sin embargo al comparar la progesterona el día del disparo se observa una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de estimulación moderada con una media de 1.49 Vs 2.46. una $p:0.0013$.

En relación a la dosis total se observa una diferencia significativa a favor de la estimulación estándar. Con una media de 1571 Vs 2874. que consideramos justifica el uso de estimulación moderada en pacientes seleccionadas dado que disminuye los costos significativamente.

Los folículos mayores de 18mm al momento del disparo fueron 11.4 vs 12.8 con una p. 0.48

La media de ovocitos capturados fue muy similar en ambos grupos con una media de 13 Vs 15. p 0.39

La media de ovocitos fertilizados fue muy similar en ambos grupos. Con una media de 8 vs 8.8 respectivamente. P de 0.66

No se observó diferencias en los días de estimulación con una media de 10 vs 9.9 con una p 0.8

CONCLUSIONES

La estimulación moderada es una opción adecuada para mujeres catalogadas como normorespondedoras .

La estimulación moderada tiene la misma capacidad de ofrecer cantidad de ovocitos y calidad de ovocitos al laboratorio para el uso que es necesario de manera convencional.

La calidad embrionaria que se obtiene al utilizar estimulación ovárica moderada es adecuada y comparable con la estimulación convencional.

Las tasas de embarazo son similares, no existe un aumento el número de embarazos proporcional a la dosis utilizada.

Al tener los mismos resultados con menores dosis del fármaco se obtiene una reducción en los costos.

RECOMENDACIONES

Continuar perfeccionando el laboratorio de FIV.

Implementar ciclos naturales y ciclos naturales modificados en nuestra institución.

Iniciar investigación en maduración de ovocitos, diagnóstico genético preimplantación, metabolómica y proteómica embrionaria.

Individualizar los esquemas de FIV e ICSI.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

The ESHRE Capri Workshop Group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: Evidence and Evolution. *Hum Reprod* 2007; 13: 515-526.

Verberg F, Eijkemans J, Macklon S, Heijnen M, Fauser C, Broekmans J. Predictors of low response to mild ovarian stimulation initiated on cycle day 5 for IVF. *Hum Reprod* 2007; 7: 1919-1924.

Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod* 2002; 6: 559-577.

ESHRE Capri Workshop Group. Mono-ovulatory cycles: a key goal in pro-fertility programmes. *Hum Reprod* 2003; 9:263-274.

Verberg F, Eijkemans J, Macklon N, Heijnen E, Fauser B, Broekman F. Predictors of ongoing pregnancy after single-embryo transfer following mild ovarian stimulation for IVF. *Fertil Steril* 2008; 89: 119-165.

Branco A, Achour-Frydman N, Kadoch J, Fanchin R, Tachdjian G, Frydman R. In vitro fertilization and embryo transfer in seminatural cycles for patients with ovarian aging. *Fertil Steril* 2005; 89: 875-880.

Collins J. Mild stimulation for in vitro fertilization: making progress downward. *Hum Reprod Update* 2009;15: 1-3.

Teramoto S. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reproductive BioMedicine Online* 2007;15:134-148.

Fauser B, Devroey P. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 1-14.

Verberg F, Macklon N, Nargund G, Frydman R, Devroey P, Broekmans F, Fauser B. Mild ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2009;15:13-29.

Palmer R. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril* 2009; 89:1-17.

Ragni G, Anselmino M, Nicolosi A, Brambilla M, Calanna G, Somnigliana E. Follicular vascularity is not predictive of pregnancy outcome in mild controlled ovarian stimulation and IUI cycles. *Hum Reprod* 2007;22:210-214.

CURRICULUM VITAE

Tlaxcala 161 Consultorio 402, Col. Condesa
Benito Juárez CP 06100
Teléfono: 528612-33
Fax: 52-19-54-49
Celular: 044- 55- 12- 95- 89- 73
drabarla@femmesante.com.mx

EMMA ELIZABETH BARLA MUÑOZ

INFORMACIÓN PERSONAL:

Nacionalidad: Mexicana
Edad: 30
Lugar de Nacimiento: México, D.F.
Estado Civil: Soltera

EDUCACIÓN:

1998-2004
Médico Cirujano UNAM México, D.F.
Cédula profesional 4132661

2004- 2008
Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes
México, D.F.
Cédula profesional 5505215

2008-2010
Subespecialización en Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes
México, D.F.

Certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia
Número de certificación: 4934

CURSOS COMO PONENTE Y PROFESOR:

- 2000 Como profesor: “Atención al paciente en estado crítico”
- 2007 Como profesor en el curso “Parto eutócico, distócico y aplicación de fórceps” UNAM
- 2008 Como ponente en las Jornadas de Médicos residentes de los Institutos Nacionales y Hospitales de Alta especialidad. Tema: “Eficiencia del uso de orciprenalina para disminuir la polisistolia en pacientes en preinducción con misoprostol”.
- 2009 Como ponente en la sesión general INPer: Estimulación moderada en reproducción asistida.

CURSOS COMO ASISTENTE Y COMO PARTICIPANTE EN CONCURSO:

- 2002 “Segundo curso de reanimadores neonatales HGZ #1 La Paz” obteniendo el título de: Reanimador
- 2004 “El arte de inducir la ovulación”
- 2005 “XIII Curso de Ginecología, Obstetricia y Neonatología”
- 2005 “Reunión anual INPerIER”
- 2006 “Curso avanzado de apoyo vital en trauma – ATLS”
- 2006 “III Curso tumores de mama benignos y malignos”
- 2007 En el taller de cirugía experimental: “Manejo de complicaciones quirúrgicas en Ginecología y Obstetricia”
- 2007 “ Mallas en la corrección de la disfunción del piso pélvico”
- 2007 “Metodología diagnóstica en uroginecología”
- 2007 58 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia
- 2007 “Derechos sexuales y reproductivos de la mujer”
- 2007 “ Iatrogenia quirúrgica en gineco-obstetricia”
- 2008 V Curso de Obesidad
- 2008 XIV Congreso regional de Ginecología y Obstetricia con 3 trabajos presentados, uno ganador de 1er lugar.
- 2008 59 Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia: con 2 trabajos presentados.
- 2009 XV Congreso regional de Ginecología y Obstetricia.

IDIOMAS

Inglés 95%