



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**Hospital Ángeles del Pedregal**

**“RESULTADOS OBTENIDOS CON INYECCIÓN  
INTRACITOPLASMÁTICA DE  
ESPERMATOZOIDES (ICSI) EN PACIENTES  
CON FACTOR MASCULINO NO ALTERADO”**

**T E S I S**

Para obtener el Título de:  
**ESPECIALIDAD EN BIOLOGIA DE  
LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA  
**DR. GUSTAVO ALAN PAGAZA GARCÍA**

**DRA. MARIA SOCORRO BENAVIDES SALAZAR**  
DIRECTOR DE TESIS



**MEXICO, DF. A 18 DE AGOSTO DEL 2010**



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.

**FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DE TESIS:  
RESULTADOS OBTENIDOS CON INYECCIÓN  
INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES (ICSI) EN PACIENTES  
CON FACTOR MASCULINO NO ALTERADO**

---

**DR. ALFONSO JAVIER GUTIÉRREZ NAJAR**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

---

**DR. FEDERICO RODRÍGUEZ WEBER**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

**DRA. MARIA SOCORRO BENAVIDES SALAZAR**  
DIRECTORA DE TESIS

## **DEDICATORIA**

**A mi Padre por enseñarme sobre la vida en los momentos más difíciles.**

**A mi Madre por el apoyo incondicional y fuerza moral.**

**A Jenny por seguirme en el camino de la vida.**

## **AGRADECIMIENTOS.**

**A la Dra. Benavides por sus ganas de enseñar y aprender. Por escuchar en los momentos difíciles.**

**A Gerardo Villegas por el apoyo incondicional.**

**A Pili por ayudarme en los momentos cotidianos.**

**Al Dr. Alfonso Gutiérrez Nájar por su enseñanza de vida como médico, persona, padre y profesor.**

# ÍNDICE.

<b>Dedicatoria.....</b>	<b>I</b>
<b>Agradecimiento.....</b>	<b>II</b>
<b>Capítulo 1.</b>	
Introducción .....	1
Planteamiento del Problema.....	4
Marco Teórico.....	5
<b>Capítulo 2.</b>	
Objetivos.....	8
Hipótesis.....	9
Justificación.....	10
Materiales y Métodos.....	11
<b>Capítulo 3.</b>	
Resultados y Análisis.....	17
<b>Capítulo 4.</b>	
Discusión.....	18
Conclusiones.....	19
<b>Capítulo 5.</b>	
Anexos .....	20
<b>Capítulo 6.</b>	
Bibliografía.....	23

## INTRODUCCIÓN

El uso de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en la Reproducción Asistida mundial ha aumentado de forma constante desde su introducción en 1992 (1). En 1996, la técnica de ICSI se utilizó en 14.875 ciclos de FIV en EU, representando el 30% de todos los ciclos. En 2002, el número de ciclos con ICSI aumentó a 43.400, lo que representó el 53% de todos los ciclos (2). A pesar de que el ICSI se desarrolló inicialmente para el manejo del factor masculino; en la actualidad se utiliza cada vez más en pacientes con diagnóstico de infertilidad no masculina. En 2002, el 44% de los ciclos de ICSI se realizó en pacientes sin diagnóstico de factor masculino (2). Sin embargo, la efectividad de esta técnica en este tipo de pacientes nunca ha sido demostrada de manera concluyente. De hecho, las tasas de embarazo para los pacientes de FIV sin diagnóstico de factor masculino que utilizan ICSI, son generalmente inferiores (2). Por supuesto, el éxito menor de tasas de embarazo entre estos pacientes puede ser el reflejo de pacientes más complejos. Los estudios clínicos que comparan la FIV convencional con ICSI por infertilidad sin causa aparente, han documentado altas tasas de fertilización y tasas más bajas de embarazo con la utilización de ICSI (6-10). En una de las revisiones se estimó una tasa de fracaso del 5% - 10% para la FIV convencional y el 2% -3% para ICSI (11). Sin embargo, la tasa de fertilización no refleja la calidad embrionaria, la implantación, el embarazo y los nacidos vivos.

En resumen, a pesar del amplio uso de la técnica ICSI en pacientes con diagnóstico de infertilidad no masculina, hay pocas pruebas que demuestren su eficacia en esta población. Los estudios que comparan la FIV e ICSI han utilizado una variada metodología, muchos de ellos se basan en muestras pequeñas con insuficiente significado estadístico.

Es por ello, el gran interés en este trabajo de tesis, que desea plasmar los resultados obtenidos con ICSI en pacientes infértiles con factor masculino no alterado, a través de un análisis concreto de la experiencia de cinco años de la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal.

## RESUMEN.

**OBJETIVO.** Describir los resultados obtenidos con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en pacientes infértiles con factor masculino no alterado en la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal en periodo 2004-2008.

**MATERIAL Y METODOS.** Es un estudio observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo que se realizó en 392 pacientes sometidas a Técnicas de Alta Complejidad (FIV e ICSI) en la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal. Se utilizaron pruebas de Chi Cuadrada, cuadros de contingencia, medidas de tendencia central, dispersión con promedio, para analizar probables asociaciones con la técnica de Fertilización In Vitro convencional e Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides.

**RESULTADOS.** Se incluyeron 392 pacientes sometidas a Técnicas de Alta Complejidad (FIV o ICSI) que cumplieron los criterios de inclusión, se aplicó la mayor cantidad de procedimientos en el rango de edad 35 a 39 años (41% de las pacientes), siendo el diagnóstico más frecuente de infertilidad el tubo-peritoneal (44% global), el protocolo de estimulación más utilizado fue el de Antagonistas (59%).

Las pacientes que se sometieron a Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) fueron 276 pacientes (70% de los procedimientos) y las que se sometieron a Fertilización In Vitro convencional (FIV) fueron 116 pacientes (30% de los procedimientos).

Las diferencias entre la edad promedio y otros factores no fueron estadísticamente significativas. No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre los ovocitos capturados y la técnica de Fertilización. En el porcentaje de ovocitos fertilizados encontramos una diferencia estadísticamente significativa con  $p=.006$ ; para ICSI 80% vs FIV 65%. En el resultado de embarazo, obtuvimos con ICSI resultados negativos en 221 pacientes (83%) y 44 pacientes con resultados positivos (17%), destacando 11 pacientes que fueron canceladas con esta técnica de fertilización. En el resultado de embarazo con FIV obtuvimos 91 pacientes (84%) con resultados negativos y 17 pacientes (16%) con resultados positivos, destacando la cancelación de 8 pacientes. Sin embargo al analizar estas características no encontramos diferencias.

**CONCLUSIONES.** Para los pacientes que no tiene un factor masculino alterado no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre la aplicación de FIV convencional e ICSI. Los datos de este estudio muestran que el ICSI es una técnica más eficiente en términos de fertilización, pero no en comparación con tasas de embarazo



# ABSTRACT

**OBJECTIVE.** Describe the results obtained with intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in infertile patients with male factor is not altered in the Clinic of Reproduction and Genetics of Hospital Angeles del Pedregal in 2004-2008.

**MATERIAL AND METHODS.** It is an observational, analytical, longitudinal and retrospective study that was carried out in 392 patients undergoing highly complex technique (IVF and ICSI) in the Clinic of Reproduction and Genetics of the Hospital Angeles del Pedregal. We used Chi-square, contingency tables, measures of central tendency, dispersion average, to discuss probable association with the technique of conventional IVF and ICSI.

**RESULTS.** We included 392 patients undergoing highly complex technique (IVF or ICSI) who met the inclusion criteria the more frequent range of age was range 35-39 years (41% of patients), with diagnosis frequent tube-peritoneal infertility (44% overall), the stimulation protocol used was more antagonists (59%). Patients undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) were 276 patients (70% of procedures) and who underwent conventional IVF (IVF) were 116 patients (30%)

The differences between the average age and other factors were not statistically significant. There was no statistically significant association between the retrieved oocytes and fertilization technique. The percentage of fertilized oocytes found a statistically significant difference  $p = .006$  for ICSI 80% vs. IVF 65%. The result of pregnancy, negative results obtained with ICSI in 221 patients (83%) and 44 patients with positive results (17%), highlighting 11 patients who were canceled by this technique of fertilization. In the result we got pregnant with IVF 91 patients (84%) with negative results and 17 patients (16%) with positive results, stressing the cancellation of eight patients. However, when analyzing these characteristics, no difference was found

**CONCLUSIONS.** For patients who do not have an altered male factor was not found statistically significant differences between the application of conventional IVF and ICSI. The data from this study show that the ICSI technique is more efficient in terms of fertilization, but not when compared with pregnancy rates.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Actualmente la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) resulta un método indispensable en todas las unidades de Reproducción Asistida. En la literatura existen estudios poco concluyentes sobre el uso de esta técnica, en pacientes de infertilidad sin factor masculino alterado. Por lo que los resultados en este tipo de pacientes, ha dado lugar a variadas recomendaciones para su uso.

La Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal, es uno de los centros más importantes del país, donde acuden un gran número de parejas para manejo de infertilidad, por ello podemos realizar un análisis sobre los resultados de esta técnica de fertilización aplicada a pacientes con diagnóstico de infertilidad sin factor masculino alterado; así como estudiar diferentes variables y comparar las tasas de éxito con la fertilización in vitro convencional (FIV).

Establecer los resultados de ICSI en este grupo de pacientes es de vital importancia para realizar un examen cuidadoso de los costos, riesgos y beneficios probables de esta técnica de fertilización en pacientes con factor masculino no alterado.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuáles son los resultados obtenidos de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) vs Fertilización in Vitro convencional, en pacientes de infertilidad con factor masculino no alterado atendidas en la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal?

## MARCO TEÓRICO

La fertilización in vitro se ha convertido en el tratamiento de elección para algunas parejas que padecen infertilidad, incluyendo infertilidad de larga evolución, factor tubario, endometriosis, infertilidad inexplicable o infertilidad secundaria a factor masculino. Posteriormente se estableció que ciertas parejas con factor masculino severo no eran candidatas para la fertilización in vitro convencional. La cuenta de espermatozoides extremadamente baja, movilidad y morfología alterada representan la causa principal de fallo en la fertilización, en los procedimientos de fertilización in vitro convencional(2)

Con el objetivo de resolver este problema se han planteado diferentes procedimientos de fertilización asistida basados en la micromanipulación del ovocito y del espermatozoide sin considerar en sí el defecto intrínseco del espermatozoide. La ventaja de estos procedimientos es la posibilidad que se les ofrece a las pacientes de evitar la donación de semen. La primera técnica utilizada fue la disección parcial de la zona pelúcida (PZD) (Malter 1989), seguida de la microinyección subzonal de espermatozoides en el espacio perivitelino (SUZI) (Laws-King 1987) y finalmente surgió la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Este procedimiento se basa en la inyección de un solo espermatozoide directamente en el citoplasma del ovocito, atravesando la zona pelúcida y el citoplasma del ovocito. Dicho procedimiento se llevó a cabo, con éxito en un inicio en ganado y en conejos. Y fue el grupo de Norfolk quienes realizaron una revisión preclínica(3).

En 1992, se reporta el primer embarazo generado por esta nueva técnica de micromanipulación (4) El uso de PZD y SUZI fue controversial debido a la tasa baja de fertilización, incremento de fertilización poliespérmica y debido a que en casos de un número limitado de espermatozoides no podían realizar estas técnicas, por lo que se abandonaron de forma generalizada. Las tasas de fertilización, número de embriones producidos, y la tasa de implantación después de utilizar ICSI se incrementaron significativamente en comparación al SUZI. (5) . Por lo tanto el ICSI se considero a nivel mundial como el procedimiento de elección para el manejo exitoso de infertilidad por alteración testicular, obstrucción de los conductos excretores que provocan oligoastenoteratozoospermia severa o incluso en casos de azoospermia en el eyaculado.

Actualmente , el procedimiento más eficiente para tratar este tipo de infertilidad masculina es el ICSI: solo se requiere un espermatozoide móvil vivo para inyectar un ovocito en metafase II. El procedimiento consiste en dos componentes esenciales que son completados en dos a cuatro minutos por ovocito. Se utilizan de 5 a 10 microlitros de medio de cultivo de sostén por cada ovocito, posteriormente se inmoviliza al espermatozoide con una gota de 5 microlitros de PVP grado clínico o medio PVP. Finalmente se agregan de 1 a 2 microlitros de espermatozoides preparados y lavados. Se selecciona un espermatozoide fijándolo a

través de la cola o aspirándolo de forma abrupta dentro de la micropipeta. El espermatozoide se captura por la cola dentro de la micropipeta y se posiciona a las tres (con respecto a las manecillas del reloj) del ovocito. Se estabiliza el ovocito con una pipeta de succión manteniendo el cuerpo polar a las seis o doce (con respecto a las manecillas del reloj) mientras la micropipeta se inserta. Posteriormente el citoplasma del ovocito es presionado hacia la pipeta, corroborando que la membrana citoplásmica se haya fracturado, permitiendo la entrada exitosa del espermatozoide. Posteriormente la micropipeta es extraída del ovocito.

Después de varios años de práctica con el ICSI, se observaron los mismos resultados con semen alterado comparado con la fertilización in vitro convencional y semen normal ( 7)

Antes del surgimiento del ICSI, se realizaron varios intentos para modificar y refinar la fertilización in vitro convencional, esto principalmente para incrementar las tasas de concepción en casos de infertilidad por factor masculino. Actualmente el ICSI ha ensombrecido el uso de la fertilización in vitro modificada, incluyendo la inseminación de alta concentración para el tratamiento de factor masculino severo. El ICSI requiere la presencia de un solo espermatozoide con un genoma funcional y un centrómero para la fertilización de un ovocito.

Las indicaciones de ICSI no están restringidas al daño morfológico del espermatozoide, también incluyen la cuenta baja de espermatozoides y la alteración de la calidad cinética del espermatozoide. También se puede realizar en casos de uso de espermatozoides extraídos del epidídimo o del testículo cuando existe una obstrucción de los conductos excretores. En casos de azoospermia este tipo de micromanipulación depende de la obtención de por lo menos un espermatozoide.

<b>INDICACIONES ACTUALES DE LA INYECCION INTRACITOPLASMATICA DE ESPERMATOZOIDES.</b>
--------------------------------------------------------------------------------------

<p>Oligozoospermia. Astenozoospermia. Teratozoospermia. Altos títulos de anticuerpos antiespermas. Falla repetida de fertilización con FIV convencional. Semen congelado en pacientes con cáncer en remisión. Alteraciones en la eyaculación. Espermatozoides extraídos de epidídimo y testículo. Ausencia congénita bilateral de vas deferens. Síndrome de Young. Fallo de vaso-epididimostomía. Fallo de vasovasostomía. Obstrucción de ambos conductos eyaculadores. Fallo de obtención de espermatozoides de epidídimo por fibrosis. Azoospermia causada por falla testicular. Necrozoospermia.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En solo 3% de los ciclos programados no se puede llevar a cabo el ICSI. Las causas más comunes de cancelación son la ausencia de complejos cumulus-ovocito, de ovocitos en metafase II y de espermias no recuperados de biopsias testiculares en casos de azoospermia no obstructiva.

A pesar de que existe un acuerdo general sobre el uso de ICSI en factor masculino alterado, este procedimiento también se está utilizando en casos de fallo repetido de fertilización. En muchos de estos casos, este fallo representa la expresión de un "factor masculino oculto"; y ocasionalmente pueden deberse a defectos ovocitarios no diagnosticados o realmente a un factor de origen desconocido. Otra de las indicaciones precisas de ICSI es la infertilidad inexplicable.

Actualmente está en controversia el uso de este procedimiento de micromanipulación de gametos en todos los casos de fertilización in vitro (11)

Para las parejas involucradas en estas técnicas de fertilización asistida, el principal objetivo es llegar a tener un producto normal y saludable. Considerando que el ICSI es un procedimiento relativamente nuevo, se han realizado seguimientos estrechos de los fetos nacidos, productos de ICSI; debido a que existe la preocupación del uso de espermatozoides anormales. La incidencia de malformaciones mayores es de aproximadamente 3 a 4 %, lo cual está dentro de los rangos observados en la población general (12). Hansen 2002 detectó 9% de defectos mayores al nacimiento en fetos nacidos, producto de ICSI y FIV convencional. Las aneuploidías cromosómicas sexuales de novo y las anomalías estructurales autosómicas están ligeramente incrementadas, pero son significativas en casos de nacidos vivos, productos de ICSI. (Te Velde 1998; Van Steiteghem 2002). En casos de ICSI también existe un incremento de alteraciones genéticas heredables (principalmente por rama paterna) en comparación con la población en general. A pesar de todas estas desventajas del procedimiento, se sigue considerando al ICSI como el estándar de oro para el factor masculino.

## **OBJETIVO GENERAL.**

Describir los resultados obtenidos con la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) vs Fertilización In Vitro convencional (FIV) en pacientes infértiles con factor masculino no alterado en la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal durante el periodo 2004-2008.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- Determinar si la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en pacientes infértiles con factor masculino no alterado se asocia a mejores resultados en las Tasas de Fertilización y Embarazo.
- Comparar los resultados entre la utilización de fertilización in vitro convencional e inyección intracitoplasmática de espermatozoides en pacientes infértiles con factor masculino no alterado.

# **HIPÓTESIS**

## **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

La hipótesis se realizó para evaluar si existen mejores resultados de fertilización y embarazo, con la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) vs Fertilización in Vitro convencional (FIV) en pacientes infértiles con factor masculino no alterado en la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal durante el periodo de Enero del 2004 a Diciembre del 2008.

## **HIPÓTESIS NULA**

No existen mejores resultados de fertilización y embarazo, con la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) vs Fertilización in Vitro convencional (FIV) en pacientes infértiles con factor masculino no alterado en la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal durante el periodo de Enero del 2004 a Diciembre del 2008.

## JUSTIFICACIÓN

La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) es actualmente, la variante más eficiente de micromanipulación en la fecundación asistida, en la cual un espermatozoide es seleccionado, posteriormente aspirado con una aguja de microinyección; y posteriormente se inyecta en el citoplasma del ovocito. Se sigue una serie de pasos en las técnicas de reproducción asistida: selección de los pacientes; estimulación ovárica; recuperación y la manipulación de los ovocitos; evaluación y preparación de los espermatozoides, la micromanipulación en sí misma, la formación de pronúcleos tras ICSI; el desarrollo del embrión y su transferencia en el útero.

Debido a los altos índices de fertilización y embarazo logrados con ICSI que reporta la literatura mundial en relación a la infertilidad masculina independientemente de la gravedad de la condición; con el alcance de este procedimiento se ha ampliado para incluir a las parejas con factor masculino normal, con infertilidad ideopática, factor tubario, infertilidad inmunológica y falla previa en procedimientos de Fertilización In Vitro convencional.

Sin embargo existen muchas controversias al utilizar esta técnica de fertilización en estos pacientes, algunos autores refieren que la inyección in vitro de los espermatozoides en el citoplasma del óvulo, pasa por alto el proceso de "selección natural" del esperma, la interacción óvulo/ esperma, pudiendo producir defectos no solo mecánicos, sino daño intrínseco a la información genética del embrión.

Por lo que actualmente esta técnica se ha convertido en motivo de diversos estudios que reevalúen su seguridad. Es por ello que los profesionales en el ámbito de la Reproducción Asistida, debemos conocer los límites de esta Técnica en especial cuando el factor masculino no se encuentra alterado.



## MATERIAL Y METODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO.

#### 1.- TIPO DE INVESTIGACIÓN:

Observacional y Analítica

#### 2.- TIPO DE DISEÑO.

Estudio longitudinal.

#### 3.- CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

Retrospectivo

### METODOLOGÍA

#### LUGAR Y DURACION

La presente investigación se desarrolló en la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal ; obteniendo los registros de las pacientes con diagnostico de infertilidad con factor masculino no alterado, en las que se realizaron Técnicas de Alta Complejidad.

Se incluyeron las pacientes tanto de Fertilización in Vitro convencional como de Inyección intracitoplasmática de espermatozoides , desde el 1º de enero del 2004 a diciembre del 2008.

#### UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

- **UNIVERSO:** Se incluyeron todas las pacientes sometidas a los procedimientos de Reproducción Asistida de Alta Complejidad, con factor masculino no alterado realizados en el Hospital Ángeles del Pedregal.
- **POBLACION:** Pacientes atendidas en la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal, a las que se realizaron técnicas de Reproducción Asistida de Alta complejidad, ya sea FIV ( Fertilización in vitro convencional) o ICSI (Inyección citoplasmática de espermatozoide) con factor masculino no alterado. (276 pacientes de ICSI y 116 pacientes de FIV)
- **MUESTRA:** No aplica en la presente investigación.
- **TIPO DE MUESTRA:** No probabilístico, de casos consecutivos.

## **CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.**

### **Criterios de inclusión.**

- ❖ Pacientes con diagnóstico de infertilidad con factor masculino no alterado sometidas a Técnicas de Reproducción Asistida de Alta Complejidad ( FIV e ICSI) en el periodo comprendido entre el 2004-2008 de la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal.

### **Criterios de no inclusión.**

- ❖ Pacientes sometidas a ICSI con factor masculino no alterado que no cuentan con información completa.

### **Criterios de exclusión.**

- ❖ Pacientes con ovodonación, factor masculino alterado y útero subrogados.

## VARIABLES EN ESTUDIO

**EDAD DE LA PACIENTE:** Años de vida de la paciente asentada en la historia clínica y señalada en el expediente.

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Continua

*Unidades de Medición:* años

**DIAGNOSTICO DE INFERTILIDAD:** Defenido como la causa biológica asociada al problema reproductivo de la paciente .

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Politémica.- TP Tubo Peritoneal, u Uterino, EO Endocrino Ovárico. Inmunológico e Inexplicable

**PROTOCOLO DE ESTIMULACION:** Es el protocolo de de inducción de la ovulación, mediante la aplicación de fármacos como: Hormona Folículo Estimulante recombinante (FSHr), Menotropinas (LH/FSH), Análogos de GnRH (Lucrin) y Antagonistas de GnRH ( Cetrotide) que se elige de acuerdo al diagnóstico de la infertilidad realizado previamente.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Politémica.- antagonista y protocolo largo (LL)

**No. de OVOCITOS CAPTURADOS:** Cantidad de ovocitos aspirados previa estimulación hormonal.

*Clasificación:* Cuantitativa

*Escala de medición:* Discreta

*Unidades de Medición:* Número

**TECNICA DE INSEMINACION:** es el procedimiento de fertilización donde se manipulan de manera extracorpórea los gametos masculinos y / o femeninos que puede ser: FIV e ICSI.

*Clasificación:* Cualitativa

*Escala de medición:* Nominal

*Unidades de Medición:* Dicotómica.- FIV y ICSI

## **RECOLECCION DE DATOS.**

La recolección de datos se realizó del 1º de enero del 2004 a diciembre del 2008 con un instrumento de recolección de datos en la cual se incluyeron las variables:

- ❖ Número de ovocitos capturados
- ❖ Técnica de Fertilización
- ❖ Porcentaje de Fertilización
- ❖ Embarazo
- ❖ Tasa de Cancelación

Estableciendo los indicadores señalados en una Base de Datos en Excel para ser transformados a SPSS Versión 12.

## **PRUEBA PILOTO.**

No requiere.

**PLAN DE ANALISIS:  
OBJETIVOS**

**HIPOTESIS**

**PROCEDIMIENTO**

<p>Describir los resultados obtenidos con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en pacientes infértiles con factor masculino no alterado en la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal en periodo 2004-2008</p>	<p>Existe mejores resultados de fertilización y embarazo, con la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en pacientes infértiles con factor masculino no alterado en la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal durante el periodo de Enero del 2004 a Diciembre del 2008.</p>	<p>Se obtendrá de variables cualitativas nominales y dicotómicas las frecuencias, señalando el número absoluto y su porcentaje.</p> <p>Se establecerá cuadros de asociación entre variables para realizar la chi cuadrada y establecer con dicha prueba de hipótesis, la posible relación entre variables.</p>
<p><b>Específicos:</b></p> <p>Determinar si la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en pacientes infértiles con factor masculino no alterado se asocia a mejores resultados.</p> <p>Comparar los resultados entre la utilización de fertilización in vitro convencional e inyección intracitoplasmática de espermatozoides en pacientes infértiles con factor masculino no alterado</p>		<p>Realizaremos la diferencia de proporciones entre algunos resultados obtenidos, estableciendo el valor de z.</p> <p>Establecer cuadros de contingencias según los rangos de las variables cuantitativas en estudio, una vez que establezcamos medidas de tendencia central y dispersión como promedio y desviación estándar.</p>

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

Investigación sin riesgo alguno, ya que revisaremos solamente los expedientes guardando la confidencialidad del caso de nuestras pacientes

## **ORGANIZACIÓN.**

### **1. RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES.**

- HUMANOS:
  - Pacientes.
  - Director y Tutor de Tesis.
  
- MATERIALES:
  - Expedientes
  - Equipo de cómputo.
  - Tinta para impresora.
  - Hojas blancas.
  - Hojas de recolección de datos.
  - Plumaz y lápices.

### **2. CAPACITACIÓN DE PERSONAL.**

No se requiere adiestramiento especial.

### **3 FINANCIAMIENTO.**

Interno, a cargo del médico residente.

## RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se incluyeron 392 pacientes sometidas a Técnicas de Alta Complejidad (FIV o ICSI) que cumplieron los criterios de inclusión de Enero del 2004 a Diciembre del 2008. En una primera fase del análisis se estableció la probable asociación de las técnicas de fertilización con las diversas variables, en un segundo análisis se comparó los resultados de fertilización y embarazo de las dos técnicas.

En lo que respecta a la edad y técnicas de fertilización, se aplicó la mayor cantidad de procedimientos en el rango de edad 35 a 39 años (41% de las pacientes); al realizar el análisis a través de cuadros de concentración observamos que el protocolo de estimulación más utilizado fue el de Antagonistas, aplicado en 232 pacientes (59%), utilizando el protocolo largo 160 pacientes (41%).

Las pacientes que se sometieron a Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (**ICSI**) fueron **276** pacientes (70% de los procedimientos) distribuidas por los siguientes factores: Tubo-peritoneal 126 pacientes (45%), Endocrino- Ovárico 86 pacientes (30%), Edad 32 pacientes (12%), Uterino 18 pacientes (7%), Inexplicable 10 (4%) e Inmunológico 4 pacientes (2%).

Las pacientes que se sometieron a Fertilización In Vitro convencional (**FIV**) fueron **116** pacientes (30% de los procedimientos) distribuidas por los siguientes factores: Tubo- peritoneal 45 pacientes (39%), Endocrino-Ovárico 39 pacientes (34%), Uterino 13 pacientes (11%), Edad 12 pacientes (10%), Inmunológico 5 pacientes (4%) e Inexplicable 2 pacientes (2%).

La única diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de ICSI y FIV fue el factor Tubo-peritoneal (45% vs 39%) respectivamente con  $p=0.04$ . Las diferencias entre la edad promedio y otros factores no fueron estadísticamente significativas.

No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre los ovocitos capturados y la técnica de Fertilización, con  $p<.94$ . ICSI con 9 ovocitos en promedio capturados versus 13 ovocitos capturados de FIV.

En el porcentaje de ovocitos fertilizados encontramos una diferencia estadísticamente significativa con  $p=.006$ ; para ICSI 80% vs FIV 65%. Sin embargo, aunque existen diferencias en el porcentaje de fertilización, el número de embriones transferidos no fue diferente entre los dos grupos que en promedio fue de 2 embriones.

En el resultado de embarazo, obtuvimos con ICSI resultados negativos en 221 pacientes (83%) y 44 pacientes con resultados positivos (17%), destacando 11 pacientes que fueron canceladas con esta técnica de fertilización. En el resultado de embarazo con FIV obtuvimos 91 pacientes (84%) con resultados negativos y 17

pacientes (16%) con resultados positivos, destacando la cancelación de 8 pacientes. Sin embargo al analizar estas características con la prueba estadística de chi cuadrada con un valor de 6.94 y una  $p > .456$  establecemos que en esta serie de casos, no existe asociación entre la técnica de inseminación ICSI o FIV y el resultado de embarazo.

## DISCUSIÓN.

Este estudio nos dio la oportunidad de analizar la panorámica de resultados obtenidos con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en pacientes con factor masculino no alterado en 5 años de experiencia de la Clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles del Pedregal

Se estudiaron las asociaciones de las diferentes variables, indicando aquellas que son estadísticamente significativas.

Pudimos observar que aunque el desarrollo y el uso de ICSI ha sido un importante avance en el tratamiento de la infertilidad por factor masculino, no está claro el uso generalizado en pacientes infértiles con factor masculino no alterado.

La literatura nos reporta mayor tasa de fertilización al utilizar la técnica de ICSI, hecho que pudimos corroborar en este estudio; sin embargo, esto no se refleja en un aumento en la tasa de embarazo, que sería el resultado que nos podría incidir en la toma de decisiones para la utilización de esta Técnica en pacientes con factor masculino no alterado.

Se reporta una tasa global de fracaso de 5-10% para la FIV convencional y del 2-3% para el ICSI; nosotros tuvimos una tasa de 3.9% para ICSI versus 6.8% para FIV convencional, similar a la reportada.

Aunque el presente estudio es solo retrospectivo, nos da una panorámica de comportamiento y tendencia del uso del ICSI en pacientes infértiles con factor masculino no alterado, por lo que debe interpretarse con reservas; pero podemos observar que no existen pruebas definitivas ni ventajas que justifiquen su uso además de un aumento en el costo del ciclo.



## **CONCLUSIONES.**

La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) es actualmente la variante más eficiente de micromanipulación de la Fertilización Asistida y ha permitido que miles de parejas infértiles logren un embarazo.

Los datos de este estudio muestran que el ICSI es una técnica más eficiente en términos de fertilización, pero no en comparación con tasas de embarazo.

Para los pacientes que no tiene un factor masculino alterado no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre la aplicación de FIV convencional e ICSI.

Las tasas de ovocitos capturados, falla o cancelación así como el porcentaje de embarazo fueron similares a las descritas por la literatura en ambos grupos.

El costo del ICSI es un problema que se debe añadir y representa un gasto adicional significativo para el equipo de reproducción y que se debe de tomar en cuenta al realizar esta técnica en forma generalizada.

Cuando se toma una decisión de realizar ICSI en pacientes infértiles con factor masculino no afectado, se tiene que reconocer que hay pocas pruebas que demuestren su eficacia en esta población. Los estudios que comparan la FIV e ICSI han tenido variada metodología, muchos de ellos se basan en muestras pequeñas con escaso significado estadístico.

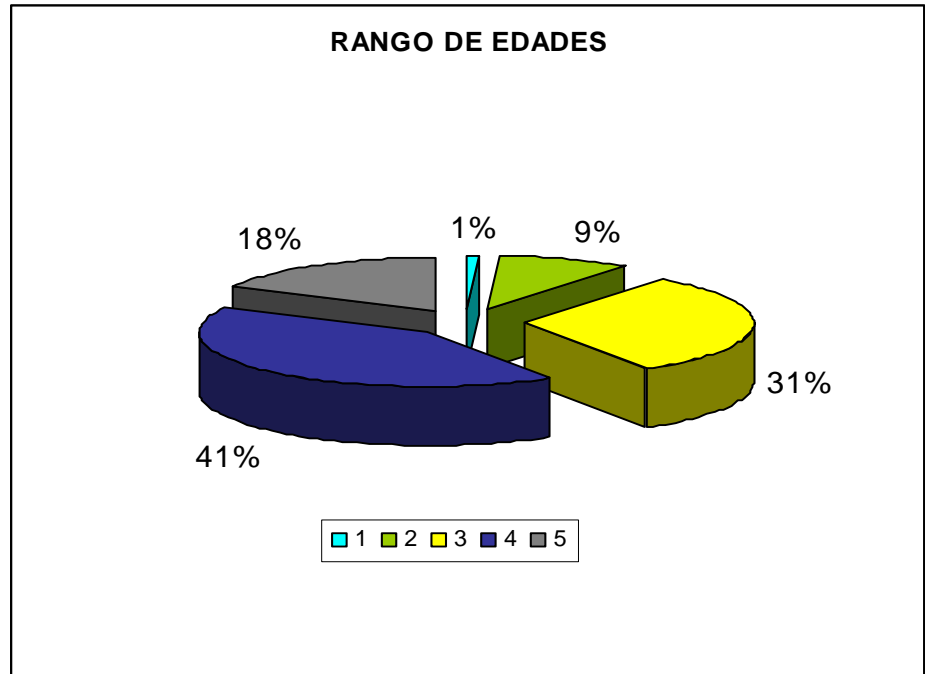
La seguridad es otra consideración, por lo que se tiene que realizar estudios prospectivos de seguimiento a los neonatos concebidos por ICSI.

No existen pruebas definitivas ni ventajas que justifiquen el uso del ICSI en pacientes infértiles con factor masculino no alterado.

# ANEXOS

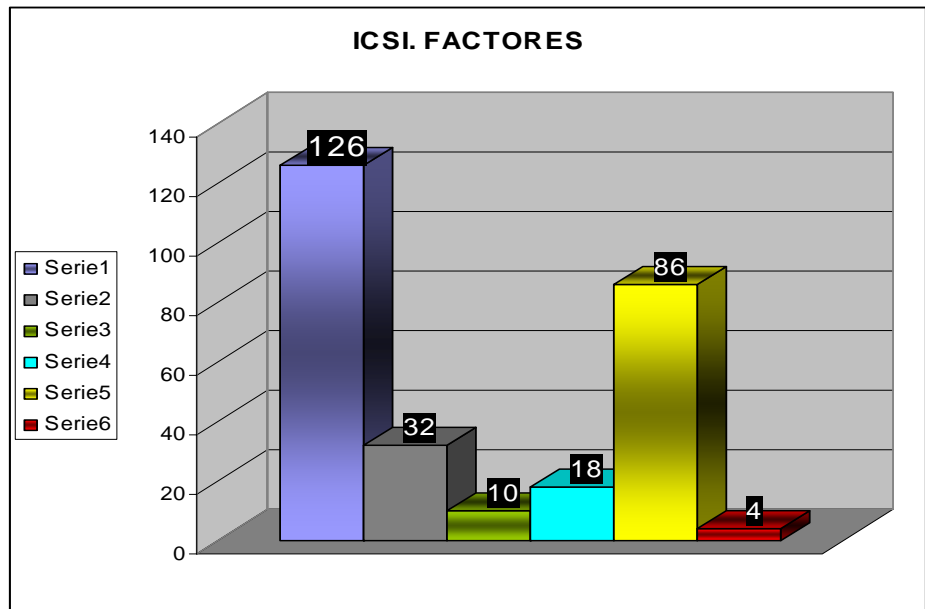
Gráficas:

1. 20 - 24 años
2. 25 - 29 años
3. 30 - 34 años
4. 35 - 39 años
5. mayor de 40 años



FACTORES:

1. Tubo-peritoneal
2. Edad
3. Inexplicable
4. Uterino
5. Endocrino-Ovárico
6. Inmunológico



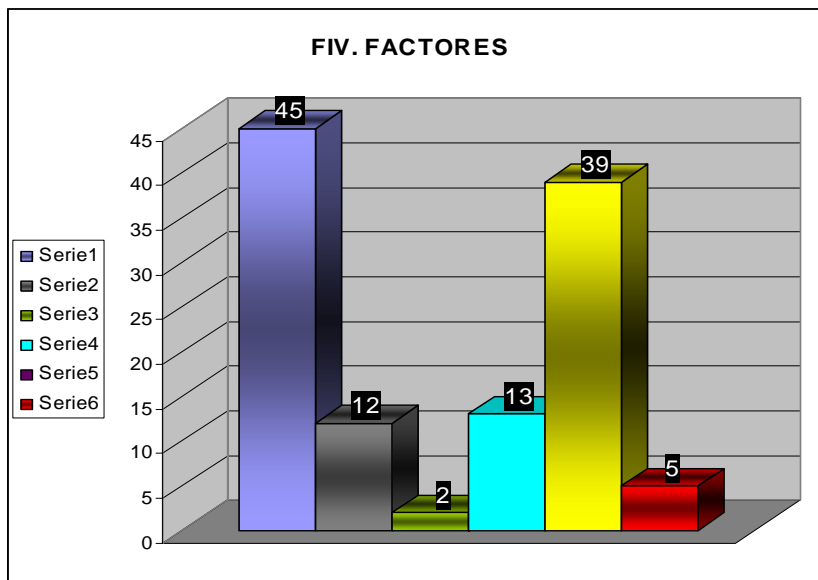
Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig (2-sided)
Pearson Chi-Sq	49.255 <sup>a</sup>	24	.002
Likelihood Ratio	46.165	24	.004
N of Valid Cases	167		

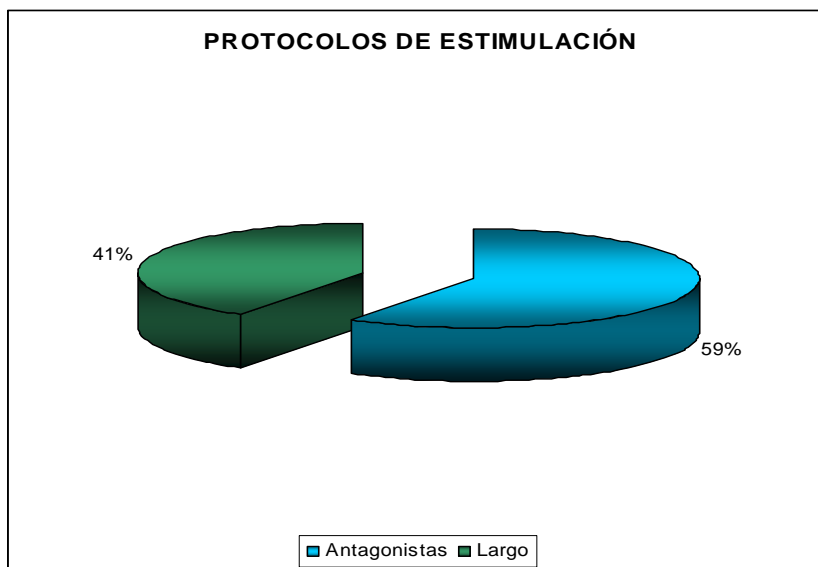
<sup>a</sup>.26 cells (74.3%) have expected count less than minimum expected count is .01.

**FACTORES:**

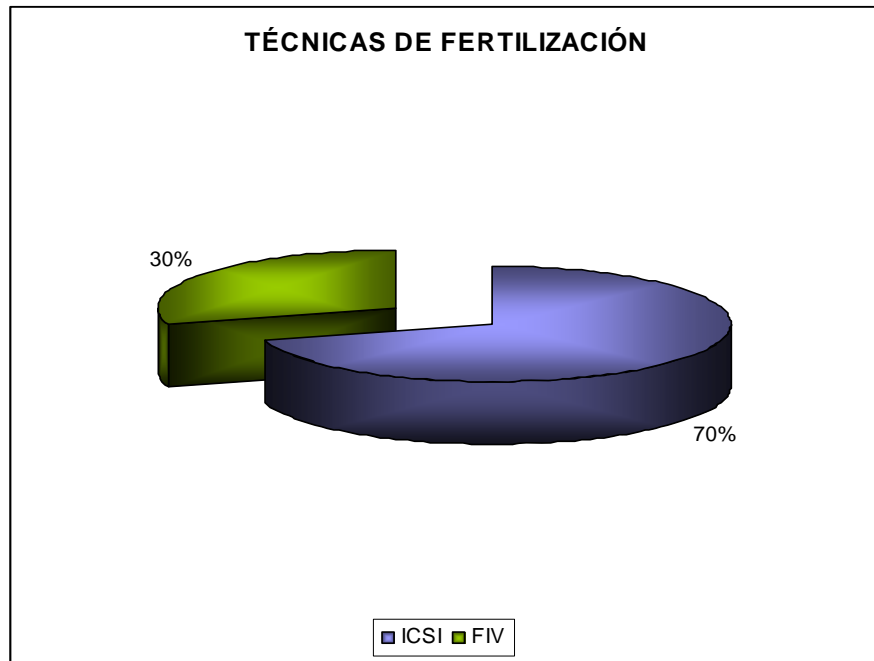
1. Tubo-peritoneal
2. Edad
3. Inexplicable
4. Uterino
5. Endocrino-Ovárico
6. Inmunológico



1. Antagonistas
2. Largo



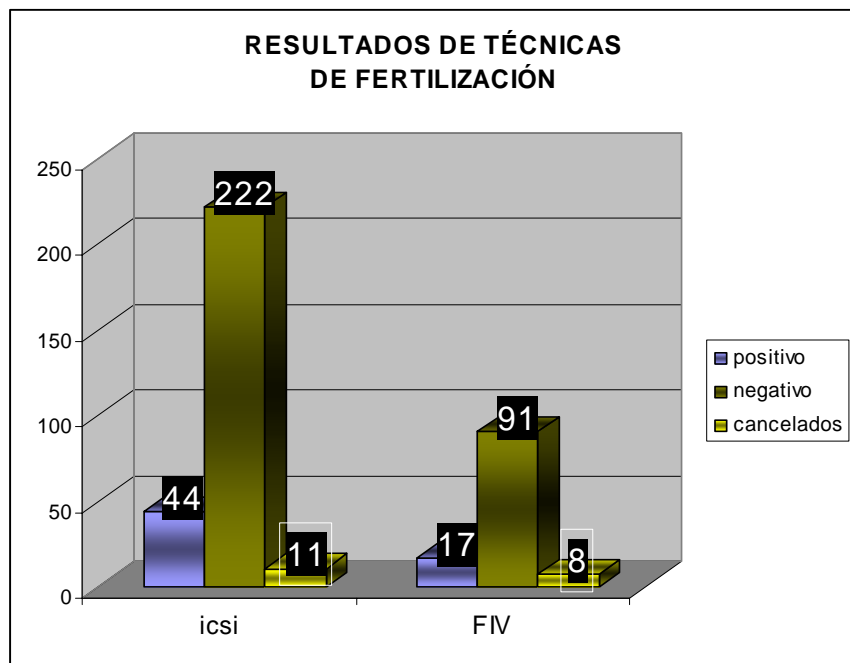
1. ICSI
2. FIV



**Chi-Square Tests**

	Value	df	symp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-S	2.225 <sup>a</sup>	4	.694
Likelihood Rat	2.347	4	.672
N of Valid Cas	167		

<sup>a</sup>.7 cells (70.0%) have expected count minimum expected count is .01.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Orhan B, Hakan Y, Aykan Y, Tamer S. Intracytoplasmic sperm injection versus in vitro fertilization for patients with a tubal factor as their sole cause of infertility: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 2000; 73: 38-42.
2. Matthew G, Retzlaff M, D Hornstein. Is intracytoplasmic sperm injection safe?..*Fertil Steril* 2003; 80:851-859
3. Mahutte NG, Arici A. Failed fertilization: is it predictable? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15:211-8.
4. Park KS, Song HB, Chun SS. Late fertilization of unfertilized human oocytes in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles: conventional insemination versus ICSI. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17:419-24.
5. Gozlan I, Dor A, Farber, B . Comparing intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization in patients with single oocyte retrieval. *Fertil Steril* 2006; 87:515-518.
6. Westerlaken L, Helmerhorst F, Dieben S. Intracytoplasmic sperm injection as a treatment for unexplained total fertilization failure or low fertilization after conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005; 83:612-617
7. Hwang J, Seow K, Lin Y. IVF versus ICSI in sibling oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial . *Hum Reprod* 2005; 20: 1261-1265.
8. Rumste M, Farquhar E. ICSI versus conventional techniques for oocyte insemination during IVF in patients with non-male factor subfertility: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2004; 19: 223- 227.
9. Howard H, Bundorf . Use and outcomes of intracytoplasmic sperm injection for non-male factor infertility. *Fertil Steril* 2007; 88: 622-628
10. Yuzpe AA, Liu Z, Fluker MR. Rescue intracytoplasmic sperm injection (ICSI)—salvaging in vitro fertilization (IVF) cycles after total or near total fertilization failure. *Fertil Steril* 2000; 73:1115-9.
11. Benadiva CA, Nulsen J, Siano L, Jennings J, Givargis HB, Maier D. Intracytoplasmic sperm injection overcomes previous fertilization failure with conventional in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;72:1041-4.
12. Park KS, Song HB, Chun SS. Late fertilization of unfertilized human oocytes in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles:conventional insemination versus ICSI. *J Assist Reprod Genet* 2000;17:419-24.

13. Kuczynski W, Dhont M, Grygoruk C, Pietrewicz P, Redzko S, Szamatowicz M. Rescue ICSI of unfertilized oocytes after IVF. *Hum Reprod* 2002; 17:2423–7.
14. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000;15:944–8.
15. Macas E, Imthurn B, Keller PJ. Increased incidence of numerical chromosome abnormalities in spermatozoa injected into human oocytes by ICSI. *Hum Reprod* 2001; 16:115–20.
16. Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2004.