

11204

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL

EVALUACIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA A LA HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA, E INFLUENCIA EN LA CAPTURA OVULAR Y TASA DE EMBARAZO EN LOS PROTOCOLOS DE FERTILIZACIÓN IN VITRO.

T E S I S

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

PRESENTA:

DR. ENRIQUE ALEJANDRO GORDILLO GÓMEZ

ASESOR: DR. ALFONSO GUTIÉRREZ NAJAR



Universidad Nacional
Autónoma de México

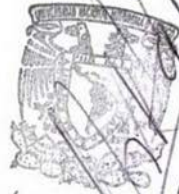


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

A large, fluid handwritten signature in black ink, which appears to read "Alfonso Gutiérrez Najár", is written over the printed name and affiliation.

DR. ALFONSO GUTIÉRREZ NAJAR
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

A large, stylized handwritten signature in black ink, which appears to read "Carlos Márquez Guerrero", is written over the printed name and title. The signature is very expressive, with large loops and sweeping strokes.

DR. CARLOS MÁRQUEZ GUERRERO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL

*Gracias al maestro que me
guió en la teoría y en la práctica
de la Reproducción Humana*

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	1-13
• HISTORIA	1
• DEFINICIÓN	3
• INDICACIONES	4
• EVALUACIÓN DE INFERTILIDAD	5
• FERTILIZACIÓN IN VITRO	5
• INHIBICIÓN DE LA FUNCIÓN GONADAL	6
• HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA	7
• CAPTURA OVULAR	8
• FERTILIZACIÓN	8
• TRANSFERENCIA DE EMBRIONES	12
• SUPLEMENTO DE FASE LUTEA	13
• PRUEBA DE EMBARAZO	13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3. JUSTIFICACIÓN	16
4. OBJETIVOS	17
5. HIPÓTESIS	17
6. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	18
7. METODOLOGÍA	20
8. RESULTADOS	22
9. DISCUSIÓN	27
10. CONCLUSIONES	30
11. BIBLIOGRAFÍA	32
12. ANEXOS	34

ANTECEDENTES

HISTORIA

En los pasados 26 años, desde Robert Edwards y Steptoe, con el parto de Louise Brown, la primera niña que nació como resultado de fertilización in Vitro en Londres Inglaterra, los avances en el campo de tecnologías de reproducción asistida han sido notables. Las innovaciones en las áreas de inducción de ovulación y de tratamiento de infertilidad, así como la mejoría en las técnicas de laboratorio han permitido que muchas parejas logren su sueño de tener un hijo. El avance más reciente en el área de inducción de la ovulación es la introducción de gonadotropinas recombinantes y de antagonistas de GnRH., que han conducido a mejorías en métodos de inducción de la ovulación para fertilización in Vitro.

Muchos de los otros avances en tecnología de reproducción asistida han sido igualmente notables.

Al principio de 1990, se introdujo la inyección intracitoplasmática del espermatozoide (ICSI) y desde entonces revolucionó el tratamiento de la infertilidad por factor masculino.

Con la capacidad incrementada para la micromanipulación de gametos, la técnica de biopsia del embrión y su aplicación en el diagnóstico genético preimplantacional puede ofrecer a las parejas con anomalías genéticas conocidas la oportunidad para concebir hijos sanos.

Recientemente los laboratorios de fertilización in vitro fueron capaces de cultivar de manera satisfactoria embriones hasta la etapa de blastocisto y actualmente se está trabajando por la transferencia de un solo embrión.(1)

La fertilidad permanece en límites relativamente constantes durante el período reproductivo pero es afectada por una gran diversidad de factores culturales, ambientales y socioeconómicos. Es obvio que la trascendencia de cada uno de los

elementos (v.g. conductas sexuales, nivel de ingresos, grado de educación, nutrición) puede variar de un grupo social o de una región a otra.

En grupos seleccionados de pacientes se observa que el 75-80% no tiene alteración alguna de la fertilidad y aproximadamente 7-8% decide voluntariamente no tener descendencia (2,3).

La infertilidad se observa en aproximadamente a 10-15% de las parejas. Entre las parejas con infertilidad el cónyuge femenino está afectado en aproximadamente el 60% de los casos, el masculino en 25% y el resto presenta contribución simultánea de los dos componentes de la pareja.

Parece ser que la prevalencia del problema se ha incrementado, pero esta observación puede ser en parte no comprobable. Es probable que el fenómeno se deba a que aumentado la atención que se presta a la infertilidad, a una mayor demanda de servicios médicos relacionados con la misma y a lo sofisticado que pueden ser los métodos que se emplean para tratarla.

En parte, la atención que se presta al problema de la infertilidad y la demanda de atención médica tiene variaciones geográficas, los países con poblaciones con mayor nivel educativo suelen ser más propensos a solicitar más frecuentemente terapéuticas para el problema reproductivo (4).

La infertilidad es un problema médico complejo que tienen implicaciones en la salud personal y en el ámbito familiar y social.

Los primeros logros acerca del manejo de la infertilidad en México con técnicas de reproducción asistida estuvieron a cargo del Dr. Alfonso Gutiérrez Najar.

En 1965 se crea la primera clínica de atención de la infertilidad en el Hospital de la Mujer de la ciudad de México.

En 1986 crea el Grupo de Reproducción y Genética basado en los años de preparación previos.

En 1988 se logró el nacimiento de la primer bebé concebida mediante transferencia intratubaria de embriones.

En 1991 ocurre el nacimiento del primer bebé concebido a través de fertilización in vitro.

En 1995 se logra el nacimiento de las dos primeras bebes concebidas por Aspiración Epididimaria (MESA) e Inyección Intra Citoplasmática de Espermatozoides (ICSI).

En 1998 Se logran los primeros embarazos logrados combinando Extracción Testicular de espermatozoides e ICSI. (5)

Actualmente la posibilidad de que una pareja con infertilidad logre tener un niño en casa obtenido por técnicas de reproducción asistida es una realidad.

Una condición indispensable en el manejo de la paciente con infertilidad es la evaluación de la reserva ovárica y el manejo de la hiperestimulación ovárica controlada.

DEFINICIÓN

Las técnicas de Reproducción Asistida (TRA) se definen como aquellos procedimientos en los cuales se realiza manipulación de los óvulos, de los espermatozoides o de ambos gametos y/o embriones con el propósito de incrementar las posibilidades de que una pareja logre el embarazo. En términos generales pueden dividirse en dos grandes grupos.

Corroboran la fertilización	la	No corroboran la fecundación	la
Fertilización in vitro.		Inseminación.	
		• Semen del	
		• Semen de	
		donador.	
Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).		Transferencia intratubaria de gametos (GIFT).	de
Transferencia intratubaria de cigotos (ZIFT).			
Transferencia tubaria de embriones (TET).			

INDICACIONES

La fertilización in vitro es un logro histórico, cambió el pronóstico reproductivo de muchas parejas; su desarrollo ha sido fascinante. Fue utilizada inicialmente para el tratamiento de pacientes que presentaban lesión irreversible de las salpinges. Actualmente se aplica en una gran cantidad de situaciones reproductivas.

Indicaciones para efectuar fertilización in vitro

- Lesión irreversible de las salpinges.
 - Factor masculino.
 - Anovulación crónica en la que no se han logrado resultados con otros tratamientos.
 - Donación de óvulos.
 - Madre subrogada.
-

EVALUACIÓN DE LA INFERTILIDAD

Aunque puede variar sutilmente, existe un protocolo general para evaluar a las pacientes. El estudio generalmente puede realizarse en el curso de un solo ciclo menstrual.

Evaluación de la pareja a la que se le va a realizar fertilización in Vitro

MUJER

- FSH, LH, estradiol y prolactina séricos en fase folicular temprana.
- Progesterona sérica en fase lútea.
- Cultivo cervicovaginal (Incluyendo búsqueda de Chamydia y Mycoplasma).
- BH, TP, TPT, HIV.
- Evaluación de la cavidad uterina mediante histerosalpingografía o histeroscopia.

VARÓN

- Espermatobioscopia directa.
 - Espermocultivo (Incluyendo búsqueda de Chamydia y Mycoplasma).
 - HIV.
-

FERTILIZACIÓN IN VITRO

El procedimiento consiste en la extracción de los óvulos, su fecundación en un laboratorio especializado y la transferencia ulterior de los embriones hacia la cavidad uterina. Hay una forma general para realizar la fertilización in vitro y que se aplica en gran medida a los otros procedimientos de Reproducción Asistida (6).

Fases del procedimiento de fertilización in vitro.

- Inhibición de la función gonadal.
 - Hiperestimulación ovárica controlada.
 - Captura ovular.
 - Fertilización propiamente dicha.
 - Transferencia de los preembriones
 - Suplemento de fase lútea
 - Corroboración del embarazo.
-

INHIBICIÓN DE LA FUNCIÓN GONADAL:

Esta fase del procedimiento puede hacerse con dos tipos de medicamentos, agonistas o antagonistas de la GnRH.

Los agonistas de la GnRH son los medicamentos más utilizados para obtener supresión gonadal, hay dos esquemas generales de manejo de estos medicamentos.

1. El esquema largo ("Down Regulation") de administración de agonistas de GnRH se inicia siete días antes de que comience el ciclo menstrual en el que se va a realizar el procedimiento (fase lútea media previa), es el más frecuentemente empleado en la práctica clínica cotidiana. Habitualmente la dosis del medicamento se reduce a la mitad cuando la paciente inicia la aplicación de las gonadotropinas. Con el acetato de leuprolide se usa inicialmente 1.0 mg y luego la posología se reduce a 0.5 mg; en el caso del

acetato de nafarelina la dosis se modifica de 0.4 mg a 0.2 mg. El agonista de GnRH se aplica hasta el día de administración de la hCG.

2. El esquema corto ("Flare up") se inicia el día en que la paciente empieza a usar las gonadotropinas, habitualmente se emplea en pacientes que son malas respondedoras o que se encuentran cerca de los 40 años. Generalmente la dosis de acetato de leuprolide es de 0.5 mg y la de acetato de nafarelina es de 0.2 mg. Con este esquema el agonista también se usa hasta el día de la aplicación de la hCG.

HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA (HOC):

Inicialmente la fertilización in vitro se efectuaba sin el uso de inductores de la ovulación, esa práctica ha caído casi totalmente en desuso. Lo mismo puede decirse del uso de citrato de clomifeno. La HOC en fertilización in vitro puede hacerse con gonadotropinas urinarias o recombinantes. La dosis promedio recomendada es de 300 UI/día desde el día tres del ciclo. La posología depende principalmente de la edad y peso corporal de la paciente. Puede usarse cualquiera de los preparados comerciales existentes.

El seguimiento de la HOC se hace con ultrasonido transvaginal y mediante determinaciones de estradiol sérico. Habitualmente la paciente se cita en el día dos de su ciclo y se le toma un ultrasonido en el que se deben observar los dos ovarios quiescentes, para considerar que existe una adecuada inhibición gonadotrópica la medición de estradiol sérico debe ser menor de 20 pg/mL.

Se maneja la HOC para fertilización in vitro citando nuevamente a las pacientes en el día 8 del ciclo. Para ese día debe de haber folículos de 10-12 mm de diámetro y los valores de estradiol sérico deben ser de 500-700 pg/mL. A partir del día 8 del ciclo la evaluación de la paciente se hace cada 2-3 días.

La hCG es administrada cuando los folículos dominantes alcanzan un diámetro de 18 mm, siendo realizada la captura ovular 34 a 36 horas después de dar el medicamento. El criterio para cancelar un ciclo de HOC es que los niveles de

estradiol sean mayores de 3000 pg/mL o que la paciente tenga más de 20 folículos con diámetro mayor a 10 mm. (7).

La evaluación de la reserva ovárica puede ser realizada mediante pruebas estáticas como: determinación basal de FSH, estradiol, inhibina B y el cociente de FSH/LH séricos. Existen pruebas dinámicas caracterizadas por la determinación de FSH y estradiol antes y después de someter al eje hipotálamo-hipófisis-ovario a un estímulo específico (Exogenous FSH Ovarian Reserve Test, Test de reto al citrato de clomifeno, Gonadotropin Agonist Stimulation Test). Las técnicas de imagen referidas son la de flujometría Doppler y ecografía tridimensional.

Sin embargo, aunque es importante y útil realizar pruebas de la reserva ovárica para aconsejar a las parejas acerca de su potencial reproductivo, es crítico recordar que no hay test basales o dinámicos que sean absolutamente predictivos de resultados exitosos. La estimulación farmacológica representa la única y final prueba fidedigna de la reserva ovárica.(8,9,10).

CAPTURA OVULAR:

Esta parte de la técnica se efectúa por vía vaginal mediante aspiración con una aguja guiada por la imagen de un ultrasonido. Habitualmente se usa propofol o midazolam o una combinación de ambos. Es una sedación similar a la que se usa para realizar un procedimiento ginecológico ambulatorio. No se requiere que la paciente sea hospitalizada, ya que es dada de alta aproximadamente dos horas después de realizada la captura.(11,12).

PROCESO DE FERTILIZACIÓN:

El mismo día de la captura se debe contar con los espermatozoides. La muestra seminal habitualmente se obtiene por masturbación, pero hay casos especiales de pacientes azoospermicos que quieren realizar la fertilización in vitro con sus propios gametos. En estos casos es posible aplicar técnicas especiales para la obtención de células germinales masculinas a saber:

1. MESA. Aspiración microquirúrgica de espermatozoides del epidídimo (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration). Con esta técnica se hace una exploración bajo anestesia del epidídimo y son extraídas las células germinales, está muy conspicuamente indicada en pacientes con antecedente de vasectomía que no pudo ser corregida o con ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes.
2. PESA. Aspiración percutánea de espermatozoides del epidídimo (Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration). Es una variante de la técnica de MESA (menos onerosa y molesta), aquí se usa una aguja de 19-g para efectuar la aspiración a ciegas del líquido contenido dentro del epidídimo.
3. TESE. Extracción testicular de espermatozoides (Testicular Sperm Extraction). Consiste en la obtención de espermatozoides por biopsia directa del parénquima testicular. Está indicada en pacientes con azoospermia no obstructiva que tienen células germinales en los túbulos seminíferos (v.g. casos con microdeleciones del cromosoma Y que tienen grados importantes de reducción de la espermatogénesis).
4. TESA. Aspiración testicular de espermatozoides (Testicular Sperm Aspiration). En esta técnica se realiza la aspiración del parénquima testicular con aguja fina (21-g). Tiene la ventaja de ser realizada con anestesia local, el número de células germinales que se obtienen puede ser muy restringido. Tiene indicaciones similares a la TESE (7,12, 18).
5. TEFNA. Como en otros tejidos, la aspiración puede hacerse con agujas muy finas (23-g). Testicular Fine Needle Aspiration), esto hace menos traumático el procedimiento (7,12, 18).

El tejido testicular obtenido con estos procedimientos es macerado y luego procesado mediante lavado con medio o con centrifugación en gradientes discontinuos para retirarle células sanguíneas y de Sertoli, así como restos celulares. Los gametos obtenidos son utilizados para efectuar ICSI. Debido a la pequeña cantidad de células germinales masculinas que se necesitan para

realizar el procedimiento de ICSI, un solo procedimiento de obtención de espermatozoides del parénquima testicular puede ser suficiente para realizar dos o más intentos de tratamiento (el tejido testicular puede ser congelado para usarlo posteriormente) (12, 20).

Las muestras obtenidas mediante masturbación se procesan de una forma similar a las que van a ser utilizadas para realizar otros procedimientos de reproducción asistida básica como las inseminaciones.

Después de la captura los óvulos se mantienen en incubación durante 4-6 horas y posteriormente son inseminados convencionalmente o sometidos al procedimiento de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). En la fertilización in vitro habitual se usan 50000-100000 espermatozoides para inseminar a cada óvulo obtenido. Luego los gametos se colocan en medio de cultivo bajo aceite mineral. El medio de cultivo más usado en estos casos es el HTF (Human Tubal Fluid). Las condiciones de incubación se controlan estrictamente: la temperatura es mantenida a 37.0 °C, la presión parcial de CO₂ al 5% con un capnógrafo automático y la humedad relativa se modula al 98% (19).

INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES (ICSI).

La técnica de ICSI fue precedida por la inserción subzonal de espermatozoides (SubZonal Spem InserIon, SUZI) en la que el gameto masculino se introducía por debajo de la zona pelúcida. Con el procedimiento de ICSI se introduce un solo espermatozoides dentro del citoplasma del óvulo, es actualmente el estándar de tratamiento para parejas con factor masculino severamente afectado.

Indicaciones para efectuar el procedimiento de ICSI

- Factor masculino severamente alterado.
 - Azoospermia con obtención de células germinales del parénquima testicular.
 - Falla en la fertilización en un ciclo previo.
 - Falla en la fertilización durante el mismo ciclo de tratamiento.
 - Se dispone de pocos óvulos (tres o menos).
 - En todos los casos de fertilización in vitro.
-

Independientemente de que los espermatozoides se obtengan mediante masturbación o desde el parénquima testicular, ellos son fijados en polivinilpirrolidona (PVP) e introducidos con técnicas de micromanipulación en el citoplasma del gameto femenino (12,18,19).

Existe una clasificación de los preembriones basada en características totalmente morfológicas.

Grado 1. Preembriones con blastómeras de igual tamaño, sin fragmentos citoplasmáticos.

Grado 2. Las blastómeras son igual tamaño, fragmentos citoplasmáticos pequeños o con la presencia de burbujas en el citoplasma.

Grado 3. Existen blastómeras de tamaño diferente, con fragmentos citoplasmáticos escasos.

Grado 4. Independientemente de las características de las blastómeras, hay fragmentación celular más avanzada.

Grado 5. Fragmentación muy extensa de las blastómeras.

TRANSFERENCIA DE LOS PREEMBRIONES:

La transferencia de los preembriones habitualmente se hace 48-72 horas después de la captura ovular. Aunque existe actualmente tendencia a realizar la transferencia en etapas tardías del proceso de segmentación (día 5 postcaptura).

La transferencia tardía tiene como ventaja que se introduce al útero un número pequeño de embriones (uno o dos blastocistos) de excelente calidad y que tienen muy altas posibilidades de implantarse exitosamente. (12, 13, 14)

Características idóneas del procedimiento de transferencia embrionaria.

- Atraumática.
 - Siempre precedida de una prueba de transferencia.
 - Preferentemente guiada mediante ultrasonido.
-

SUPLEMENTO DE FASE LÚTEA:

Habitualmente se realiza con la administración exclusiva de progesterona, puede hacerse por varias vías.

Formas de administrar el suplemento de fase lútea.

- Oral.
- Intramuscular
- Gel vaginal.
- Supositorios vaginales.

La vía intramuscular es la más utilizada en la práctica clínica, la dosis habitual es de 50-100 mg/día; el medicamento se inicia el día de la captura ovular. La absorción del medicamento es muy buena. Si la paciente logra el embarazo, el suplemento se continúa durante el primer trimestre de la gestación. El inconveniente práctico de esta vía de administración es que su uso resulta muy doloroso conforme va transcurriendo el tratamiento.

La vía de administración vaginal ha demostrado ser tan eficaz como la aplicación intramuscular, produce concentraciones séricas fisiológicas y la cercanía con el endometrio da origen a altos niveles tisulares en las células endometriales.

El suplemento de la fase lútea también puede hacerse con gonadotropina coriónica humana. No obstante, este esquema tiene dos inconvenientes. Primero, incrementa la duración y la intensidad del síndrome de hiperestimulación ovárica. Luego, puede usarse con fines no médicos ya que ocasiona que las pruebas de embarazo den resultados espurios.(15)

CORROBORACIÓN DE LA EXISTENCIA DEL EMBARAZO:

Se realiza la determinación de subunidad beta de gonadotropina coriónica en sangre dos semanas después de la transferencia de embriones. En caso de resultar positiva se practica un ultrasonido transvaginal tres semanas después para corroborar vitalidad y el número de embriones implantados.

La predicción temprana del resultado es importante en el seguimiento de embarazos de reproducción asistida. Se han buscado marcadores para distinguir embarazos viables y no viables antes de que la verificación por ultrasonografía endovaginal sea posible. Una determinación única de la concentración sérica de gonadotropina coriónica humana ha resultado ser predictiva de embarazo a los 11 a 12 días después de la transferencia embrionaria. (16).

CRIÓ PRESERVACIÓN DE EMBRIONES:

La crió preservación se aplica clínicamente a los espermatozoides y preembriones humanos. Con esta técnica se efectúa una congelación extrema de los tejidos para mantenerlos almacenados a temperaturas extremadamente bajas (-196 °C) (17).

Indicaciones para realizar crió preservación de embriones.

- Se cuenta con un número elevado de los mismos.
 - Hay riesgo elevado de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica.
 - Padecimientos neoplásicos, se crió preservan para su transferencia después del tratamiento.
-

Tiempo para efectuar la crió preservación de los preembriones:

1. Etapa pronuclear. Aproximadamente 20 horas después de la captura ovular. Los pronúcleos aún no han efectuado su fusión (singamia). Con el uso de este protocolo sobrevive el

aproximadamente el 70% de los preembriones que fueron criopreservados inicialmente. Es el estándar de manejo en la mayoría de las clínicas de Reproducción Asistida (17, 19).

2. Etapa de segmentación. Entre 4-8 células. Es decir, entre dos a tres días después de la captura ovular. Se realiza habitualmente el día de la transferencia, son transferidos y congelados los mejores embriones excedentes. De esta manera se evita la posibilidad de contar con preembriones de características inadecuadas (17,19).

Resultados, éxitos fracasos.

Este es uno de los puntos más especiales de los programas de Reproducción Asistida. Los especialistas en reproducción que son confiables y profesionales presentan siempre resultados verídicos. Hay varios factores que determinan la posibilidad de tener éxito con el tratamiento de fertilización in vitro.

Factores de buen pronóstico para pacientes que se tratan con FIV.

- Edad de la mujer <35 años.
 - Haber tenido anteriormente embarazos.
 - Esterilidad por factor tubario.
 - Pacientes tratadas mediante donación de óvulos.
 - Infraestructura adecuada.
 - Excelencia profesional en el personal médico y del laboratorio de gametos.
-

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a los antecedentes en la aparición cada vez más importante de medicamentos mas puros y con ventajas por sobre los que le antecieron, la carrera por la introducción de los mismos en los protocolos de hiperestimulación ovárica controlada es cada vez mas controversial, dando lugar a la influencia de factores que pueden afectar en la elección del mas eficaz.

Como se ha descrito no está solidamente comprobado que la FSH recombinante tenga resultados estadísticamente significativos en la estimulación folicular, captura de ovocitos y tasa de embarazo, comparado con la utilización de Menotropinas que además puede proveer el aporte necesario de LH del cual adolece la primera y la cual en algún tiempo fue definida como de efecto deletéreo.

La reserva ovárica es valorada habitualmente con la determinación de pruebas basales o dinámicas, sin embargo, en pacientes con infertilidad la hiperestimulación ovárica controlada es la forma más eficaz que evalúa la respuesta de la cohorte folicular (número y sincronía) a la estimulación farmacológica.

Por lo que el presente trabajo plantea evaluar la influencia de los grupos de edad, índice de masa corporal y la estimulación farmacológica con diferentes medicamentos, así como la repercusión en la captura ovular y tasa de embarazo en las pacientes en protocolo de fertilización in Vitro.

JUSTIFICACIÓN

El estudio se justifica por la propia búsqueda de un protocolo de efectividad altamente significativa desde el punto de vista estadístico y repercusión en la paciente, que a la vez represente una aceptación de acuerdo a las dosis y días empleados en relación al costo efectividad.

Un protocolo de FIV incluye una serie de eventos que la pareja con infertilidad enfrenta, por lo que la búsqueda de una hiperestimulación ovárica controlada con un porcentaje de éxito máximo es indispensable.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la reserva ovárica de las pacientes en protocolo de fertilización in vitro mediante hiperestimulación ovárica controlada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el número de folículos y sincronía folicular en diferentes grupos de edad e IMC de mujeres en protocolo de fertilización in Vitro.
2. Evaluar la influencia de los medicamentos de HOC en la captura ovular y tasa de embarazo.
3. Determinar el costo beneficio del uso de medicamentos para HOC en los protocolos para FIV.

HIPÓTESIS

Existe diferencia en la respuesta ovárica a la hiperestimulación controlada, captura ovular y tasa de embarazo, en relación a los grupos de edad, índice de masa corporal y tipo de medicamentos utilizados en el protocolo de fertilización in vitro.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

TIPO DE ESTUDIO: Se realizó un estudio prospectivo, de tipo ensayo clínico por el uso de medicamentos comparativos en una cohorte de casos de hiperestimulación ovárica controlada para protocolo de fertilización in Vitro.

LUGAR: Grupo de Reproducción y Genética
Hospital Ángeles del Pedregal

TIEMPO: Enero a Diciembre del 2003.

UNIVERSO: Pacientes en protocolo de fertilización in vitro.

MUESTRA: Se estudiaron 104 pacientes en protocolo de fertilización in vitro bajo hiperestimulación ovárica controlada que cumplieron criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Mujeres con diagnóstico de infertilidad
2. Edad máxima de 40 años de edad
3. Mujeres ovo donadoras
4. Pacientes que acepten firmar conocimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con antecedentes de síndrome de hiperestimulación ovárica
2. Pacientes con mas de tres intentos de FIV fallidos
3. Pacientes con enfermedad sistémica activa
4. Ciclos de preparación endometrial
5. Ciclos que no tienen datos completos

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que no completen en ciclo de FIVTE
2. Pacientes con luteinización prematura

INDICADORES DE MEDICIÓN DE LAS VARIABLES

1. Edad
2. Peso
3. Talla
4. I.M.C.
5. Dosis diaria del medicamento
6. días de estimulación
7. Índice de crecimiento folicular
8. Número de ovocitos en metafase II
9. Tasa de embarazo

METODOLOGÍA

HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA: Se realizará con FSH recombinante, menotropinas y/o LH recombinante, bajo un protocolo de inhibición con análogos de GnRH.

SEGUIMIENTO FOLICULAR: USG endovaginal desde el día 21 de ciclo previo, segundo día de menstruación y cada 3 a 4 días hasta el día del disparo con HCG.

CAPTURA OVULAR: Técnica de punción folicular mediante guía ultrasonográfica endovaginal con técnica aséptica, bajo sedación.

FIV: Fertilización in vitro y/o ICSI

TRANSFERENCIA: En día 2, 3, 5 con set de Frydman, Asch ó Wallace con guía USG.

DETERMINACIÓN DE FBHCG A LOS 12 DÍAS DE LA TRANSFERENCIA

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Revisión de hojas de protocolo de seguimiento de fertilización in vitro.

Base de datos de Microsoft Office Excel 2000.

Cálculo de promedio peso, talla, edad, IMC, número de ovocitos y tasa de embarazo.

R para determinar la razón correspondiente a cada valor.

RECURSOS

Hojas de seguimiento folicular de fertilización in vitro

Medicamentos: FSHr, LHr, Menotropinas, Acetato de leuprolide, Cetorelix, HCG.

Ultrasonido con transductor endovaginal

Equipo de captura ovular

Laboratorio de fertilización in vitro

RESULTADOS

Previa revisión de 447 expedientes de los mismos ciclos de reproducción asistida de alta complejidad realizados en el periodo señalado y depuración de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron 104 ciclos para la investigación.

A estas pacientes que ingresaron al protocolo de fertilización in vitro, bajo hiperestimulación ovárica controlada, se les realizó captura ovular y solo se incluyeron a las transferidas con embriones en fresco u ovo donadoras, que además tuvieron datos completos para la estadificación.

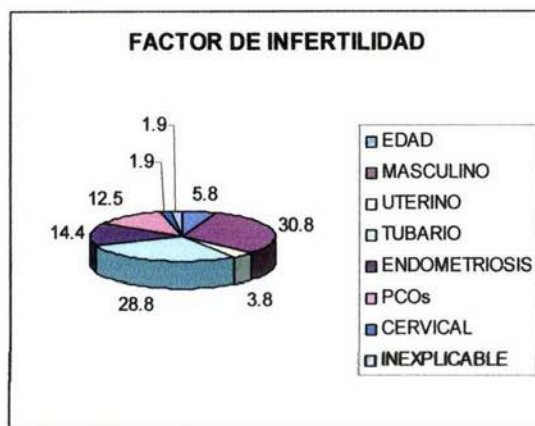
No se incluyeron ciclos de preparación endometrial, ni pacientes a las que se les realizó prueba de embarazo en un laboratorio diferente al del Grupo de Reproducción y Genética.

Tomando en cuenta el total del número de pacientes, las edades variaron desde 23 hasta 46 años de edad, con un promedio de edad de 34.3 años.

El peso y talla promedio resultó ser de 62.01 Kg y 1.62 mts. respectivamente.

El cálculo del índice de masa corporal fue en promedio de 23.5 con rango desde 17 hasta 37 de IMC, y desviación estándar de 3.16.

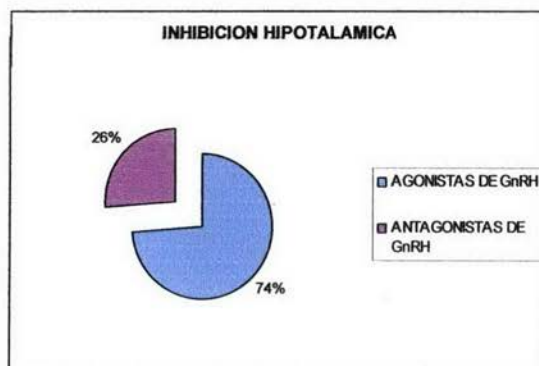
Los factores etiológicos de infertilidad involucrados fueron predominantemente el masculino en un 30.8 % y el tubario en un 28.8 %.



FUENTE: GRUPO DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA

Los días de estimulación ovárica con inductores de ovulación fueron en promedio 12.3.

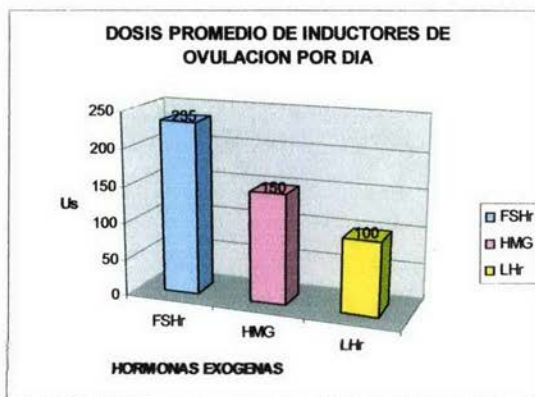
En un 74 % de los casos las pacientes fueron sometidas a inhibición hipotalámica tratadas previamente con el uso de 0.5 a 1 mg de acetato de leuprolide desde la fase lutea previa al ciclo en cuestión y solo un 26 % bajo inhibición con antagonistas principalmente del tipo del Cetrorelix a dosis de 0.25 mg.



FUENTE: GRUPO DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA

En el 97 % de las pacientes la hiperestimulación ovárica controlada se realizó con FSH recombinante en una dosis promedio de 235 unidades por día, es decir de 38.6 ámpulas de 75 Us por ciclo.

Solamente el 9.6 % de las pacientes utilizaron LH recombinante en una dosis promedio de 106 unidades por día, durante 6 a 8 días a partir del día 6 a 8 del ciclo, usando 8 ámpulas de 75 Us por ciclo, siempre en combinación o complementación después del inicio en tercer día con FSHr.



FUENTE: GRUPO DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA

El uso de menotropinas se observó en el 89 % de los ciclos, en una dosis promedio de 150 unidades por día. siendo usadas 23 ámpulas de 75 Us por ciclo, en el 98 % de los casos como complemento después de haber iniciado la estimulación con FSHr.

El número promedio de ovocitos capturados fue de 10.2, con una desviación estándar de 6.4.

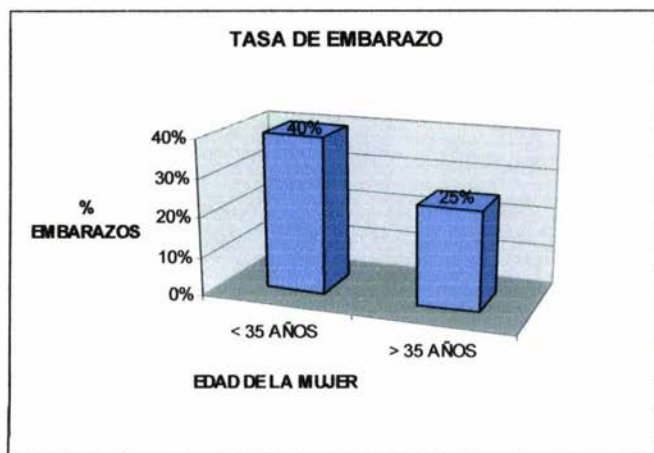
La tasa de sincronía folicular fue 0.53 ± 0.3 .

Como es habitualmente observado, la edad tuvo un efecto negativo sobre el número de folículos detectados el día de la aplicación de la hCG ($R = -0.34$, $R^2 = 0.11$).

Por otra parte, el efecto negativo de la edad fue más pronunciado en pacientes mayores de 35 años ($R = -0.68$, $R^2 = 0.46$).

La transferencia embrionaria se llevó a cabo en un 76 % con embriones en fresco en etapa de 4 a 8 células.

La tasa de embarazo fue calculada en 25 % para todas las pacientes incluyendo menores y mayores de 35 años.



FUENTE: GRUPO DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA

Pero se alcanzó una tasa de embarazo de 40 % solo en mujeres menores de 35 años de edad.

DISCUSIÓN

El número de la muestra es significativa de acuerdo al universo contemplado para esta investigación. El cuanto a la edad promedio de las pacientes de 34.3 hay que tomar en cuenta que el 85.6 % estaba conformado por mujeres mayores de 30 años y solo el 14.4 % era menor de esa edad.

En relación al peso, talla e índice de masa corporal comentados, cabe señalar que el 77 % de los casos en los que se logró embarazo tenía un peso esperado para la talla e IMC menor de 24.

Los factores etiológicos de infertilidad involucrados corresponden a los encontrados en la literatura para las parejas en estudio.

Los días de estimulación ovárica con inductores de ovulación y la inhibición gonadal fueron semejantes a los utilizados en todos los centros de reproducción asistida de los artículos publicados revisados.

Las dosis de medicamentos incluso pudo observarse de 235 Us al día, ligeramente menor de la sugerida de 300 Us en promedio en la revisión bibliográfica, lo que traduce una mejora en el costo beneficio.

El promedio de ovocitos capturados de 10.2, con una desviación estándar de 6.4; se observó en el total de pacientes de la muestra. Sin embargo en los casos en que hubo embarazo se obtuvieron no menos de 10 y no más de 15 ovocitos en metafase II durante la captura.

La tasa de sincronía folicular fue 0.53 ± 0.3 en las pacientes en total y de hasta 0.9 a 1 en las que lograron embarazo.

El efecto negativo de la edad sobre el número de folículos y la obtención de ovocitos en pacientes mayores de 35 años corresponde a los datos referidos en la literatura escrita.

La tasa de embarazo se observa con una diferencia importante entre mujeres menores y mayores de 35 años lo que también era esperado al iniciar la investigación.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

1. La edad promedio de las pacientes de 34.3 es una edad aceptable para una buena respuesta a la estimulación ovárica.
2. Sin embargo la edad por arriba de 35 años tiene efecto negativo sobre la cohorte y la respuesta folicular de pacientes tratadas con hiperestimulación ovárica controlada.
3. La relación entre peso y talla entendida como índice de masa corporal está directamente relacionada con el éxito de la respuesta ovárica a la estimulación, observándose una mejor respuesta a la hiperestimulación con un IMC de 18 a 24.
4. ICSI como complemento del proceso de fertilización in vitro resuelve la infertilidad por los factores etiológicos más frecuentes.
5. Se sugieren 12 días de estimulación ovárica con FSHr y complementarla a partir del 6o al 8o día con LHr o menotropinas, previa inhibición gonadal con análogos de GnRH.
6. El número de ovocitos en metafase II capturados está íntimamente relacionado con la edad e IMC y con el pronóstico de posible embarazo.
7. No existe diferencia estadísticamente significativa en la sincronía folicular de pacientes menores y mayores de 35 años.
8. Las pacientes continúan teniendo ciclos con desarrollo monofolicular hasta casi los 46 años.

9. La tasa de embarazo está directamente relacionada con la edad, crecimiento folicular y captura ovular, y es mayor en mujeres menores de 35 años.

10. Aunque existe pruebas "basales" y "dinámicas" para evaluar la reserva ovárica, la estimulación farmacológica indica directamente la respuesta real del ovario.

BIBLIOGRAFIA

1. Thornton Kim. Avances en tecnologías de reproducción asistida. Endocrinología de la Reproducción. Clínicas de Ginecología y Obstetricia. Vol.3. 2000. pp 497-505.
2. Buckett W, Bentick B. The epidemiology of infertility in a rural population. Acta Obstet Gynaecol Scand 1997; 76: 233-237.
3. Templeton A, Fraser C, Thompson B. The epidemiology of infertility in Aberden. BMJ 1990; 301: 148-152.
4. Olsen J, Küppers Chinnow M, Spinelli A. Seeking medical help for subfecundity: a study based upon surveys in five European countries. Fertil Steril 1996; 66: 95-100.
5. Revista Médicos de México. No. 10 Año 1 Marzo 2003
6. Pérez Peña E. Aspectos básicos de la reproducción asistida. Atención Integral de la Infertilidad. México, 2003. pp 491-553.
7. Speroff Leon. Induction of ovulation. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Sixth edition. Baltimore 2000. pp. 1097-1148.
8. Pellicer A. et al. Evaluación de la reserva ovárica. Cuadernos de Medicina Reproductiva. 2000. 6 (2): 55-90.
9. Kligman Issac, et al. Differentiating clinical profiles: predicting good responders, poor responders, and hyperresponders. Fertility and Sterility. 2001. Dec; 76 (6): 1185-90.
10. Lass Amir. Assessment of ovarian reserve – is there a role for ovarian biopsy? Human Reproduction. 2001. 16 (6): 1055-57.
11. Rosenblatl M.A. et al. The effect of propofol-based sedation technique on cumulative embryo scores, clinical pregnancy rate and implantation rate in patients undergoing embryo transfer with donor oocyte. J Clin Anesth. 1997. Dec; 9 (8):614-7.
12. Dunitz Martin et al. Textbook of Assisted Reproductive Techniques. 1st edition. London. 2001.

13. Licciardi F. et al. A two vs three- embryo transfer. *Fertility and Sterility*. 2001. March; 75 (3): 510-13.
14. Terriou Philippe et al. Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertility and Sterility*. 2001. March; 75 (3): 525-31
15. Pritts E.A. et al. Luteal phase support in fertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reproduction*. 2002. Sept; 17 (9): 2287-99.
16. Poikkeus P. et al. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. *Human Reproduction*. 2002. July; 17 (7): 1901-05.
17. Wennerholm U.B. et al. Obstetric and perinatal outcome of children conceived from cryopreserved embryos. *Human Reproduction*. 1997. 12 (1): 1819-25.
18. Nijs MMH, Van Der Elst JCJ. Biological aspects of testicular sperm extraction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 1-6.
19. Johnson C, Boldt J. Assisted Fertilization. Techniques, Application, and Consequences. *Infertil Reprod Med North Am* 1998; 9: 205-228.
20. Gangrade BK. Oocyte and embryo cryopreservation. *Current Applications and Future Outlook*. *Infertil Reprod Med North Am* 1998. 9: 259-73.

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Elaboración de protocolo y correcciones

Marzo 2003

Captura de datos

Año 2003

Análisis de Resultados

Marzo – Mayo 2004

Elaboración de Reporte

Junio – Agosto 2004

Presentación de Tesis

Septiembre 2004