



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE DOS
PROTOCOLOS FLEXIBLES DE HIPERESTIMULACIÓN
OVÁRICA CONTROLADA CON DOS DOSIS DIFERENTES
DE INICIO (150 VS. ≥ 225)**

T E S I S

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

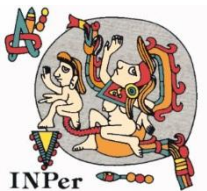
PRESENTA:

DRA. CIRENIA IVETH RUIZ BALDERRAMA

DR. RODRIGO AYALA YAÑEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JULIO DE LA JARA DIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO
DIRECTOR DE TESIS



MEXICO, DF. 2014



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).

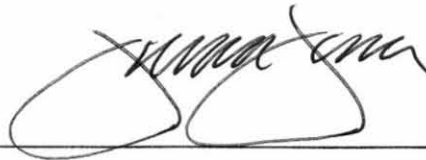
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TÍTULO DE TESIS

COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE DOS
PROTOCOLOS FLEXIBLES DE HIPERESTIMULACIÓN
OVÁRICA CONTROLADA CON DOS DOSIS DIFERENTES
DE INICIO (150 VS. ≥ 225)



DR. RODRIGO AYALA YAÑEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DIAZ
SUBDIRECTOR DE MEDICINA REPRODUCTIVA Y PROFESOR TITULAR
DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN BÍOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO
DIRECTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO REPRODUCCIÓN ASISTIDA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

AGRADECIMIENTOS

A Dios por los caminos que ha puesto en mi vida, por todo lo recibido, por lo bueno y lo malo que me ha permitido vivir.

A mis padres, Luz Oralia y Leobardo, quienes han sido y seguirán siendo un ejemplo único de amor, honestidad, ética, honorabilidad, trabajo, esfuerzo, amistad, compañerismo. Mi amor y agradecimiento hacia ustedes trascenderá mas allá de la vida.

A Luis Fernando, eres la razón por la cual puedo percibir el calor del sol y el azul del agua. Te amo, simplemente gracias.

A mi segunda madre, Maria Luisa, gracias por existir en mi vida, gracias por tu fortaleza y tu amor.

A mis hermanos Alan, Jesús Manuel y Luis Carlos, ha sido una bendición tenerlos en mi vida, con su apoyo todo ha sido mas fácil.

A mis amigos de Chihuahua con quienes he crecido a través de mi vida profesional, y a quienes siempre agradeceré por su paciencia y cuidados, gracias familia.

A mis amigos INPer, Yaya, Yola, Fofy, ha sido una gran aventura que jamás olvidaré. Un verdadero placer tener en mi vida a grandes amigos con los que envejeceré en la distancia.

A mis maestros por sus grandes enseñanzas, Dios les siga dando esa paciencia y don para enseñar sin condicion alguna, en especial al Dr. Juan Carlos Barros, gracias por llevar este sueño de vida a su realización.

Tabla de contenido

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS	9
Protocolo de estimulación ovárica	12
Técnica de fertilización y Clasificación ovocitaria/embrionaria	13
Análisis de las hormonas	16
Análisis estadístico.....	16
RESULTADOS	17
Resultados de las variables primarias de estudio	17
Resultados de las variables secundarias de estudio	18
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIÓN	24
BIBLOGRAFÍA	25
CUADROS.....	29
FIGURA.....	35

RESUMEN

ANTECEDENTES. Con el uso de nuevos protocolos de Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC) con dosis menores a las clásicas de gonadotropinas y a la tendencia actual de transferir menor número de embriones, no hay hasta hoy acuerdo en la dosis óptima de inicio en un protocolo de HOC.

OBJETIVO. Comparar los resultados de dos protocolos flexibles de HOC con dosis de inicio diferente (150 vs. 225 UI de FSHr/ hMG) más un antagonista de GnRH en ciclos de FIV/ ICSI.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio retrospectivo, descriptivo, se analizaron 231 ciclos de FIV/ICSI siendo las variables primarias: dosis total de FSH, incremento de dosis, ovocitos capturados, embriones disponibles para transferir y criopreservar.

RESULTADOS. La dosis total de FSH en el grupo II fue significativamente superior al grupo I (2096.0 vs. 1447.9). El porcentaje de pacientes en quienes se incrementó la dosis fue superior en el Grupo I vs. Grupo II (26.4% vs. 9.1%, $p=0.001$). El número de ovocitos capturados fue similar entre los Grupos (10.5 vs. 10.2, $p=0.76$) así como el número de embriones disponibles el día de la transferencia y el número de embriones vitrificados que fueron de 6.73 vs. 6.08 $p=0.97$ y de 1.5 y de 1.3 $p=0.820$ para el Grupo I y II respectivamente. La tasa de embarazo clínico fue 39.3% ($n=91$), siendo de 41.6 y 37.7 % para el Grupo I y II respectivamente.

CONCLUSIONES. No encontramos diferencias significativas entre dos dosis de inicio (150 vs. ≥ 225) en la mayoría de las variables primarias de estudio.

ABSTRACT

BACKGROUND. With the use of new protocols Controlled ovarian hyperstimulation (COH) with lower doses of gonadotropins to the classics protocols and current trend of fewer embryos transferred, there is no agreement until today on the optimal dose start of a COH protocol.

OBJETIVE. Compare the results of two flexible protocols of HOC with different starting doses (150 vs. 225 IU rFSH / hMG) plus a GnRH antagonist in cycles of IVF / ICSI.

METHODS. Retrospective, descriptive study, we analyzed 231 cycles of IVF / ICSI being the primary variables: total FSH dose, dose increase, retrieved oocytes, embryos available for transfer and for cryopreservation.

RESULTS. The total dose of FSH in group II was significantly higher versus group I (2096.0 vs. 1447.9). The percentage of patients in whom the dose increased was higher in Group I vs. Group II (26.4% vs. 9.1%, $p = 0.001$). The number of retrieved oocytes was similar between the groups (10.5 vs. 10.2, $p = 0.76$) as well as the number of embryos available the day of the transfer and the number of embryos that were vitrified 6.73 vs. 6.08 $p = 0.97$ and 1.5 and 1.3 $p=0.820$ for Group I and II respectively. The clinical pregnancy rate was 39.3% ($n = 91$), and for groups I and II were 41.6 and 37.7% respectively.

CONCLUSIONS. No significant differences between two loading dose was found (150 vs. ≥ 225) in most of the primary endpoint.

INTRODUCCIÓN

Los protocolos de estimulación ovárica en ciclos de alta complejidad se han ido modificando a lo largo de los años, gracias al advenimiento de preparaciones como las gonadotropinas urinarias y luego recombinantes y a la tendencia actual de transferir cada vez un menor número de embriones para evitar embarazos múltiples (EM) y Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHEO). Hasta la fecha no hay acuerdo en la dosis óptima de inicio en un protocolo de Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC). En los años 80s se capturaba un solo ovocito en la fase preovulatoria de un ciclo natural, lo cual fue abandonado con la introducción de protocolos de HOC con Gonadotropinas para lograr la captura de múltiples ovocitos⁽¹⁾.

Hoy en día en muchos centros de Reproducción Asistida (RA) alrededor del mundo se usan los llamados protocolos de estimulación mínima en ciclos de Fertilización in Vitro (FIV) o de Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI), para obtener un máximo de 5 a 7 ovocitos maduros potencialmente fertilizables y embriones que permitan la selección y transferencia de uno o máximo dos de ellos para alcanzar en la mayoría de los casos un embarazo único y a su vez lograr embriones de buena calidad para criopreservar y a su vez evitar los embarazos múltiples, el SHEO y hacer que la paciente sienta un protocolo más amigable y de bajo costo⁽²⁾.

En nuestro medio, todavía usamos en la mayoría de los centros de RA ciclos convencionales⁽³⁾ con el afán de compensar disfunciones en el trabajo del laboratorio de gametos y así obtener un mayor número de ovocitos, embriones disponibles para la transferencia y embriones criopreservados, apoyados en el hecho de la relativamente baja incidencia de embarazo múltiple, SHEO⁽⁴⁾ y al

relativo bajo costo, especialmente a nivel institucional, todavía en nuestro medio para la atención de éstas complicaciones.

La dosis óptima de inicio en protocolos de HOC se calcula de acuerdo a variables específicas de la paciente como edad, niveles basales de FSH y/o respuesta previa al tratamiento entre otras. Las pacientes comúnmente difieren en su respuesta a la estimulación y por lo tanto es difícil establecer las dosis y protocolos efectivos⁽⁵⁾.

Existen mujeres que responden pobremente a la estimulación ovárica ya sea por una dosis subóptima o por una baja reserva ovárica disminuyendo sus probabilidades de embarazo⁽⁶⁾; mientras que otras presentan hiperrespuesta estando en riesgo de cancelación del ciclo o desarrollo de SHEO⁽⁷⁾.

Estudios prospectivos aleatorizados han comparado diferentes dosis de inicio de protocolos de HOC. La mayoría ha comparado dosis de 100 vs. 200 UI^(8, 9, 10) mientras que otros autores han comparado dosis de FSH 150 IU versus 225 IU o más^(11, 12, 13), reportando la mayoría de ellos que dosis ≤ 150 UI vs dosis ≥ 225 se asocian éstas últimas a un mayor número de ovocitos capturados, pero ambas dosis son igualmente efectivas con respecto a la tasa de embarazo.

El propósito de nuestro estudio fue comparar los resultados de dos protocolos flexibles de HOC con dosis de inicio diferente (150 vs. 225 UI de FSHr o hMG) más un antagonista de la hormona liberadora de Gonadotropinas en ciclos de FIV e ICSI.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron de manera retrospectiva 231 ciclos de FIV/ICSI realizados por 215 pacientes del 1 de enero de 2011 al 31 de Diciembre del 2012 previa estimulación ovárica con protocolo no fijo de FSHr o menotropinas y con antagonista de GnRH (ant-GnRH) llevados a cabo en nuestra unidad de reproducción asistida.

Los ciclos fueron divididos de acuerdo a la dosis de inicio de la HOC en aquellos que recibieron 150 UI de FSHr y/o Menotropinas (72 ciclos) (Grupo I) versus aquellos que recibieron 225 UI ó 300 UI de FSH y/o menotropinas (158 ciclos) (Grupo II).

La asignación de las pacientes a cada grupo se realizó de forma arbitraria, basados generalmente en la edad de la paciente, el Índice de Masa Corporal (IMC), el número de folículos antrales y el antecedente de un ciclo con pobre respuesta a la dosis de 150 UI.

Se incluyeron sólo pacientes menores de 35 años, con infertilidad primaria o secundaria por factor endócrino ovárico (anovulación, Hiperandrogenismo Funcional Ovárico, Síndrome de Ovario Poliquístico, Resistencia a la Insulina, Disfunción tiroidea, Hiperprolactinemia), tubo-peritoneal, endometriosis severa, factor masculino, factor mixto (más de un factor alterado) y con infertilidad de causa no identificada.

A todas las pacientes se les realizó el siguiente protocolo de estudio antes de iniciar con el tratamiento propuesto: prueba de capacitación espermática, determinación de concentraciones basales (días 3 a 5 del ciclo) de Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Estradiol (E²), Prolactina (PRL), pruebas de funcionamiento tiroideo, perfil viral en ambos (TORCH, Hepatitis B y C y VIH), histerosalpingografía, sonohisterografía, laparoscopia diagnóstica o quirúrgica (en

los casos requeridos), cultivo de exudado cérvico-vaginal, espermocultivo, determinación de Chlamydia trachomatis, Mycoplasma Hominus y Ureaplasma (en la pareja).

Los varones con alteración en los parámetros seminales, fueron evaluados y tratados en el departamento de Andrología.

En el afán de establecer la mejor dosis de inicio de acuerdo a los resultados en cada grupo de estudio, se consideraron como variables primarias de estudio: dosis total de FSHr y/o hMG, incremento de dosis durante el ciclo de HOC, número de ovocitos capturados, número de embriones disponibles el día de la transferencia y el número de embriones vitrificados .

Como variables secundarias se consideraron principalmente, la duración de la HOC y la tasa de embarazo clínico. Otras variables estudiadas fueron: edad, tipo de infertilidad (primaria o secundaria), causa de la infertilidad (factor alterado), tiempo de infertilidad en años, Índice de Masa Corporal (IMC), niveles de FSH y conteo folicular antral basal, número de días con ant-GnRH, nivel de Estradiol el día de la aplicación de hCG, número de folículos totales al final de la HOC así como folículos maduros, grosor del eco endometrial al final de la HOC, tasa de fertilización, técnica de fertilización (FIV/ICSI/PICSI) número y calidad de embriones transferidos, tasa de embarazo bioquímico y clínico, resultado obstétrico (aborto, embarazo ectópico, embarazo de término, embarazo pretérmino) y porcentaje de cancelación del ciclo por grupo de estudio.

En la población de estudio se asignaron las siguientes definiciones operativas:

- Edad: años cumplidos al momento del ingreso al protocolo.
- Tipo de infertilidad: infertilidad primaria o secundaria: pareja que al momento de ingreso al estudio no había logrado el embarazo o lo había logrado,

respectivamente.

- Tiempo de infertilidad: años durante los que la pareja hubiera estado buscando el embarazo.
- Causa de la infertilidad: factor alterado que pudiera explicar la infertilidad. Causa mixta cuando hubo más de un factor alterado en la pareja. Con respecto a la endometriosis sólo consideramos la endometriosis grado III-IV de acuerdo con la clasificación de la American Society for Reproductive Medicine.
- IMC: peso entre talla al cuadrado.
- Conteo folicular antral el día de inicio de la estimulación: número de folículos observados el día del inicio de la HOC (día 2 o 3 del ciclo menstrual).
- Número de días de dosis de FSHr o MHG: número de días durante el ciclo de HOC, días requeridos para lograr los criterios de aplicación de hCG.
- Dosis total de FSHr o MHG: cantidad total de UI que la paciente utilizó en el ciclo de HOC.
- Días de aplicación de antagonista: días que la paciente utilizó en el ciclo de HOC
- Número de folículos totales: cantidad de folículos observados al final de la estimulación ovárica.
- Número de folículos maduros: cantidad de folículos ≥ 18 mm al final de la HOC.
- Eco endometrial: grosor del endometrio medido a un centímetro del fondo de la cavidad, en sentido antero-posterior, expresado en milímetros (mm).
- Número de ovocitos capturados: cantidad de ovocitos obtenidos 36 horas posterior a la administración de ovidrel a través de punción transvaginal.
- Número de ovocitos fertilizados: cantidad de ovocitos fertilizados por un espermatozoide ya sea por FIV, ICSI o PICSI.
- Porcentaje de fertilización: porcentaje de ovocitos fertilizados.

- Número de embriones el día de la transferencia: cantidad de embriones disponibles el día de la transferencia embrionaria.
- Número de embriones transferidos: cantidad de embriones transferidos (3-5 días posterior a la captura).
- Tasa de embarazo bioquímico: el embarazo se definió como β -hCG cuantitativa positiva (≥ 50 mUI/mL) 14 días posteriores a la transferencia embrionaria.
- Tasa de embarazo clínico por ciclo: calculado como porcentaje; número de pacientes que lograron el embarazo entre el número total de ciclos analizados en el estudio. El embarazo se diagnosticó a las seis semanas de la transferencia de embriones mediante la visualización de saco gestacional y embrión con latido cardíaco.
- Tasa de embarazo clínico por paciente: calculado como porcentaje, número de pacientes que lograron el embarazo entre el número total de pacientes analizadas en el estudio.
- Tasa de cancelación: porcentaje de pacientes en quienes se canceló el ciclo por grupo de estudio.
- Resultados obstétricos: Se definieron como resultados obstétricos los siguientes: aborto, embarazo ectópico, embarazo de término, embarazo pretérmino,
- Tasa de embarazo múltiple: porcentaje de pacientes en quienes el embarazo se dió con más de un embrión con latido cardíaco por grupo de estudio.

Protocolo de estimulación ovárica

Todas las pacientes fueron tratadas con al menos 1 ciclo previo de anovulatorios orales combinados antes del inicio del ciclo de estimulación ovárica a base de 0.15 mg de levonorgestrel y 0.03 mg de etinilestradiol (Microgynon[®], lab.Scherin, Berlin, Alemania).

El día 2 ó 3 del ciclo, se evaluaron concentraciones séricas de FSH, LH, y E² y a partir del día ocho de HOC se realizaron mediciones de LH, E² y P⁴ en cada seguimiento folicular; se efectuó un ultrasonido endovaginal basal con un aparato de ultrasonido marca General Electric, Logic 5 Expert, (General Electric, Estados Unidos) con transductor multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz, y, cuando no se encontró afectación ovárica, uterina o de las salpinges (miomas submucosos o que distorsionaran el contorno endometrial, quistes ováricos mayores de 12 mm, endometriomas o hidrosalpinx de cualquier diámetro que contraindicaran el inicio de la estimulación ovárica), se inició la estimulación ovárica con FSHr o hMG, (Gonal F[®], lab. Merck Serono, Italia, Merapur[®] lab. Ferring, Alemania) a dosis iniciales de 150, 225 ó 300 IU/día vía subcutánea (SC). Se efectuó seguimiento folicular el día ocho del ciclo y se realizaron evaluaciones cada 24 ó 48 horas y dependiendo del tamaño folicular, se aumentó o disminuyó la dosis de FSHr o hMG en 75 o 150 UI/día. Cuando se encontraron uno o más folículos de 14 mm. Se inició el ant-GnRH (Cetrotide[®] lab. Merck Serono, Alemania) a dosis de 250 mcg/día SC.

Cuando se encontraron de ser posible, tres o más folículos \geq a 18 mm de diámetro se indicó la aplicación de 250 mcg de hCG recombinante (Ovidrel[®], lab. Serono, México). La recuperación de los ovocitos se realizó por vía transvaginal, guiada por ultrasonido 34 a 36 horas después de la aplicación de la hCG.

Técnica de fertilización y Clasificación ovocitaria/embrionaria

Se realizaron tres técnicas de fertilización de ovocitos dependiendo de los factores alterados en la pareja así como el antecedente de ciclos de reproducción asistida previos: Fertilización in-vitro (FIV), Inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) e inyección fisiológica intracitoplasmática de espermatozoide (PICSI). Los ovocitos se incubaron en fluido tubario humano suplementado con suero sintético

sustituto al 10% (Irvine Scientific, Santa Ana, CA), en cajas de cuatro pozos (Falcon, Becton Dickinson, NJ), a 37°C y en 5% de bióxido de carbono. Se inseminaron con aproximadamente 50,000 espermatozoides móviles por ovocito (FIVTE) y 16 a 20 horas después se corroboró la fertilización mediante la identificación de dos pronúcleos. Una vez corroborada la fertilización se realizó cultivo de los preembriones en cajas de Petri (Falcon, Becton Dickinson, NJ), en gotas de 40 microlitros del mismo medio con aceite mineral. Se valoró la segmentación cada 24 horas hasta la transferencia de los mismos⁽¹⁴⁾. Para la realización de ICSI se realizó limpieza de los ovocitos e inyección de los mismos después de 4 a 6 horas de incubación y se inyectaron con la técnica habitual.

La técnica de PICSI se realizó de la siguiente manera: después de realizar la capacitación espermática, se colocan en una caja para PICSI (Midatlantic diagnostics, USA) tres gotas de un material sintético similar al ácido hialurónico. La caja (placa) se prepara en el momento de ser empleada para que el medio similar al ácido hialurónico no pierda su actividad. La técnica consiste en colocar 10 uL de GMOPS PLUS (VitroLife, USA) o medio de capacitación espermática en cada gota del ácido, al lado de éstas se colocan 10uL de PVP (VitroLife, USA) preparando la placa de manera similar a la preparación de la caja para la realización de un ICSI; así mismo, se preparan las gotas de medio GMOPS PLUS (10uL) en donde son colocados los ovocitos a inyectar y se cubre todo con 10mL de aceite mineral de parafina (Ovoil, VitroLife, USA).

En las gotas de ácido hialurónico se colocan aproximadamente de 1-5 uL de muestra espermática capacitada, se selecciona el espermatozoide que se adhiera a la placa (ácido hialurónico) siempre y cuando presente movimiento el flagelo, se

aspira con la pipeta de microinyección, se lleva al PVP para su inmovilización y se realiza el ICSI de forma habitual⁽¹⁵⁾.

Previo a la transferencia embrionaria, se realiza la evaluación de los embriones y se clasifican de acuerdo a su morfología como ya previamente ha sido descrito⁽¹⁶⁾. De acuerdo a la calidad se clasificaron en embriones top (embriones calidad 1 y 2) y non-top (embriones 3,4 y 5).

La preparación del semen para la inseminación de los ovocitos se efectuó mediante la técnica de dos gradientes de concentración Isolate upper-lower (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) (gradientes 40 y 90%, respectivamente). La muestra seminal se colocó volumen a volumen con el fluido tubario humano y se suplementó con suero sintético sustituto al 8.5% sobre los gradientes de Isolate. Se centrifugó a 1,600 revoluciones por minuto durante 10 minutos y se retiró el sobrenadante. Después, se realizó el lavado mediante centrifugado a 1,800 rpm durante 5 minutos, se eliminó el sobrenadante y la muestra se ajustó a 1 ml para obtener los espermatozoides del sobrenadante mediante la técnica de Swim-up.

La transferencia embrionaria se realizó 72 horas después de la recuperación ovocitaria y se utilizó el catéter de Cook con punta ecogénica (Cook medical, Indiana, USA).

El soporte de fase lútea se indicó a partir del día de la recuperación de los ovocitos, mediante la administración de progesterona natural micronizada vía vaginal (Geslutin[®], Florida, E.U.A) a dosis de 200 mg cada 12 horas.

El diagnóstico de embarazo se realizó mediante la determinación sérica cuantitativa de la fracción beta de la hormona Gonadotrofina Coriónica humana (β -hCG) 15 días después de la transferencia embrionaria. El embarazo clínico se diagnosticó a las

seis semanas de la transferencia de embriones mediante la visualización de saco gestacional y embrión con latido cardíaco.

Análisis de las hormonas

Las concentraciones séricas de FSH, LH, E², P⁴ y β-hCG se determinaron mediante el ensayo de inmunoquimioluminiscencia (IMMULITE 2000, Siemens), con coeficientes de variación inter ensayo de 4.1 a 7.9%, de 7.1 a 23.9%, de 7.1 a 16%, de 9.5 a 21.7%, 4.8 a 7.4% e intra ensayo de 2.9 a 3.1%, de 3.5 a 13.1%, de 4.9 a 9.9%, de 7 a 17.4%, de 2.5 a 6.6% para la FSH, LH, E², P⁴ y β-hCG, respectivamente.

Análisis estadístico

Las características sociodemográficas de la población fueron analizadas con estadística descriptiva. Se evaluó la distribución de las variables cuantitativas con prueba de Kolmogorov-Smirnov. La diferencia de las proporciones entre variables fue evaluada con prueba ji cuadrada. La diferencia de las medias entre los grupos se evaluó con prueba T de Student para muestras independientes o con U de Mann-Whitney según su distribución. Se consideraron significativos los resultados con una p menor a 0.05. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.

RESULTADOS

El número total de ciclos incluidos en el estudio fueron 245, de los cuales analizamos 231, ya que 14 de ellos fueron cancelados por falta en la respuesta al tratamiento.

Las características demográficas de los ciclos incluidos se muestran en la tabla I. El promedio de la edad de las pacientes fue de 31.2 años, encontrándose diferencia significativa entre los grupos de estudio encontrando mayor porcentaje de pacientes menores de 30 años en el grupo I y mayor porcentaje de pacientes mayores de 30 años en el grupo II ($p=0.00$). La mayoría de las pacientes (58.4%) presentaron sobrepeso u obesidad. Se encontró un mayor porcentaje de pacientes con sobrepeso en el grupo II vs. Grupo I (55.3 vs. 44.4%) y el porcentaje de pacientes con obesidad fue de 0 vs 9.4% para el grupo I y II respectivamente ($p=0.00$). Del total de las pacientes, 31% ($n=72$) iniciaron con una dosis de 150 UI de FSH (Grupo I) y el 69% ($n= 159$) con 225 UI o más de FSH (Grupo II). La causa más frecuente de infertilidad fue el factor mixto en ambos grupos (29.2 % para el grupo I y 57.9% para el grupo II), seguido del factor tubo-peritoneal (25% para el grupo I y 25. 2% para el grupo II). La media de la FSH basal fue de 6.15 ± 2.39 UI para el grupo I y de 7.14 ± 3.49 para el grupo II ($p=0.01$). Se observa una tendencia a un mayor porcentaje de pacientes con FSH basal mayor de 10 en el Grupo II vs. I (6.9 vs 15.1%, respectivamente). El conteo folicular antral fue significativamente mayor en el Grupo I vs. II (10.9 vs. 9).

Resultados de las variables primarias de estudio

Con respecto a la dosis total de FSH y/o hMG, el grupo II recibió una dosis superior al grupo I (2096.0 vs. 1447.9, $p=0.000$). El porcentaje de pacientes a quienes se les incrementó la dosis durante la HOC fue significativamente superior en el Grupo I en

comparación con el grupo II (26.4% vs. 9.1%, $p=0.001$) (Figura 1). La media del número de ovocitos capturados fue similar en el Grupo I vs. Grupo II (10.5 vs. 10.2, $p=0.76$). En cuanto al número de embriones disponibles el día de la transferencia, éste fue de 6.73 para el grupo I y 6.08 para el grupo II, $p=0.97$. Por último, el número de embriones vitrificados fue de 1.5 y de 1.3 para el grupo I y II respectivamente, $p=0.820$ (Cuadro 2).

Resultados de las variables secundarias de estudio

Respecto a los días de estimulación ovárica la duración media fue de 8.9 para el grupo I y de 8.4 para el grupo II con una $p=0.028$. El grupo I presentó una tasa de embarazo bioquímico del 41.7% mientras que en el grupo II fue de 42.1% con una $p= 0.53$. La tasa de embarazo clínico general fue de 39.3% ($n=91$), siendo de 41.6 y 37.7 % para el Grupo I y II respectivamente.

El cuadro 3 muestra las características del tratamiento por grupo. Podemos observar que no hubo diferencia significativa en el número de folículos totales ni en el de folículos maduros el día de la aplicación de hCG entre ambos grupos (19.0 vs. 16.5 y 6.6 vs. 6.4 para folículos totales y maduros respectivamente). Tampoco se encontró ninguna diferencia significativa en el nivel sérico de estradiol el día de la aplicación de hCG.

En relación a la tasa de fertilización, no se encontraron diferencias entre los grupos (70.6 vs. 70.6 para el Grupo I y II respectivamente), así como tampoco en cuanto el método de fertilización empleado (FIVTE, ICSI y PICSI). El número de embriones transferidos en el Grupo I y Grupo II fue de 2.3 y 2.4 respectivamente ($p=0.85$) (Cuadro 4).

En cuanto a los resultados obstétricos, la tasa de embarazo a término fue de 36.7 y 34.4% en el Grupo I y II respectivamente; y se presentó una frecuencia de

embarazo gemelar de 22.6% en la población de estudio, sin encontrar diferencia estadística significativa entre los grupos de tratamiento (Cuadro 5).

Por último, el 8.3 y el 5.0% de los ciclos en el grupo I y II, fueron cancelados por falta de respuesta al tratamiento.

Consideramos de importancia el análisis de ciertas variables de acuerdo a grupos de estudio y edad. Para tal fin estratificamos la edad por grupo de estudio en pacientes menores de 30 años y pacientes de 30 a 35 años (Cuadro 6).

El IMC persistió significativamente elevado en el grupo de pacientes de 30-35 años en ambos grupos de estudio. Se encontró un porcentaje significativamente mayor de pacientes con FSH basal mayor de 10 en el grupo II en mujeres menores de 30 años, observándose la misma tendencia en mujeres de 30-35 años del grupo II. Al estratificar los grupos de estudio por edad no se observó diferencias significativas en la duración de la hiperestimulación ovárica. Se observó un aumento significativo en el porcentaje de pacientes a quienes se les incrementó la dosis de gonadotrofinas en pacientes de 30-35 del grupo I persistiendo la misma tendencia en pacientes menores de 30 años en el mismo grupo de estudio. No se observó diferencia significativa en el número de ovocitos recuperados, número de embriones disponibles a ser transferidos ni en el número de embriones criopreservados entre los grupos de estudio y de edad. En cuanto a la tasa de embarazo por grupo de estudio y edad no se observó diferencia significativa de la misma. Sin embargo se puede observar una tendencia a una mayor tasa de embarazo en pacientes menores de 30 en el Grupo II vs. Grupo I, misma tendencia que no persiste en las pacientes de 30-35 años.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio retrospectivo fue comparar los resultados de 231 ciclos de HOC sometidos a dos protocolos flexibles de estimulación ovárica con dosis de inicio diferente, 150 vs. ≥ 225 UI de FSH y/o hMG más un antagonista de GnRH (Cetrorelix, Cetrotide, Serono), Grupo I y Grupo II respectivamente.

Se encontró diferencia significativa en la edad de las pacientes de los grupos de estudio, detectándose un mayor porcentaje de pacientes mayores de 30 años en el grupo II (83 vs. 56.9% para grupo II y I respectivamente). Igualmente sucedió con el IMC siendo este significativamente mayor en las pacientes del Grupo II; ubicándose todas las pacientes con obesidad (15 pacientes) dentro de éste Grupo. Como está sustentado en la literatura, la edad y el IMC son dos de los factores determinantes de la dosis de inicio de cualquier protocolo de estimulación ovárica⁽¹⁷⁾.

En nuestro estudio se presentó una clara tendencia a ubicar en el Grupo II a las pacientes mayores de 30 años y con IMC mayor de 25. Así mismo, otra razón de asignación de las pacientes a una dosis de inicio de 225 UI fue el antecedente de una respuesta no adecuada a la HOC con dosis de inicio de 150 UI en un ciclo previo. The Latin-American Puregon IVF Study Group⁽¹⁷⁾ y Yong P. y cols.⁽¹³⁾ reportaron en sus estudios un promedio de IMC en sus pacientes de 23 y 22.9 Kg/m² respectivamente, siendo diferente al sobrepeso reportado en promedio en nuestra población (IMC 25.2 Kg/m²).

En ambos grupos la principal causa de infertilidad fue el factor mixto, seguido del factor tubo-peritoneal, características que contrastan con lo reportado por otros autores^(13, 18, 19) en cuyos estudios la principal causa de infertilidad fue el factor masculino. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de FSH basal entre ambos grupos (6.1 vs. 7.1, $p=0.013$), esto no explicaría la

diferencia de respuesta a la HOC en los grupos de estudio, ya que de cualquier manera el promedio de FSH fue menor de 10; sin embargo se observó una tendencia a un mayor porcentaje de pacientes con FSH basal mayor de 10 en el Grupo II. Ehy N y cols⁽⁸⁾ comparando en su estudio dosis de inicio de 100 y 200 UI tampoco observaron diferencia en la FSH basal entre sus grupos. Respecto al conteo folicular antral fue mayor en las pacientes del grupo I. Jayaprakasan y col⁽²⁰⁾, en su estudio prospectivo comparando 225 vs. 300 UI de FSHr, no reportaron ninguna diferencia significativa en la concentración de FSH basal (7.3 vs. 6.8) ni en el conteo folicular antral (14.2 vs. 15.4).

A pesar de que por las características de nuestro estudio no se puede hablar de la eficacia o eficiencia de ninguna de las dos dosis de inicio, la mayoría de estudios publicados al respecto al ser prospectivos tienden a señalar la dosis de inicio más eficiente en términos de la cantidad de ovocitos recuperados y su relación con la cantidad de embriones disponibles el día de la transferencia, la cantidad de embriones disponibles para ser vitrificados y la tasa de embarazo^(12,13, 18, 19, 21).

El objetivo principal al establecer la dosis de inicio en una HOC, es optimizar la respuesta folicular en términos del número de ovocitos obtenidos, número de embriones criopreservados y tasa de embarazo y a su vez minimizar los riesgos de SHEO sin el riesgo de cancelación del ciclo. Cabe la pena aquí mencionar que aunque muchos artículos publicados no encuentren importante la cantidad de embriones disponibles a vitrificar, ya que los costos de los ciclos en fresco son apoyados por la seguridad social, en nuestro medio la situación es muy diferente, ya que las pacientes deben financiar el total de los gastos de cada ciclo que realicen y de allí la importancia que nosotros observamos en que de cada ciclo a partir de la dosis de inicio se busque la obtención de un mayor número de ovocitos, de

embriones totales y de embriones disponibles para criopreservar disminuyendo de ésta manera los costos en un segundo ciclo mientras que se mantiene la posibilidad de embarazo.

De lo anterior parte la importancia en nuestro medio de establecer una dosis óptima de inicio aunque los protocolos de estimulación moderada (Mild stimulation) parezcan en principio efectivos⁽³⁾.

Por lo anterior, en el presente estudio determinamos variables primarias para el análisis de los resultados.

La dosis total de FSH usada fue significativamente superior en el grupo II (649 UI de FSH más, $p=0.013$). Dos estudios prospectivos que comparan las mismas dosis de inicio que nuestra investigación, reportaron igualmente diferencias significativas en las dosis total de FSH, siendo usadas 10 y 7.5 ámpulas más en el grupo de 225 UI, como lo reportan Yong y cols⁽¹³⁾ y Wikland y cols⁽¹⁸⁾.

Debido a que en el presente estudio se usaron protocolos flexibles de HOC, el grupo II presentó un incremento de la dosis durante la estimulación significativamente menor que el grupo I (9.1 vs. 26.4%) de acuerdo con lo reportado por otros autores⁽¹⁸⁾. Los estudios reportados en la literatura al usar en su gran mayoría protocolos fijos de estimulación con respecto a la dosis de inicio no reportan esta variable en sus resultados^(13, 17, 18).

Es generalmente aceptado que un mayor número de ovocitos predice una probabilidad mayor de embarazo, ya que refleja una buena respuesta ovárica a la estimulación⁽²⁾. Esto permite una mejor selección de embriones de buena calidad el día de la transferencia y a su vez más embriones disponibles para la vitrificación.

En nuestro grupo de estudio encontramos una media de ovocitos capturados en el grupo I vs. II de 10.5 vs. 10.2; de acuerdo con lo reportado por The Latin-American

Puregon IVF Study Group⁽¹⁷⁾ quienes compararon 150 vs. 250 UI de FSH, no encontrando diferencia significativa en el número de ovocitos capturados entre los grupos (8.9 vs. 10.2, $p>0.05$). Otros estudios que compararon 150 vs. 225 UI de FSH, demostraron que la captura de ovocitos fue significativamente mayor con la dosis de 225 UI^(13, 18). Así mismo lo demuestra el meta-análisis de 10 estudios prospectivos comparando diferentes dosis de inicio⁽¹²⁾.

El número disponible de embriones el día de la transferencia y embriones vitrificados no fue significativamente diferente en nuestros grupos (6.7 vs. 6.0 y 1.5 vs. 1.3 respectivamente). Sterrenburg y col⁽¹²⁾ reportaron en su meta-análisis 1952 ciclos, comparando 100 vs. 200 UI y 150 vs. 200 UI, un número significativamente menor de embriones disponibles para la criopreservación con 100 vs. 200 UI pero similar entre 150 y 200 UI. Sin embargo, Ehy N. y cols⁽⁸⁾ comparando 100 vs. 200 UI encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el número de embriones transferibles y vitrificados entre los grupos.

Por último, la tasa de embarazo clínico no presentó diferencias significativas entre los grupos. Estos resultados concuerdan con lo reportado en la mayoría de los estudios publicados por otros autores^(8, 9, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 21).

CONCLUSIÓN

En el presente estudio se observó dentro de nuestras variables primarias de estudio, que no hay diferencias significativas entre dos dosis de inicio de estimulación ovárica (150 vs. ≥ 225 UI) para el número de ovocitos capturados, embriones disponibles el día de la transferencia y embriones para criopreservar. Sólo observamos diferencias significativas en la dosis total de FSH utilizada y en el incremento de la dosis.

Consideramos importante resaltar que debido a la naturaleza de la investigación que lleva implícita situaciones de sesgo, se deberán realizar estudios prospectivos en nuestra población. Sin embargo el valor de nuestro trabajo consiste en que, basados en la motivación de encontrar una dosis ideal de inicio en los protocolos de HOC, resaltan variables que claramente tienen que ver con la eficiencia de una dosis de inicio.

No podemos inferir que lo reportado en la literatura es totalmente aplicable a nuestra población ya que existen diferencias en factores relacionados con el éxito de un protocolo de HOC atribuibles al propio centro de reproducción como son entre otros, la eficacia de sus protocolos de fertilización y vitrificación y la tasa de éxito en las transferencias de embriones frescos vs. congelados, así como en las dinámicas económicas y características de la población tratada.

La realización de un estudio prospectivo nos daría la oportunidad de medir la verdadera eficacia y eficiencia de las diferentes dosis de inicio de HOC con FSHr o Menotropinas y así poder establecer un costo-beneficio para las pacientes.

BIBLOGRAFÍA

1. Macklon N, Stouffer R, et al. The Science behind 25 Years of Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization, *Endocrine Reviews* 2006;27:170–207.
2. Zarek S, Muasher S, et al. Mild/minimal stimulation for in vitro fertilization: an old idea that needs to be revisited, *Fertility and Sterility* 2011;95: 2449-2455.
3. Nargund G, Fauser B, et al. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF, *Human Reproduction* 2007;22:2801–2804.
4. Barros J, Fiszman R, et al. Resultados preliminares del estudio de eficacia de dos esquemas de hiperestimulación ovárica controlada con hormona folículo estimulante recombinante en ciclos de inseminación intrauterina, *Ginecol Obstet Mex* 2012;80:61-72
5. Howles C, Saunders H, et al. Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimulation in patients treated with recombinant human follicle stimulating hormone (follitropin alfa) during assisted reproduction technology (ART) procedures. An analysis of 1378 patients, *Current medical research And opinion* 2006;22: 907–918
6. Loutradis D, Drakakis P, et al. Different ovarian stimulation protocols for women with diminished ovarian reserve, *J Assist Reprod Genet* 2007;24:597–611.
7. Van Tilborg T, Eijkemans M, et al. The OPTIMIST study: optimisation of cost effectiveness through individualised FSH stimulation dosages for IVF treatment. A randomised controlled trial, *BMC Women's Health* 2012;12:3-7
8. Ehy N, Yeunget W, et al. Comparison of two dosages of recombinant human follicle-stimulating hormone in Chinese women undergoing controlled ovarian

stimulation: Prospective randomised double-blind study, HKMJ 2000;6:368-374

9. Asian Puregon Study Group, et al. A Group-Comparative, Randomized, Double-Blind Comparison of the Efficacy and Efficiency of Two Fixed Daily Dose Regimens (100- and 200-IU) of Recombinant Follicle Stimulating Hormone (rFSH, Puregon®) in Asian Women Undergoing Ovarian Stimulation for IVF/ICSI, Journal of Assisted Reproduction and Genetics 2002;19:470-476.
10. Out H, Rutherford A, et al. A randomized, double-blind clinical trial using fixed daily doses of 100 or 200 IU of recombinant FSH in ICSI cycles, Human Reproduction 2001;16:1104-1109
11. Hoomans E, Nyboe A, et al. A prospective, randomized clinical trial comparing 150 IU recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and 225 IU highly purified urinary follicle stimulating hormone (Metrodin-HP) in a fixed-dose regimen in women undergoing ovarian stimulation 1999;14: 2442-2447.
12. Sterrenburg M, Veltman-Verhulst S, et al. Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle- stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis, Human Reproduction 2011;17:184-196
13. Yong P, Brett S, et al. A prospective randomized clinical trial comparing 150 IU and 225 IU of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal-F*) in a fixed-dose regimen for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization treatment, Fertility and sterility 2003;79:308-315

14. Barros J, Alvarado L, et al. Resultados perinatales de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIVTE): un estudio de casos y controles, *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:626-39
15. Parmegiani L, Cognigni G, et al. "Physiologic ICSI": hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, resulting in improvement of embryo quality, *Fertil Steril* 2010;93:598-604.
16. Veeck L. *An Atlas of Human Gametes and Conceptuses, An Illustrated Reference for Assisted Reproductive Technology*. Parthenon Publishing Groups 1999.
17. The Latin-American Puregon IVF Study Group, A double-blind clinical trial comparing a fixed daily dose of 150 and 250 IU of recombinant follicle-stimulating hormone in women undergoing in vitro fertilization, *Fertil Steril* 2001;76:950-956.
18. Wikland M, Bergh C, et al. A prospective, randomized comparison of two starting doses of recombinant FSH in combination with cetrorelix in women undergoing ovarian stimulation for IVF/ICSI, *Human Reproduction* 2001;16:1676-1681.
19. Out H, Rutherford A, et al. A randomized, double-blind, multicentre clinical trial comparing starting doses of 150 and 200 IU of recombinant FSH in women treated with the GnRH antagonist ganirelix for assisted reproduction, *Human Reproduction* 2004;19:90-95.
20. Jayaprakasan K, Hopkisson J, et al. A randomised controlled trial of 300 versus 225 IU recombinant FSH for ovarian stimulation in predicted normal

responders by antral follicle count, *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2010;853-852.

21. Rombauts, L. Is there a recommended maximum starting dose of FSH in IVF?, *J Assist Reprod Genet*,2007;24:343–349.

CUADROS

Cuadro 1.- Características demográficas y de infertilidad por grupo de estudio

	Total (n= 231)	150 (n=72)	≥225 (n=159)	p
Edad (años)^a	31.23±3.01	30.01±3.43	31.92±2.60	0.000 ^c
< 30	58 (25.1%)	31 (43.1%)	27 (17.0%)	0.000 ^e
30-35	173 (74.9%)	41 (56.9%)	132 (83%)	
IMC (kg/m²)^a	25.22±3.29	24.24±2.86	25.63±3.40	0.003 ^c
Peso normal ^b	96 (41.6%)	40 (55.6%)	56 (35.2%)	0.000 ^e
Sobrepeso ^b	120 (51.9%)	32 (44.4%)	88 (55.3%)	
Obesidad ^b	15 (6.5%)	0 (0%)	15 (9.4%)	
Infertilidad (años)^a		6.15±2.39	1.81±0.39	0.000 ^d
Primaria ^b	152 (65.8%)	48 (66.7%)	104 (65.4%)	0.488 ^e
Secundaria ^b	79 (34.2%)	24 (33.3%)	55 (34.6%)	
Causas de infertilidad^b				
Factor Endocrino	27 (11.7%)	14 (19.4%)	13 (8.2%)	0.000 ^e
Ovárico				
Factor Tuboperitoneal	58 (25.1%)	18 (25%)	40 (25.2%)	
Factor Masculino	3 (1.3%)	2 (2.8%)	1 (.6%)	
Endometriosis III y IV	6 (2.6%)	2 (2.8%)	4 (2.5%)	
Mixto	113 (48.9%)	21 (29.2%)	92 (57.9%)	
No determinada	24 (10.4%)	15 (20.8%)	9 (5.7%)	
FSH basal (UI)^a	6.83±3.21	6.15±2.39	7.14±3.49	0.013 ^d
≤10 ^b	202 (87.4%)	67 (93.1%)	135 (84.9%)	0.060
>10 ^b	29 (12.65%)	5 (6.9%)	24 (15.1%)	
CFA^a	9.60±4.89	10.92±5.26	9.00±4.67	0.008 ^d
< 6 ^b	42 (18.2%)	10 (13.9%)	32 (20.1%)	0.170
≥ 6 ^b	89 (81.8%)	62 (86.1%)	127 (79.9%)	

a= media, desviación estándar. b= frecuencia, porcentaje. c= Prueba de t-student para muestras independientes. d= Prueba de U Mann-Whitney. e= Prueba de Ji²

Cuadro 2.- Variables primarias por grupo de estudio

	Total (n=231)	150 (n=72)	≥225 (n=159)	p
Dosis total^a	1894.05±621.83	1447.92±483.87	2096.07±70.87	0.000 ^d
≤ 1500 ^b	65 (28.1%)	50 (69.4%)	15 (9.4%)	0.000 ^e
> 1500 ^b	166 (71.9%)	22 (30.6%)	144 (90.6%)	
Incremento de dosis^b				
Si	34 (14.7%)	19 (26.4%)	15 (9.1%)	0.001 ^e
No	197 (85.3%)	53 (73.6%)	144 (90.6%)	
Ovocitos Capturados (No.)^a	10.37±6.51	10.56±6.71	10.28±6.46	0.769 ^c
≤ 3	28 (12.6%)	4 (9.8%)	18 (13.6%)	0.208 ^e
> 3	202 (87.4%)	37 (90.2%)	114 (86.4%)	
Embriones disponibles (No.)^a	6.28±4.23	6.73±4.65	6.08±4.03	0.971 ^d
Embriones vitrificados (No.)^a	1.39±2.23	1.50±2.37	1.34±2.17	0.820 ^d

a= media, desviación estándar. b= frecuencia, porcentaje. c= Prueba de t-student para muestras independientes. d= Prueba de U Mann-Whitney. e= Prueba de Ji cuadrada

Cuadro 3: Características de la HOC por grupo de estudio

	Total (n=231)	150 (n=72)	≥225 (n=159)	p
Días de estimulación ovárica^a	8.63±1.63	8.94±1.59	8.47±1.64	0.028 ^c
Uso cetrotide (días)^a	4.42±1.13	4.21±1.21	4.25±1.10	0.165 ^d
≤ 4 días ^b	138 (59.7%)	49 (68.1%)	89 (56%)	0.055 ^e
> 4 días ^b	93 (40.3%)	23 (31.9%)	70 (44%)	
Estradiol el día del disparo^a	1804.77±1413.7	2154.47±1936.8	1646.42±1068	0.993 ^d
< 2000	6			
≥ 2000	170 (73.6%)	51 (70.8%)	119 (74.8%)	0.311 ^e
Folículos Totales el día de la captura (No.)^a	17.33±10.22	19.06±10.59	16.55±9.92	0.151 ^c
≤ 7	32 (13.9%)	6 (8.3%)	26 (16.4%)	0.073 ^e
> 7	199 (86.1%)	66 (91.7%)	133 (83.6%)	
Folículos maduros el día de la captura (No.)^a	17.33±10.22	6.64±4.63	6.42±40.04	0.323 ^d
≤ 3 ^b	54 (23.4%)	14 (19.4%)	40 (25.2%)	0.218 ^e
> 3 ^b	177 (76.6%)	58 (80.6%)	119 (74.8%)	
Eco endometrial^a	10.56±2.39	10.32±1.98	10.66±2.55	0.428 ^d
≤ 8 ^b	37 (16.0%)	12 (16.7%)	25 (15.7%)	0.498 ^e
> 8 ^b	194 (84.0%)	60 (83.3%)	134 (84.3%)	

a= media, desviación estándar. b= frecuencia, porcentaje. c= Prueba de t-student para muestras independientes. d= Prueba de U Mann-Whitney. e= Prueba de Ji cuadrada

Cuadro 4.- Resultados de la HOC por grupo de estudio

	Total (n=231)	150 (n=72)	≥225 (n=159)	p
Ovocitos fertilizados (No.)^a	7.32±4.85	7.37±4.71	7.29±4.93	0.795 ^d
Tasa de fertilización (%)^a	70.67±26.78	70.67±27.16	70.67±26.70	0.922 ^d
≤ 50	48 (21.1%)	12 (29.3%)	23 (18.9%)	0.435 ^e
> 50	178 (78.9%)	29 (70.7%)	107 (81.1%)	
Método de fertilización^b				
FIVTE	146 (64.0%)	47 (67.1%)	99 (63.1%)	0.822 ^e
ICSI	72 (31.5%)	20 (28.6%)	52 (33.1%)	
PICSI	9 (4.5%)	3 (4.3%)	6 (3.8%)	
Embriones transferidos (No.)^a	2.39±0.93	2.33±0.93	2.41±0.93	0.850 ^d
Calidad de embriones^b				
I y II	185 (85.6%)	54 (80.6%)	131 (87.9%)	0.360 ^e
III y IV	31 (14.4%)	13 (19.4%)	18 (12.1%)	
Tasa de embarazo bioquímico^b				
Si	97 (42%)	30 (41.7%)	67 (42.1%)	0.532 ^e
No	134 (58%)	42 (58.3%)	92 (57.9%)	

a= media, desviación estándar. b= frecuencia, porcentaje. c= Prueba de t-student para muestras independientes. d= Prueba de U Mann-Whitney. e= Prueba de Ji cuadrada

Cuadro 5.- Resultados obstétricos por grupo de estudio

	Total (n=231)	150 (n=72)	≥225 (n=159)	p
Resultado obstétrico^b				
Aborto	27 (27.8%)	5 (16.6%)	22 (32.8%)	0.305 ^e
Ectópico	1 (1%)	1 (3.4%)	0 (0%)	
Embarazo a término	35 (36%)	13 (43.3%)	22 (32.8%)	
Embarazo pretérmino	34 (35.2%)	11 (36.7%)	23 (34.4%)	
Número de gestaciones^b				
Único	73 (75.4%)	23 (76.6%)	50 (74.6%)	0.822 ^e
Gemelar	22(22.6%)	7 (23.4%)	15 (22.4%)	
Triple	2 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	

a= media, desviación estándar. b= frecuencia, porcentaje. c= Prueba de t-student para muestras independientes. d= Prueba de U Mann-Whitney. e= Prueba de Ji cuadrada

Cuadro 6.- Variables de la población y de la HOC estratificadas por grupo y edad

	Menor de 30 años		p	30 a 35 años		p
	150	≥225		150	≥225	
IMC (kg/m²)^a	23.87±3.16	25.63±3.45	0.048 ^c	24.53±2.62	25.66±3.40	0.032 ^c
Peso normal ^b	18 (58.1%)	12 (44.4%)	0.077 ^e	22 (53.7%)	44 (33.3%)	0.020 ^e
Sobrepeso ^b	13 (41.9%)	12 (44.4%)		19 (46.3%)	76 (57.6%)	
Obesidad ^b	0 (0%)	3 (11.1%)		0 (0%)	12 (9.1%)	
FSH basal (UI)^a	5.80±2.18	6.97±3.57	0.133 ^c	6.41±2.54	7.17±3.47	0.199 ^c
≤10 ^b	30 (96.8%)	21 (77.8%)	0.042 ^e	37 (90.2%)	114 (86.4%)	0.360 ^e
>10 ^b	1 (3.2%)	6 (22.2%)		4 (9.8%)	18 (13.6%)	
Días de estimulación ovárica^b	8.80±1.53	7.92±2.61	0.811 ^d	9.04±1.64	8.59±1.35	0.078 ^c
Dosis total^a	1371.77±442.09	2000.21±530.7	0.048 ^c	1505.49±510.97	2115.52±578.68	0.000 ^d
≤ 1500 ^b	24 (77.4%)	3 (11.1%)	0.000 ^e	26 (63.4%)	12 (9.1%)	0.000 ^e
> 1500 ^b	7 (22.6%)	24 (88.9%)		15 (36.6%)	120 (90.9%)	
Incremento de dosis^b						
Si	6 (19.4%)	1 (3.7%)	0.108 ^e	13 (31.7%)	14 (10.6%)	0.002 ^e
No	25 (80.6%)	26 (96.3%)		28 (68.3%)	118 (89.4%)	
Ovocitos Totales (no)^a	11.62±7.49	10.67±8.00	0.685 ^c	9.85±6.27	10.20±6.11	0.223 ^c
≤ 3	1 (3.2%)	5 (22.2%)	0.063 ^e	4 (9.8%)	18 (13.6%)	0.363 ^e
> 3	30 (96.8%)	21 (66.7%)		37 (90.2%)	114 (86.4%)	
Embriones disponibles (no)^a	6.93±5.00	6.41±4.99	0.922 ^d	6.59±4.43	6.02±3.82	0.890 ^d
Embriones congelados^a	1.63±2.52	1.85±2.61	0.875 ^d	1.40±2.2	1.24±2.06	0.961 ^d
Tasa de embarazo^c						
Si	11 (35.5%)	16 (59.3%)	0.444 ^e	19 (46.3%)	56 (42.4%)	0.395 ^e
No	20 (64.5%)	11 (40.7%)		22 (57.6%)	76 (57.6%)	

a= media, desviación estándar. b= frecuencia, porcentaje. c= Prueba de t-student para muestras independientes. d= Prueba de U Mann-Whitney. e= Prueba de Ji cuadrada

FIGURA

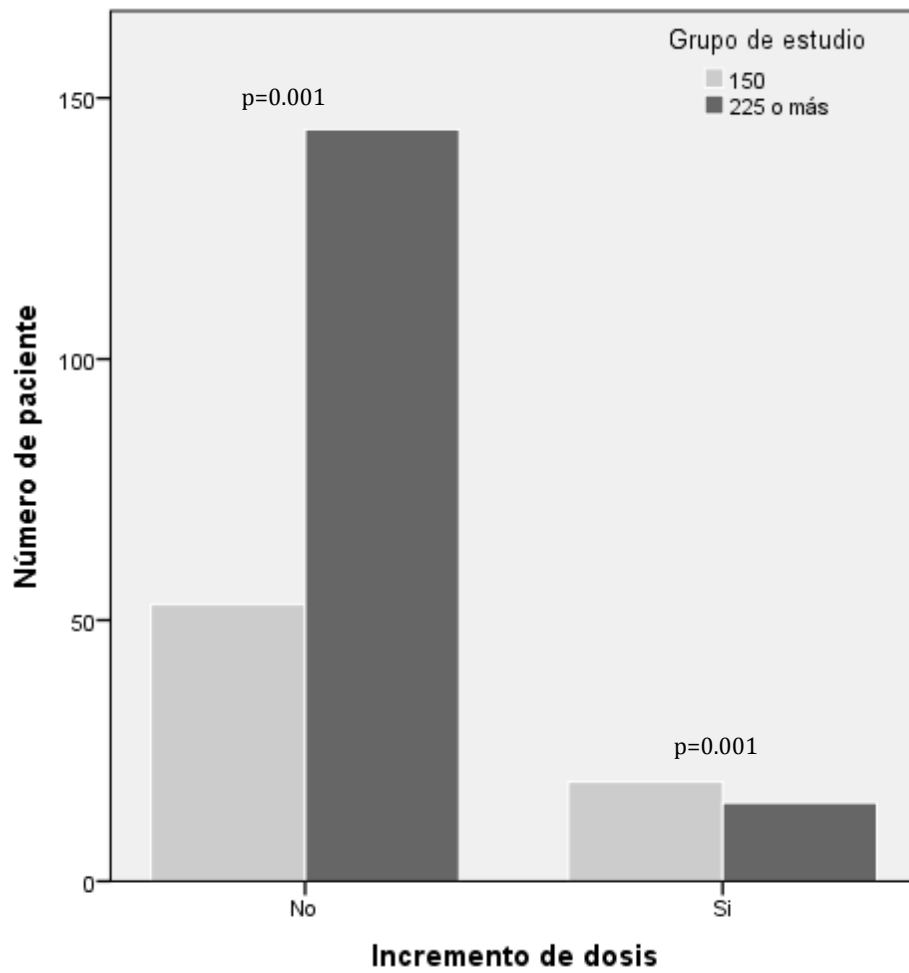


Figura 1. Incremento de Dosis por grupo de estudio