



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DE LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
SERVICIO BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**“SOPORTE DE FASE LUTEA CON AGONISTA  
DE GnRH EN CICLOS DE REPRODUCCION  
ASISTIDA”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

**PRESENTA:**

**DRA. CLAUDIA GUADALUPE CASTILLO MARTINEZ**

**ASESOR:**

**DR. JESUS DANIEL MORENO GARCIA**

**MEXICO, D.F. AGOSTO 2013**





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.



**“SOPORTE DE FASE LUTEA CON AGONISTA DE  
GnRH EN CICLOS DE REPRODUCCION  
ASISTIDA”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN BIOLOGIA DE LA  
REPRODUCCION HUMANA**

---

**DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS.**  
Subdirector de Enseñanza Médica

---

**DR. JESUS DANIEL MORENO GARCIA**  
Profesor Titular del Curso de Especialidad  
Biología de la Reproducción Humana  
Asesor de Tesis

---

**DRA. CLAUDIA GUADALUPE CASTILLO MARTINEZ**  
Autor de Tesis



## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS por permitir seguir desarrollándome en el ámbito profesional, por el logro de mis metas propuestas.

A Dr. Jesús Daniel Moreno García, por apoyarme a lo largo de estos 2 años y darme la oportunidad de formar parte de esta preciosa familia de Biólogos de la Reproducción, por ser el mejor jefe y un amigo incondicional.

A todos los profesores Dra. Zoé Sondón, Dra. Estrada, Dr. Chávez, Dr. Muraira, Dr. Saucedo, Dr. Fernando Gaviño, Dra. Evangelina Valdés, que de una u otra forma aportaron un grano de arena para mi formación profesional

A las pacientes del Centro Médico Nacional 20 de noviembre por permitirnos aprender y poner en práctica todos los conocimientos de Reproducción asistida.

## DEDICATORIAS

A mi esposo **Xavier**, por estar conmigo en esta aventura de La vida, por tu amor, apoyo incondicional y por ser parte de mi vida.

A mis hijos **Xavier Iván y Pedro Alejandro** que son la mayor bendición en mi vida por el sacrificio de su tiempo por estar allí conmigo sin reclamos ya que por ellos es todo este esfuerzo.

A mis Padres: **Marta Martínez y Pedro Castillo** por estar siempre que los necesito y apoyarme siempre en todas mis decisiones.

A mis hermanos y demás familiares que a través de la distancia me tienen presente en sus corazones.

## INDICE GENERAL

1. Resumen
2. Marco Teórico
3. Justificación
4. Planteamiento del Problema
5. Pregunta de investigación
6. Objetivos
7. Diseño del estudio
8. Material y Métodos
9. Aspectos éticos
10. Resultados
11. Discusión
12. Conclusiones
13. Referencias bibliográficas
14. Apendice

## 1. RESUMEN

Introducción:

La Fase lútea es el resultado de estimulación intermitente del cuerpo lúteo por la Hormona Luteinizante (LH). Durante la fase lútea los pulsos de LH son de baja frecuencia dejando episodios repetidos de secreción de progesterona en un promedio de 3 – 5 por 24 horas. La deficiencia de fase lútea se presenta en todos los ciclos estimulados, se caracteriza por regresión prematura del cuerpo lúteo y acortamiento de la fase ( menor 10 días), bajos niveles séricos de progesterona y retrasada transformación secretoria del endometrio. Las consecuencias de una fase lútea deficiente son disminución en las tasas de implantación, bajas tasas de embarazos, incremento en las abortos cuando el embarazo se ha establecido. Es un desafío para el clínico comprender y tratar la fase lútea.

Objetivo: Evaluar la eficacia del uso de agonista de GnRH (acetato de leuprolide) como soporte de fase lútea para mejorar las tasas de embarazo en ciclos de estimulación ovárica controlada para Fertilización in vitro realizados en pacientes del servicio de reproducción humana del CMN 20 de Noviembre.

Material y Métodos: Se realizó revisión de Expedientes físicos y electrónicos de pacientes, mujeres derechohabientes con infertilidad primaria o secundaria incluidas en el programa de Reproducción Asistida para FIVTE en el servicio de Reproducción Humana del CMN “20 de Noviembre, en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2012 al 31 de Enero del 2013.

### Resultados:

De las 60 pacientes que corresponde al tamaño de la muestra 30% tenían infertilidad primaria y 70% infertilidad secundaria. La edad promedio fue de 35.2 años (R 25-44 años).

Las tasas de implantación y embarazo clínico fueron mejores ( 27.2% y 80% respectivamente) en el grupo con agonista de GnRH comparado con el grupo control ( 15% y 46.6% respectivamente).

### Conclusiones:

El uso de agonista de GnRH como soporte de fase lútea mejora las tasas de implantación y embarazo clínico por lo que debe ser recomendado para el soporte de fase lútea en las pacientes sometidas a estimulación ovárica.

## 2. MARCO TEORICO

La implantación exitosa, es el resultado final de la interacción entre el útero hormonalmente preparado y el blastocisto. Adecuada transformación secretoria del endometrio es esencial para la implantación del embrión durante la llamada ventana de implantación, la cual se describe como el periodo a mitad de la fase lútea del día 19 al 24, cuando la implantación toma lugar.<sup>2</sup>

El soporte de fase lútea ha sido ampliamente usado para compensar la insuficiencia de esta fase en los ciclos de Fertilización in Vitro (FIV). Los niveles supra fisiológicos de hormonas esteroideas resultando en hiperestimulación ovárica controlada se ha demostrado que afecta negativamente la receptividad endometrial.<sup>3,4</sup>

La Fase lútea se define como el período desde el inicio de la ovulación hasta la implantación o el inicio de la menstruación. La fase lútea normal necesita adecuada exposición endometrial a la progesterona, siempre que se ha producido cantidad suficiente de estrógenos durante la fase folicular.<sup>5</sup> La secreción de las glándulas endometriales mantiene al embrión previo a la implantación, un efecto que es mejorado por el estradiol, mientras el efecto de la Progesterona es primariamente sobre el estroma.<sup>6</sup> Bajo esta influencia hormonal, el endometrio en el momento de la implantación se caracteriza por actividad secretora glandular mejorada. Las células del estroma peri vascular se alargan y secretan una matriz extracelular que consiste de fibronectina, laminina, sulfato de heparina y colágeno tipo 4 para facilitar la anidación del embrión.<sup>7</sup>

El cuerpo lúteo requiere continua estimulación de Hormona Luteinizante, para mantener secreción adecuada de progesterona.<sup>8</sup> Si el embarazo ocurre, el cuerpo lúteo es rescatado por la acción de gonadotropina coriónica humana producida por el desarrollo temprano del blastocisto.<sup>9</sup> En ausencia de implantación y estimulación de gonadotropina coriónica humana, el cuerpo lúteo degenera, resultando en una caída repentina de los niveles séricos de estradiol y progesterona produciéndose la menstruación.<sup>10</sup>

El defecto de la fase lútea, ocurre como resultado de una secreción inadecuada de progesterona por el cuerpo lúteo y respuesta subóptima del endometrio. El defecto de la fase lútea se presenta con fallo de la implantación; éste ha sido considerado como una causa de pobre funcionamiento reproductivo desde hace 50 años.<sup>11</sup>

Edwards y Steptoe fueron los primeros en sugerir que la insuficiencia de la fase lútea debida a hiperestimulación ovárica puede conducir a fallo de FIV. La hiperestimulación ovárica resulta en altas concentraciones de niveles séricos de estradiol en el día del disparo lo que resulta en detrimento para la receptividad endometrial sin afectar la calidad del embrión.<sup>12</sup>

En 1992 un meta-análisis de pruebas quasi-randomizado, mostró que el uso de agonistas de GnRH incrementa las tasas de embarazo de 80 a 127% en mujeres que responden normalmente a las gonadotropinas exógenas. En tales ciclos sin embargo ha sido descrito el defecto de fase lútea siendo necesario el soporte de la misma. La insuficiencia de la fase lútea fue mayor en protocolo largo con agonistas de GnRH comparado con los protocolos cortos; fue evidente incluso después de la interrupción de los agonistas de GnRH.<sup>13</sup>

El esquema ideal del soporte de la fase lútea en ciclos estimulados ha sido materia de debate desde los inicios de la FIV. Aunque el mecanismo exacto de como el soporte de la fase lútea mejora la implantación no está claro, es bien aceptado que la suplementación es crucial durante el período entre la desaparición de la hCG exógena administrada para la maduración final del ovocito y el ascenso de la hCG endógena después de la implantación.<sup>14</sup>

Muchos investigadores han reportado independientemente sobre el potencial del uso de los agonistas de GnRH para el soporte de Fase Lútea.

Pirard y colegas reportaron el uso de agonista de GnRH intranasal, para inducir la maduración final del ovocito y el soporte de fase lútea en Inseminación intrauterina y FIV, concluyeron que este régimen puede ser efectivo, particularmente en ciclos con GnRH antagonista.<sup>15,16</sup>

En un ensayo clínico aleatorizado 600 mujeres se sometieron a Hiperestimulación ovárica controlada (300 con agonista de GnRH y 300 con antagonista) y recibieron hCG para la maduración folicular del ovocito. Las mujeres fueron aleatorizadas para recibir una inyección única de agonista de GnRH o placebo, 6 días después de la Recuperación de ovocitos. Los autores reportaron una mejoría en la implantación, embarazo en curso y tasa de Nacidos vivos, después de la administración del agonista de GnRH en la fase lútea. Fue difícil explicar si este efecto significativo ocurrido, fue por mejorar la función del cuerpo lúteo, o como resultado de un efecto directo sobre el endometrio o el embrión.<sup>17</sup>

Los Agonistas de GnRH poseen ventajas sobre hCG para la maduración final del ovocito en términos de reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, pero el reto ha sido rescatar la fase lútea. Muchos estudios han reportado un rescate de la Fase lútea usando pequeñas dosis de hCG con resultados reproductivos, comparables a la de la maduración final de ovocitos inducida por hCG.<sup>18</sup>

La deficiencia de la fase lútea es un problema común en las actuales técnicas de reproducción asistida y se ha descrito en ciclos con baja regulación pituitaria con un agonista de GnRH, así como en aquellos que utilizan antagonistas de la GnRH (Macklon y Fauser, 2000; Pritts y Atwood, 2002; Beckers et al, 2003; Kolibianakis et al, 2003). Para hacer frente a este problema, diferentes regímenes de la fase lútea apoyo fueron sugeridas (revisado en Pritts y Atwood, 2002). La mayoría de estos regímenes implican diferentes formas de aplicación: vaginal, intramuscular u oral de progesterona, hCG o estradiol (E2) (Pritts y Atwood, 2002). Algunos datos recientes, sugieren un efecto beneficioso en los resultados de las técnicas de reproducción asistida con el uso de agonistas de la GnRH en la fase lútea (Tesarik et al, 2004;.. Pirard et al, 2005).

El mecanismo del efecto beneficioso de la administración de agonista de la GnRH en la fase lútea no está claro; puede ser debido a la acción del fármaco en múltiples niveles. Se planteó la hipótesis de que los agonistas de GnRH puede apoyar el cuerpo lúteo, estimulando la secreción de LH por la hipófisis, actuando directamente sobre el endometrio a través de los receptores de GnRH expresados a nivel local (Pirard et al., 2005). Sin embargo, la administración de una sola dosis de agonista de GnRH durante la fase luteínica fue demostrado que aumenta las tasas de embarazo, implantación, parto y nacimiento en los receptores de donación de ovocitos en los que la ovulación se suprimió y el cuerpo lúteo fue por lo tanto ausente, lo que sugiere un efecto directo del agonista de GnRH sobre el embrión (Tesarik et al., 2004).

Diferentes fármacos han sido utilizados para mejorar la fase lútea deficiente Progesterona, Estradiol, hCG y agonista de GnRH. El agonista de GnRH habitualmente es usado para soporte de fase lútea en el Servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de noviembre en los ciclos de Fertilización in vitro. Este estudio observacional retrospectivo evaluó si la administración de agonista de GnRH en la fase lútea en los protocolos de estimulación ovárica mejora las tasas de embarazo.

### **3. JUSTIFICACION**

Se estima que la población derechohabiente en el ISSSTE con problemas de infertilidad es de aproximadamente 452,244 pacientes, de estas parejas el 20% requiere de una técnica de Reproducción Asistida, FIVTE o ICSI.

El manejo de la infertilidad implica ofrecer a las pacientes técnicas de reproducción asistida de alta y baja complejidad, en ambos casos las pacientes se someten a estimulación ovárica lo que conlleva una fase lútea deficiente, buscando mejorar su pronóstico reproductivo al tener un efecto benéfico sobre tasa de implantación, embarazo y nacidos vivos; la administración de agonista de GnRH en el soporte de fase lútea ha sido utilizado como una alternativa para mejorar la fase lútea deficiente.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En los ciclos de estimulación para técnicas de reproducción asistida un problema observado es la fase lútea inadecuada. Diferentes regímenes para apoyo de fase lútea han sido sugeridos. Con el objetivo de apoyar el proceso de implantación al normalizar la fase lútea en los ciclos de FIV numerosos fármacos se han utilizado (progesterona, estradiol, gonadotropina coriónica humana y agonista de GnRH). Es un hecho que una fase lútea normal es requisito indispensable para la implantación embrionaria.<sup>1</sup>

El Agonista de la GnRH actúa a nivel de hipófisis, endometrio y en el embrión mismo facilitando su implantación.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Mejoran la Fase lútea y las tasas de embarazo con el uso de agonista de la GnRH, en las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad?

## **6. OBJETIVOS**

**6.1 OBJETIVO GENERAL:** Evaluar la eficacia del uso de agonista de GnRH (acetato de leuprolide) como soporte de fase lútea para mejorar las tasas de embarazo en ciclos de estimulación ovárica controlada para Fertilización in vitro realizados en pacientes del servicio de reproducción humana del CMN 20 de Noviembre.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Evaluar la tasa de implantación
2. Evaluar tasa de embarazo por transferencia embrionaria.
3. Evaluar tasa de aborto.

## **7. DISEÑO DEL ESTUDIO**

- OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO
- RETROLECTIVO

## **8. MATERIAL Y METODOS**

Se revisaron Expedientes físicos y electrónicos de pacientes, mujeres derechohabientes con infertilidad primaria o secundaria incluidas en el programa de Reproducción Asistida para FIVTE en el servicio de Reproducción Humana del CMN "20 de Noviembre, en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2012 al 31 de Enero del 2013.

Muestra: Se incluyeron 60 pacientes con infertilidad primaria o secundaria del programa de Reproducción Asistida quienes se sometieron a ciclos de estimulación ovárica controlada para FIVTE en el servicio de Reproducción Humana del CMN "20 de Noviembre" en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2012 al 31 de Enero del 2013. Se dividieron en dos grupos: Un grupo de 30 pacientes en las que se adicionó agonista de GnRH (acetato de leuprolide ) al soporte de Fase Lútea ; Un segundo grupo de 30 pacientes en las que se utilizó soporte de fase lútea únicamente con progesterona.

Con la finalidad de hacer un análisis comparativo se toma como grupo control al de las pacientes que recibieron soporte de fase lútea solo con progesterona natural iniciando el día de la captura a dosis de 600mg por día vía vaginal y continuando hasta el día 15 en el que se realiza la prueba de embarazo.

#### Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes de todos los grupos de edad.
- 2.- Con infertilidad primaria o secundaria
- 3.- Sin comorbilidad asociada.
- 4.- Con infertilidad por Factor tubario, Endometriosis, e infertilidad Inexplicable en las que se haya concluido el ciclo de FIVTE.
- 5.- Expediente completo: hojas de estimulación y reportes de laboratorio clínico y de embriología.
- 6.- Resultados de fracción beta y confirmación de saco gestacional por ultrasonido.

#### Criterios de exclusión.

Las pacientes en las que se canceló el ciclo de estimulación ovárica controlada, aquellas en las que no se realizó la captura ovular o la transferencia embrionaria.

#### Criterios de Eliminación:

Pacientes con información incompleta en el expediente clínico

El embarazo clínico se definió como gonatotrofina coriónica humana positiva y la existencia de al menos un saco gestacional con latido cardíaco fetal por ultrasonido. El aborto se consideró como la pérdida del embarazo antes de las 20 semanas de gestación.

La tasa de implantación se calculó con el número total de embriones transferidos dividido entre el número de sacos gestacionales implantados.

## **9. ASPECTOS ETICOS**

El protocolo fue autorizado por los Comités de Investigación, de Bioseguridad y de Ética en Investigación del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Los pacientes con infertilidad que acuden al servicio de reproducción humana del CMN “20 de Noviembre” cuentan con un consentimiento informado por escrito para su inclusión en los protocolos de tratamiento clínico establecidos. A las pacientes se les explica ampliamente de manera verbal en que consiste el procedimiento, riesgos y beneficios del mismo, entregándoles por escrito el consentimiento informado; la información es siempre completa y suficiente aclarando cualquier duda todo esto con el objeto de respetar su autonomía. La identidad y la información clínica de los pacientes se manejan de manera confidencial en una base de datos independiente, a la que solo tendrá acceso el investigador principal. Tampoco se identificará a ningún paciente en la presentación de resultados y/o publicaciones.

No se realizó ninguna intervención en los pacientes derivada de este proyecto de investigación, por lo que se considera que no confiere ningún riesgo para los pacientes.

## 10. RESULTADOS

Se revisaron 257 expedientes de las pacientes sometidas a ciclo de Fertilización in vitro durante el período de estudio. Se realizó asignación aleatoria en 2 grupos: 30 pacientes que recibieron soporte de fase lútea con Progesterona y 30 pacientes que recibieron Progesterona + agonista de GnRH en única dosis

De las 60 pacientes que corresponde al tamaño de la muestra 30% tenían infertilidad primaria y 70% infertilidad secundaria. La edad promedio fue de 35.2 años (R 25-44 años).

**Tabla 1. Grupos de edad**

EDAD	Agonista de GnRH (n: 30)	Control (n: 30)	Total PORCENTAJE
24-29	9	6	25
30-34	3	6	15
35-39	10	8	30
40-44	8	10	30
TOTAL	30	30	100 %

Dentro del grupo de estudio encontramos que el 61.6% tenían factor tuboperitoneal alterado, el 13.3% factor endocrino ovárico y 25% factor masculino.

En relación a las características del ciclo se obtuvieron resultados similares en ambos grupos.

**Tabla 2. Pacientes y Características del ciclo**

Pacientes	Agonista de GnRH (n: 30)	Control (n: 30)
Día del disparo	8.4	9.2
Grosor endometrial	8.6	9
Ovocitos recuperados	8	7
Embriones transferidos	2.27	2.23
TOTAL	30	30

Aunque el número de embriones transferidos y calidad embrionaria fue similar en ambos grupos, en el grupo que recibió agonista de GnRH obtuvo mayor tasa de implantación en relación al grupo control.

**Tabla 3. Resultados De Embarazo**

Pacientes	Agonista de GnRH (n: 30)	Control (n: 30)
BETA HCG POSITIVA	28 (93.3)	16(53.3)
TASA DE IMPLANTACION	27/99 (27.2)	15/100 (15)
EMBARAZOS CLINICOS	24 (80)	14 (46.6)
ABORTOS	4/28 (14.2)	2/16 (12.5)
TOTAL	30	30

## 11. DISCUSION

Durante el ciclo menstrual una fase lútea normal se requiere para una adecuada implantación embrionaria y evolución satisfactoria del embarazo.

La administración de dosis única de agonista de GnRH como soporte de fase lútea en ciclos de estimulación ovárica en adición al soporte de fase lútea estándar parece ser efectivo concerniente a tasas de implantación y embarazo clínico; Aunque el número de pacientes es pequeño, nuestros resultados son comparables a los encontrados en la literatura descritos en estudios previos (Pirard y col 2005, 2006 y Tesarik 2006)

El grosor endometrial fue similar en ambos grupos según Friedler y col ( 2006) sugieren que otros parámetros especialmente el factor endometrial juega un rol importante en la implantación deben ser investigados para explicar nuestros resultados.

Tesarik y col (2006) en un estudio refiere que la administración de 0.1mg del agonista triptorelina administrado en el día 6 después del ICSI en ciclos con agonista o antagonista de la GnRH tienen una mejoría significativa en las tasas de implantación y nacidos vivos, semejante a nuestro estudio donde sólo administramos una dosis de agonista de la GnRH.

## **12. CONCLUSIONES**

Con base en los resultados obtenidos en este estudio observacional, retrolectivo de 60 casos, la administración de agonista de GnRH en única dosis día 6 post captura adicionado a la progesterona vía vaginal, mostró mejores resultados en términos de implantación y embarazo clínico, en comparación con la administración de progesterona únicamente como soporte de fase lútea.

Sugerimos que la administración de agonista de la GnRH debe ser ofrecido a las pacientes como tratamiento actual para soporte de fase lútea tomando en cuenta las ventajas mostradas en este estudio y en estudios previos.

### 13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bonilla F, Dolz M, Moreno J, Raga F. Reproducción Asistida. Abordaje en la práctica clínica. 1 ed. España: Medica panamericana; 2009.
2. Navot D, Scott RT, Droesch K, Veeck LL, Liu HC, Rosenwalks Z, The window of embryo transfer and the efficiencyof human conception in vitro. Fertil Steril 1991; 55:114-118.
3. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. Trends Endocrinol Metab 2004; 15: 84-90.
4. Haouzi D, Assou, Mahmoud K, Tondeur S, Reme T; Hedon B, et al. Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. Hum Reprod 2009; 24: 1436-1445.
5. De Ziegler D, Bergeron C, Cornel C, Medalie D, Masal M, Milgrom E, et al Effects of luteal estradiol on the secretory transformation of human endometrium and plasma gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 322-331.
6. Good RG, Moyer DL. Estrogen-progesterone relationships in the development of secretory endometrium. Fertil Steril 1968 19: 37-43.
7. Strauss JR, Gurbide E. The endometrium regulation and dysfunction. In Yen SSC, Jaffe RB, (Eds): Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991; 309-356.
8. van der Wiele RL, Bogumil J, Dyrenfurth I, Ferin M, Jewelewicz R, Warren M, et al Mechanism regulation the menstrual cycle in women. Recent Progress in Horm Res 1970; 26: 63-103.
9. Hanson FW, Powell JE, Stevens VC. Effects of hCG and human pituitary LH on steroid secretion and functional life of the human corpus luteum. J Endocrinol Metabol 1971; 24: 606-615.
10. Scott R, Navot D, Liu H-C, Rosenwaks Z, A human in vivo model for the luteoplacental shift. Fertil Steril 1991; 56:481-484.
11. Jones GS. Some newer aspects of the management of infertility. JAMA 1949;141:1123-1129.

12. Simon C, Cano F, Valbuena D, Remohi J, Pellicer A. Clinical evidence for a detrimental effect on uterine receptivity of high serum oestradiol concentration in high and normal responder patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2432.
13. Beckers NGM, Laven JS, Eijkemans MJC, Fauser BC. Follicular and luteal phase characteristics following early cessation of gonadotrophin-releasing hormone agonist during ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Hum Reprod* 2000; 15:43-49.
14. Nyboe A, Popovic B et al. Progesterone supplementation during early gestations after IVF or ICSI has no effect on the delivery rates: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005;17:357-361.
15. Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as novel luteal support: results of a randomised, parallel group, feasibility study using intranasal administration of buserelin. *Hum Reprod* 2005; 20:1798-1804.
16. Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as luteal phase support in assisted reproduction technique cycles: results of a pilot study. *Hum Reprod* 2006; 21:1894-1900.
17. Tesarik J, Hazout A, Mendoza-Tesarik R, Mendoza N, Mendoza C. Beneficial effect for luteal-phase GnRH agonist administration on embryo implantation after ICSI in both GnRH agonist- and antagonist treated ovarian stimulation cycles. *Hum Reprod* 2006; 21:2572-2579.
18. Humaidan P. Luteal phase rescue in high-risk OHSS patients by GnRH $\alpha$  triggering in combination with low dose hCG: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2009;18:630-634.

## ANEXOS

### SERVICIO DE REPRODUCCION HUMANA CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA FERTILIZACIÓN *IN VITRO* Y TRANSFERENCIA EMBRIONARIA (FIV/TE)

La Fertilización *in Vitro* y transferencia embrionaria (FIV/TE) es un método de Reproducción Asistida dirigido a parejas infértiles. Su finalidad es que los espermatozoides fecunden óvulos fuera del cuerpo de la mujer, cuando están imposibilitados para hacerlo en su sitio natural, la trompa de Falopio. Este procedimiento se realiza en el laboratorio, manteniendo óvulos y espermatozoides en una cápsula con medio de cultivo (líquido que simula el líquido tubárico) y bajo condiciones ambientales controladas de temperatura, humedad, concentración de oxígeno, anhídrido carbónico etc.

Si ocurre la fecundación y se desarrollan embriones, estos son transferidos de preferencia al útero y en algunos casos a la trompa de Falopio con el objeto que continúen su multiplicación y desarrollo, hasta adquirir la capacidad de implantarse en el endometrio que es la capa interna del útero de la mujer.

Las etapas del FIV/TE son:

1. **Estimulación ovárica controlada**
2. **Aspiración folicular**
3. **Fecundación**
4. **Transferencia embrionaria**

#### **I.-Estimulación Ovárica Controlada:**

Durante un ciclo ovulatorio espontáneo, de todos los folículos (estructura del ovario en cuyo interior están los ovocitos) seleccionados en cada mes (aproximadamente 10), sólo uno alcanza la madurez (folículo dominante). El resto de los folículos se reabsorben y nunca más serán usados por el ovario. Así, sólo un ovocito tiene la oportunidad de ser fecundado en cada ciclo. En ocasiones extraordinarias, se seleccionan más de un folículo, con la consiguiente producción de más de un ovocito. Estos son los casos en que pueden producirse gemelos no idénticos en forma espontánea.

El objetivo de la estimulación ovárica controlada es reclutar un mayor número de ovocitos en ambos ovarios y evitar la reabsorción de la población de folículos que acompaña al dominante. Esto permite disponer de un mayor número de ovocitos los que una vez aspirados del ovario, puedan ser inseminados para facilitar su fecundación.

**¿Por qué se requiere más de un ovocito?** Dependiendo de la edad de la mujer, algunos ovocitos producidos espontáneamente tienen alteraciones cromosómicas, que impiden su fecundación, la implantación y consecuentemente el normal desarrollo del embrión.

La frecuencia de alteraciones cromosómicas aumenta con la edad de la mujer llegando a aproximadamente un 70% de los ovocitos producidos en mujeres de 40 o más años. Considerando que, ya que no todos los ovocitos podrán ser fecundados, no todos los fecundados llegarán a ser embriones y no todos los embriones llegarán a implantarse, es que se intenta fecundar más de un ovocito.

Al fecundar más de un ovocito, se aumenta la probabilidad de tener más de un embrión. Al transferir más de un embrión existe una probabilidad mayor que uno de ellos esté normalmente constituido y pueda implantarse. Es por ello que al transferir más embriones, aumenta la probabilidad de embarazo. Esto sin embargo, también aumenta la posibilidad de un embarazo múltiple.

**Métodos de estimulación hormonal:** La estimulación hormonal consta de dos etapas. La primera consiste en bloquear las descargas de LH de la hipófisis de la mujer. Esto se logra con inyecciones subcutáneas diarias de agonistas y/o antagonistas de factores hipotalámicos (GnRH). También puede usarse en inyecciones de depósito. Una vez bloqueada la hipófisis de la mujer, se inicia la segunda etapa que consiste en estimular hormonalmente los ovarios de la mujer. Las drogas más usadas para la estimulación de la ovulación, son una combinación de las dos hormonas con que la hipófisis normalmente estimula al ovario. Estas son: la hormona Folículo Estimulante (FSH) y la hormona Luteinizante (LH), llamadas genéricamente HMG. También se cuenta con FSH pura lograda mediante tecnología de DNA recombinante. Dependiendo del caso.

A veces los medicamentos usados pueden provocar algún efecto secundario leve como dolor de cabeza, cambios en el estado de ánimo, inflamación abdominal, aumento gradual de peso. Sin embargo si se llegara a presentar síntomas como visión borrosa, dolor de cabeza intenso o aumento acelerado de peso es indispensable informar al médico.

La estimulación ovárica controlada dura en promedio entre 10 Y 12 días. Durante este período y para evaluar el crecimiento y desarrollo de los folículos, se hace un seguimiento con ultrasonido transvaginal. Esto consta de 3 a 4 ultrasonidos transvaginales o el número que sea necesarios, además se toman algunas muestras de sangre (no se requiere ayuno) para medir el nivel de estradiol, (hormona producida por el folículo) el que aumenta a medida que los folículos crecen, además de la Hormona Luteinizante y/o Progesterona para evaluar la calidad del ciclo que se esta estimulando.

Cuando la mayoría de los folículos ha alcanzado un tamaño promedio de 18 - 22 mm, se inyecta una hormona llamada Gonadotropina Coriónica Humana (HCG) que es la hormona encargada de terminar la maduración folicular. Alrededor de 36 horas post-HCG se programa la aspiración folicular.

## **2.- Aspiración Folicular:**

La aspiración folicular es un procedimiento que tiene por objeto extraer los ovocitos del interior de los folículos. Se realiza mediante la punción del ovario con una aguja que se introduce a través de la vagina y guiada al interior de los folículos mediante visualización por ultrasonido. Este es un procedimiento que requiere hospitalización y sedación aplicando un medicamento por la vena.

La paciente debe hospitalizarse (un día previo al procedimiento).

Inmediatamente después de obtenidos, los ovocitos son clasificados morfológicamente y guardados en la incubadora en cápsulas que contienen medio de cultivo y que han sido previamente rotuladas con el nombre de la paciente. La aspiración folicular demora aproximadamente 30 minutos, después de lo cual la paciente reposa en una sala de recuperación por un plazo variable que dependerá de los requerimientos que hubo de anestesia general. Y posteriormente pasa a su habitación en hospitalización.

El marido puede traer la muestra de semen (obtenida por masturbación) directamente de su casa o en su caso hacerla en el laboratorio. Si la muestra de semen es traída de la casa, ésta debe ser entregada en el laboratorio idealmente dentro de una hora de haber sido obtenida y mantenida a temperaturas no inferiores a 20° C. El semen es procesado en el laboratorio con el objeto de lograr extraer del semen y concentrar en medios de cultivo (igual al de los ovocitos), una subpoblación de espermatozoides móviles que en dicho medio, adquirirán la capacidad de fecundar.

Después de la aspiración folicular se puede presentar un pequeño dolor abdominal que cede con el uso de analgésicos y desaparece en el transcurso del día. También puede haber sangrado vaginal. Sin embargo si se presenta, fiebre, dolor agudo, o sangrado excesivo, debe informarse al médico de inmediato.

## **Soporte de Fase Lútea**

Desde el día de la aspiración folicular la mujer recibe apoyo hormonal diario con Progesterona, a los 7 días postcaptura se tomarán hormonales LH, Estradiol y Progesterona y se administrará agonista de GnRH dosis única de 1mg vía subcutánea. La Progesterona se administra intramuscular, vaginal u oral 600mg c/24 horas. El suplemento con progesterona, se mantiene desde el día de la captura hasta la detección de embarazo. Si la mujer se embaraza se continúa por otras ocho a diez semanas. Si bien no está absolutamente demostrado, existen evidencias que sugieren que la implantación embrionaria y el mantenimiento del embarazo se ven favorecidos por el uso de Progesterona, Estradiol y agonista de GnRH suplementaria.

## **3.- Fecundación:**

La fecundación es un proceso que se inicia con el contacto de los espermatozoides con la cubierta que rodea al ovocito (zona pelúcida) y termina con la disolución de los pronúcleos en un proceso llamado singamia.

En la FIV para que ocurra la fecundación, se incuban en un mismo medio de cultivo cada ovocito con aproximadamente 50.000 a 100.000 espermatozoides previamente capacitados en el laboratorio. Al momento en que un espermatozoide logra penetrar la zona pelúcida, el ovocito reacciona activando esta capa celular para bloquear la entrada de más espermatozoides.

La evidencia de que hubo fecundación está dada por la visualización al microscopio de los pronúcleos (masculino y femenino), 16 a 20 horas luego de la co-incubación de ambos gametos.

Uno de los riesgos de la FIV es la falta de fertilización de los óvulos. Esto ocurre en el 1% de los casos. Si ninguno de los óvulos es fertilizado, o los embriones detienen su desarrollo, el médico no realizará la transferencia embrionaria y el programa se cancela.

Si los gametos son normales, la tasa de fecundación es de aproximadamente un 70%. Esta tasa varía de acuerdo a las características morfológicas de los gametos, a la edad de la mujer y la causa de infertilidad. También influye en las tasas de fecundación, variables ambientales tales como calidad e indemnidad de los medios de cultivo, pureza del aire y del ambiente físico en el interior de las incubadoras, etc.

Si los espermatozoides no tienen la capacidad de fecundar, la tecnología actual permite introducir un espermatozoide al interior del ovocito. Esta tecnología llamada "inyección intracitoplasmática de espermatozoide al óvulo" (ICSI) permite fecundar un ovocito con un espermatozoide obtenidos del semen, o extraído quirúrgicamente del epidídimo (conducto que se encuentra a la salida del testículo y que transporta espermatozoides hacia el exterior) o del testículo propiamente tal.

## **4.- Transferencia embrionaria:**

La transferencia de embriones al útero es un procedimiento que se realiza en quirófano, sin necesidad de analgesia o anestesia, aunque en algunos casos se puede requerir sedación. Este procedimiento dura alrededor de 15-30 minutos y consiste en depositar los embriones en el interior de la cavidad uterina. Para ello se utiliza un delgado tubo de plástico inerte y muy suave llamado catéter. Este se introduce a través del cuello uterino y una vez en el interior de la cavidad, los embriones son depositados en la cavidad uterina.

El proceso de implantación del embrión se inicia al quinto día de la fecundación. Así, si los embriones son transferidos al segundo o tercer día, estos deben continuar su desarrollo en el medio interno uterino antes de tomar contacto con el endometrio e iniciar la implantación. En algunos casos la transferencia puede realizarse

a las trompas. De ser así se hará por laparoscopia y/o minilaparotomía entonces se requiere ayuno ya que la paciente recibirá anestesia general. Después de la transferencia la paciente permanecerá en reposo por cuatro horas. En general se recomienda al menos reposo absoluto por los siguientes tres días y posteriormente relativo. Esto sin embargo no parece ser una medida fundamental.

Algunas mujeres presentan después de la transferencia un ligero sangrado transvaginal sanguinolento, esto es normal y no debe preocupar.

A los 7 días post transferencia será necesario tomar muestra de sangre para valorar las hormonas “estradiol y progesterona” y en su caso realizar los ajustes a los medicamentos que esta tomando, catorce días después de la transferencia puede medirse en la sangre de la mujer; una hormona (hCG), que permite documentar la presencia de embarazo. Esta hormona duplica su valor cada 1.5 a 2 días. De esta manera, mediciones seriadas pueden aportar información útil relativa a calidad de la gestación antes de ser visible por ultrasonido transvaginal. El ultrasonido transvaginal permite visualizar un saco gestacional dentro del útero, 21 días

No. de embriones transferidos	Tasa de embarazo clínico
1	11.5%
2	27.5%
3	33.8%
4	36.1%
5	35.1%
6	38.2%

después de la transferencia embrionaria.

#### **Eficiencia del procedimiento de FIV/TE**

La eficiencia puede medirse en la proporción (tasa) de mujeres que logra un embarazo luego de haber aspirado sus folículos o luego de haber transferido embriones al útero. Sin embargo, considerando que la tasa (proporción) de abortos espontáneos es de aproximadamente 15% la medida más real de evaluar eficiencia es midiendo la tasa de partos o la tasa de nacidos vivos por cada 100 ciclos de aspiración folicular y/o transferencia de embriones.

La eficiencia de los procedimientos de reproducción asistida está en gran parte determinada por la calidad de los profesionales y equipamiento del centro. Sin embargo, existen condiciones que afectan las probabilidades de embarazo independientemente de la calidad del centro. Estas son: el número de embriones que se transfieren al útero y la edad de la mujer. En la tabla 1 y 2 se presentan las tasas de nacidos vivos por ciclo de aspiración folicular y por transferencia embrionaria según el número de embriones transferidos y la edad de la mujer respectivamente. Se utiliza como referencia los resultados obtenidos en Latinoamérica y reportados en el "Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida (RLA)"

**TABLA 1: TASA DE EMBARAZO CLINICO DE ACUERDO AL NUMERO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS EN PROCEDIMIENTOS DE FECUNDACION *IN VITRO*.**

**Fuente: RLA 1999**

**TABLA 2: TASA DE EMBARAZO CLÍNICO DE ACUERDO A LA EDAD DE LA MUJER EN PROCEDIMIENTOS DE FECUNDACION *IN VITRO*.**

Edad de la mujer	Tasa de embarazo clínico
< 35 años	35.5%
35 - 39 años	29.5%
> 40 años	18.4%

Fuente: RLA 1999

### Complicaciones más frecuentes de los procedimientos de reproducción asistida:

#### Hiperestimulación ovárica:

Es una respuesta exagerada del ovario a la estimulación de la ovulación, en que el número de folículos en crecimiento es mucho mayor que el deseado. Se caracteriza por un aumento del tamaño de los ovarios y hay distensión abdominal por retención de líquido.

Ocurre en 1 a 5% de los ciclos estimulados. Esta probabilidad esta aumentada en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico. Cuando es severa se pueden producir alteraciones de la coagulación, alteración de la función renal, hemoconcentración, colección líquida abdominal y en tórax. Esto es una condición transitoria que a veces requiere hospitalización para una mejor vigilancia.

Ocasionalmente se requiere drenar el líquido acumulado en la cavidad abdominal para aliviar la distensión. El conocimiento actual y el acceso a mediciones rápidas de la hormona femenina (Estradiol) así como la ecografía, permite en la mayoría de los casos predecir este cuadro con suficiente anticipación. Cuando esto es así, se recomienda cancelar el ciclo de estimulación no dando la inyección de HCG o usando albúmina endovenosa durante la aspiración folicular.

#### Embarazo tubario:

Es la implantación del embrión en la trompa, Este diagnóstico se puede hacer alrededor de 21 días después de la transferencia embrionaria, cuando por ecografía se puede ver el saco gestacional. Esta complicación ocurre en la población general en alrededor del 1 - 2% de los casos y en los ciclos de FIV esta incidencia aumenta a 4% en gran parte debido a que las personas que deben recurrir a estos procedimientos tienen patología tubárica y uterina que facilita la ocurrencia de esta complicación. Si el diagnóstico es de certeza, éste debe ser resuelto de inmediato, ya sea a través de cirugía por laparoscopia o en ciertos casos mediante la administración de una droga quimioterapéutica llamada Metotrexato. Éste, inhibe la multiplicación celular del embrión, con lo que disminuye el riesgo de ruptura tubárica.

#### Torsión Ovárica:

El ovario sobrestimulado puede duplicar o triplicar el tamaño de un ovario normal. El peso aumentado y la distensión abdominal, puede facilitar su torsión estrangulando el sistema vascular lo que origina intensos dolores cólicos, Si el cuadro no se resuelve espontáneamente, se produce necrosis (muerte celular) destrucción y hemorragia ovárica. Es una emergencia médica que requiere de solución inmediata, El tratamiento de esta situación es quirúrgico, por laparoscopia y/o laparotomía ya sea destorciendo el ovario, que rápidamente recupera su vitalidad o extirpando el ovario cuando el compromiso circulatorio es tan extenso que no permite la sobrevida del mismo. Esta patología se presenta en menos de un 1% de los casos.

#### Otras complicaciones:

Algunas complicaciones locales derivadas de la punción transvaginal durante la aspiración folicular, aunque de muy baja frecuencia, son hemorragia por lesión de la pared vaginal, infección pelviana (absceso tubo ovárico) sangrado ovárico y finalmente lesiones de las estructuras vecinas tales como intestino.

#### Defectos de Nacimiento:

El porcentaje de malformaciones de los recién nacidos producto de las técnicas de fertilización *in vitro*, no es mayor que el de la de la población general. En la información publicada a nivel mundial y latinoamericana, las tasas de malformaciones no superan la encontrada en la población general en edad reproductiva (2 a 2.4% de los nacidos vivos).

#### Embarazo múltiple:

La tasa (proporción) de multigestación es una consecuencia directa del número de embriones transferidos y de la edad de la mujer. La tasa global de multigestación es 29%. Esto significa que de cien embarazos, 29 se inician con dos o más sacos gestacionales. Un 10% de estos reducirá espontáneamente a un saco, evento que ocurre habitualmente antes de la semana 12 de gestación. Dependiendo de las condiciones físicas de la mujer, el devenir del embarazo gemelar para la madre y para los bebés, no debiera reportar grandes diferencias respecto a gestaciones únicas. Sin embargo, la gestación triple y cuádruple se asocia a mayor tasa de abortos, muertes fetales en útero, partos prematuros y mayor morbimortalidad neonatal. La

prematurez y las complicaciones neonatales determinan en muchos casos, severas secuelas para los nacidos de gestaciones triples y más.  
 En la tabla 3 se muestra la tasa de multigestación de acuerdo al número de embriones transferidos en mujeres menores de 35 años.

**TABLA 3: TASA DE MULTIGESTACIÓN DE ACUERDO AL NÚMERO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS EN PROCEDIMIENTOS DE FECUNDACIÓN *IN VITRO*.**

No. embriones transferidos	Tasa de multigestación
1	0.0%
2	14.4%
3	27.9%
4	28.6%
5	43.6%
6	44.0%

Fuente: RLA  
1999

En ocasiones, el número de ovocitos recuperados del ovario es mayor del que la mujer puede o desea usar. El destino de los ovocitos sobrantes debe ser decidido por la pareja. En general pueden optar por crió preservarlos, donarlos al laboratorio de Reproducción Asistida del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del I.S.S.S.T.E. o pueden también eliminarlos.

**Destino de los ovocitos y embriones sobrantes:**

**Donación al Laboratorio de Reproducción Asistida del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del I.S.S.S.T.E.:**

Los ovocitos y/o embriones donados en este caso son utilizados para investigación básica o experimental. Las investigaciones van dirigidas a perfeccionar las técnicas de obtención y maduración de ovocitos y/o embriones así como la criopreservación de óvulos y/o embriones.

Los gametos y/o embriones utilizados en investigación o experimentación no se usarán con fines de procreación.

Otro tipo de investigaciones que se aplicarán son de carácter diagnóstico y con fines terapéuticos y preventivos.

Hemos leído este consentimiento informado y hemos tenido la oportunidad de preguntar y aclarar las dudas en relación al tratamiento. Conocemos y aceptamos que podría presentar mi retiro del programa en cualquier momento y por cualquier razón. Entiendo que este consentimiento sólo es válido para este ciclo de tratamiento.

Aceptó que solo se me realizará **UN UNICO PROCEDIMIENTO DE FERTILIZACION IN VITRO.**

He recibido copia de este formulario.

_____	_____
Nombre de la Paciente	Firma
_____	_____
Nombre del Esposo	Firma
_____	_____
Testigo	Firma

México, D.F., a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Certifico que antes del inicio del tratamiento y previo a que el paciente firme este documento:

1. Yo, o alguno de los miembros del equipo ha entregado información sobre la naturaleza, propósito, riesgos y beneficios, así como las alternativas al tratamiento propuesto.
2. Me he reunido con la paciente para discutir la información, le he dado la oportunidad de preguntar y

- he respondido satisfactoriamente a todas sus dudas.
3. Creo que la paciente ha entendido completamente, lo que le he explicado y ha consentido en realizar el tratamiento propuesto.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Médico

\_\_\_\_\_  
Firma

México, D.F., a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.