



**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**

**“CICLOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA USANDO  
INDOMETACINA COMO ESTRATEGIA PARA  
EVITAR OVULACIÓN PREMATURA EN TÉCNICAS  
DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.”**

**TESIS**

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

**PRESENTA:**

**DRA. LINA GABRIELA VILLAR MUÑOZ**

**ASESOR:**

**DR. JESUS DANIEL MORENO GARCIA**



**MEXICO, D.F. ENERO 2014**



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.



**“CICLOS DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA USANDO  
INDOMETACINA COMO ESTRATEGIA PARA  
EVITAR OVULACIÓN PREMATURA EN  
TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO 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. LINA GABRIELA VILLAR MUÑOZ**  
Autor de Tesis



## **AGRADECIMIENTOS**

A DIOS por permitir seguir desarrollándome en el ámbito profesional, por el logro de mis metas propuestas y por mostrarme día a día que me acompaña en todo momento.

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, 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 familia en especial a mi madre; que la amo y que cada día que pasa se lo importante que son para mí.

A todos aquellos que sin ellos no hubiera sido posible realizar este estudio.

Al mar y la tierra, por traerme la aventura de mi vida.

## **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 ovulación es un proceso que involucra una compleja serie de eventos bioquímicos y biofísicos que conllevan a la ruptura del folículo pre-ovulatorio y la liberación de la célula germinal materna. En ciclos de estimulación ovárica controlada se requiere el uso de medicamentos para estimular el desarrollo folicular como las gonadotropinas, inhibidores de aromatasa, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (citrato de clomifeno), etc. así como análogos de GnRH para evitar el pico prematuro de hormona luteinizante y con esto la ovulación prematura del folículo preovulatorio; y medicamentos para la lograr la maduración final del ovocito simulando el pico de hormona luteinizante como son hCG (hormona gonadotropina corionica) o en algunos casos agonista de GnRH para lograr posteriormente realizar la captura de ovocitos y realizar fertilización in vitro y transferencia embrionaria. El mecanismo de acción de la indometacina es probablemente la asociación de la inhibición de la inflamación con la ruptura folicular. En cambio, el antagonista de la GnRH bloquea el pico prematuro de LH. Y es conocido que la indometacina está asociada con mucho mas bajo costo a los tratamientos de reproducción asistida

Objetivo: Evaluar la efectividad del uso de indometacina en los tratamientos de mínima estimulación ovárica y estimulación ovárica convencional comparado con el grupo control (antagonista de GnRH) 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 Abril del 2012 al 30 de Junio del 2013.

#### Resultados:

De las 182 pacientes que corresponde al tamaño de la muestra en 56% de las pacientes se utilizó indometacina como medicamento para inhibir la ovulación prematura y 44% fue el grupo control. Se evaluó edad, índice de masa corporal (IMC), días de estimulación ovárica, ovocitos recuperados, grosor endometrial, valores hormonales del día del disparo con hCG : hormona luteinizante, estradiol, y progesterona; ovulación prematura y embarazo. En el grupo de pacientes con estimulación ovárica convencional y uso de indometacina fue mayor la elevación de progesterona sérica el día del disparo con hCG, y en los ciclos de mínima estimulación con indometacina se observó elevación de la hormona luteinizante en forma significativa comparado con el resto de los grupos. En el grupo donde se utilizó indometacina como medicamento para inhibición de la ovulación se evidenció ovulación prematura por datos de ultrasonográficos durante la realización de captura ovocitaria, en 2 pacientes con ciclos convencionales (1.9%) y en ciclos de mínima estimulación en 2 paciente (1.9%) con un total de 3.8% ; no se evidenció ovulación prematura en las pacientes que estuvieron en estimulación ovárica con el grupo control.



## Conclusiones:

En el presente estudio la indometacina mostro efectividad por lo que puede ser un medicamento opcional de muy bajo costo en algunas pacientes que se encuentren en tratamiento de reproducción asistida. Podemos considerarlo como una alternativa en ciclos de estimulación ovárica en los que por alguna razón no exista la posibilidad de otorgarse el tratamiento con análogo de GnRH, con conocimiento previo de vigilar más estrechamente la presencia de pico prematuro de LH y elevación de progesterona durante el ciclo estimulado.

## 2. MARCO TEORICO

Las funciones principales de los ovarios son la liberación periódica de óvulos y la secreción de hormonas, no solo esteroideas sino también proteica. El ciclo ovárico durante la fase folicular se emplea los términos reclutamiento, selección y dominancia para describir una serie de cambios que ocurren durante el crecimiento y selección folicular, proceso continuo y dinámico que culmina de manera espontánea con la maduración de un solo folículo preovulatorio. El crecimiento inicial de la corte folicular no depende de gonadotropinas, y el primer signo visible de este comienzo es la transformación de las células de la granulosa de una forma aplanada en los folículos primordiales a cuboidales en el folículo preantral. Concomitantemente inicia una actividad mitótica que incrementa el número de capas concéntricas de la granulosa que rodea el ovocito y aumenta el tamaño del folículo preantral. Las células de la granulosa de los folículos preantrales contienen receptores para FSH (hormona estimulante del folículo), por lo que responden muy bien a su estímulo. Una vez que el ovulo llega a la fase preantral, su destino es ovular o morir, puesto que no se puede mantener detenido en ese estado. Poco después de la ovulación, el folículo roto experimenta una serie de cambios que incluyen proliferación, vascularización, maduración y regresión, que lo convierten en una estructura glandular con características bioquímicas diferentes, que se conoce como cuerpo lúteo, teniendo como principal función la producción de progesterona <sup>(1)</sup>.

La ovulación es un proceso que involucra una compleja serie de eventos bioquímicos y biofísicos que conllevan a la ruptura del folículo pre-ovulatorio y la liberación de la célula germinal materna. El proceso presenta signos de reacción inflamatoria aguda autocontrolada, incluyendo hiperemia, edema, extravasación leucocitaria, e inducción de actividad proteolítica y colagenolítica. Las prostaglandinas, que participan en el papel central de la inflamación, han sido reconocidas por más de 30 años. Las prostaglandinas han sido importantes

mediadores de varios procesos biológicos y patológicos, y han sido implicadas en numerosas funciones de la reproducción femenina, incluyendo ovulación, fertilización, luteolisis, implantación y como inducción del parto <sup>(2)</sup>. El mecanismo potencial bioquímico propuesto responsable del incremento de las prostaglandinas en el líquido folicular mediado por la liberación de LH (hormona luteinizante) es un incremento y liberación del ácido araquidónico y/o una elevación de la actividad de la síntesis de prostaglandinas <sup>(1,2)</sup>.

La relación entre la síntesis de prostaglandinas y la ovulación emergió por primera vez en los principios de 1970 <sup>(2)</sup>. Fue alrededor de este periodo cuando uno de los mecanismos de acción de la aspirina fue demostrado ser inhibición de la COX-1 (ciclo-oxygenasa) y COX-2 y, consecuentemente, síntesis de prostaglandinas. Con la disponibilidad de otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo, la indometacina fue reportada en numerosas especies para inhibir la ovulación <sup>(3)</sup>. El pico preovulatorio de LH resulta en la inducción de la expresión de COX-2 en las células de la granulosa del folículo preovulatorio previamente a la ovulación. La inducción transitoria de la COX-2 resulta en un incremento de las concentraciones de PGE2 (prostaglandina E2) y PGF2a (prostaglandina F2a) dentro de los folículos ováricos de varios rumiantes, roedores, y primates <sup>(4)</sup>. Las células de la granulosa de los folículos preovulatorios son el lugar primario de la síntesis de prostaglandinas en el ovario. En el primate las células de la granulosa del folículo preovulatorio, expresan tres distintos receptores de PGE2. La exposición de las células de la granulosa de una dosis ovulatoria de gonadotropina coriónica humana incrementa los niveles de EP2, EP3, y posiblemente, EP1; respondiendo a la estimulación de estas PGE2 con incremento en la generación de señales justo antes de la ovulación. Estos receptores para PGE2 pueden regular diferentes eventos intracelulares, sugiriendo que PGE2 puede usarse de múltiples maneras para estimular los eventos preovulatorios en las células de la granulosa <sup>(2,4)</sup>. Una elevación en la expresión de la proteína COX-2 y de niveles de prostaglandinas intrafoliculares ocurre de 24 a 36 horas posterior a la elevación de la hormona gonadotropina coriónica (hCG) respectivamente, lo que es consistente con resultados en otras especies. Se ha postulado la COX-2 como un marcador de

ovulación durante la estimulación ovárica. En un estudio realizado por Liu y cols. 1998, realizaron inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas y pico preovulatorio con hCG, y el patrón de la expresión de COX-2 fue valorado. Los resultados del estudio mostraron expresión de COX-2 24 horas después de la aplicación de hCG y se detectó en 76% de los folículos >8mm, con un 24% de estos folículos no expresaron esta enzima lo que fue similar a la incidencia de folículos anovulatorios detectados por ultrasonografía <sup>(5)</sup>.

La ovulación como ya se comentó, es una reacción inflamatoria que puede ser inhibida por agentes antiinflamatorios no esteroideos, llevando a un folículo luteinizado no roto <sup>(2)</sup>.

La indometacina, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, se conoce bien por ser un medicamento con efecto hacia la inhibición de prostaglandinas. Actúa manteniendo la inhibición de la COX (inhibidor potente no selectivo de la COX), enzima que cataliza la síntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas inducen la transformación de células de la granulosa y de la teca de los folículos ováricos, y la ciclooxigenasa-2 dependiente de prostaglandinas probablemente lleva a la generación de enzimas proteolíticas para la ruptura del folículo. También inhibe a la fosfolipasa A y Z, reduce la migración de los neutrófilos y decrementa la proliferación de células T y B. Su vida media es de 4 a 5 horas con dosis usuales antiinflamatorias entre 50 y 70 mg tres veces al día. Se ha asociado el síndrome del folículo luteinizado no roto al uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Es por esto que la indometacina se ha utilizado en pacientes en tratamiento de ciclos naturales y ciclos de estimulación ovárica con el objetivo de inhibir la ovulación prematura folicular <sup>(3,6)</sup>.

La indometacina fue inicialmente documentada como medicamento inhibidor de la ovulación en ratas y conejos, pero fue subsecuentemente observada en varias especies. La capacidad de la indometacina a actuar directamente a nivel ovárico y bloquear la elevación intrafolicular de prostaglandinas preovulatorias fue rápidamente favorecida como un mecanismo responsable causante de anovulación. La relación entre las prostaglandinas y la ovulación fue fuertemente

observada por varios estudios donde se observo ausencia de ruptura folicular en ratones y conejos, y por algunos investigadores donde las prostaglandinas fueron capaces de restaurar la ovulación en animales tratados con indometacina <sup>(3,4)</sup>.

Existe evidencia en la literatura que apoya el uso de la indometacina para reducir la incidencia de ovulación espontanea en ciclos naturales de fertilización in vitro <sup>(7)</sup>. Se ha reportado casos en los que la indometacina fue otorgado por un periodo corto para retrasar la ovulación en humanos sin efectos adversos en la calidad ovocitaria por un periodo de hasta siete días posterior a un folículo de tamaño preovulatorio <sup>(8)</sup>. Nargund y Wei (1996) reportador un caso en donde la ovulación se retraso exitosamente por una semana con el uso de la indometacina a dosis de 50mg tres veces al día por un total de 7 días <sup>(8)</sup>. Posteriormente mostraron una menor tasa de ovulación espontanea un en estudio prospectivo con 42 ciclos naturales para fertilización in vitro con indometacina (50mg de indometacina tres veces al día por 3 días), comparado con 139 ciclos en donde la indometacina no fue administrada (Nargud et al., 2001). Aunque la diferencia no fue significativa entre los dos, las pacientes que tomaron indometacina fue posible retrasar la programación de la captura del ovocito hasta por 72 horas. Okuda y cols,. mostraron que la ovulación pudo ser bloqueada con el uso de la indometacina posterior a la aplicación de hCG. Ellos reportaron neovascularización en la capa de células de la granulosa aun con la indometacina <sup>(7)</sup>.

En un estudio realizado por Kadoch et al, utilizo dos grupos a los que le realizo ciclo de mínima estimulación, es este estudio evaluaron el número de pacientes que presentaron ovulación espontanea antes de la captura de los ovocitos (uso de antagonista una sola dosis de 0.25mg, menotropinas cada 24 hrs a partir del dia 6 del ciclo de estimulación y hCG como disparo para maduración ovocitaria) donde a un grupo se le dio indometacina y un grupo sin indometacina. Al grupo con indometacina se le administro cuando el folículo mayor alcanzo el tamaño de 14mm. Fueron 84 ciclos con indometacina y 171 sin indometacina. Los resultados mostraron que la indometacina redujo la ovulación prematura en ciclos

de un 16% a un 6%, las pacientes que no recibieron indometacina tuvieron un riesgo de cuatro veces más de ovulación espontánea que aquellas que habían recibido indometacina durante su ciclo de FIV. Esto permite un incremento significativo en la tasa de recuperación ovocitaria por ciclo estimulado y disminución de ciclos cancelados por ovulación espontánea. La tasa clínica de embarazo por ciclo se incrementó en el grupo de la indometacina (21% vs 14%) pero no se tuvo significancia estadística. Estos hallazgos apoyan que la indometacina reduce la tasa de ovulación espontánea y de ciclos cancelados, además puede mejorar la eficacia en tratamientos de FIV. Al igual, la tasa de captura de los ovocitos por procedimiento no se modifica significativamente por el uso de la indometacina (8). Bernabeu et al., 2006 en su estudio no mostró ningún efecto de la indometacina en la implantación, que es apoyado por los hallazgos observados de el efecto de la indometacina en la implantación en receptoras de ovocitos<sup>(9)</sup>.

El mecanismo de acción de la indometacina es probablemente la asociación de la inhibición de la inflamación con la ruptura folicular. En cambio, el antagonista de la GnRH bloquea el pico prematuro de LH. Y es conocido que la indometacina está asociada con mucho más bajo costo a los tratamientos de reproducción asistida<sup>(7, 10)</sup>.

### **3. JUSTIFICACION**

En el servicio de Reproducción Humana, existen diferentes esquemas de tratamiento de estimulación ovárica para fertilización in vitro. Se requiere de desarrollo nuevos esquemas de estimulación ovárica que tengan la misma efectividad que permitan conservar los resultados en la captura de ovocitos y/o mejorar las tasas de embarazo con minimización de costos. El presente esquema es más económico que los esquemas tradicionales con el uso de agonista o antagonista. Se desconoce la efectividad real del uso de la indometacina en ciclos de mínima estimulación y ciclos de estimulación convencionales como inhibidor de ovulación en el CMN 20 de Noviembre. Es por ello que este estudio generará nuevo conocimiento al respecto.

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

En ciclos de estimulación ovárica controlada se requiere el uso de medicamentos para estimular el desarrollo folicular como las gonadotropinas, inhibidores de aromatasa, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (citrato de clomifeno), etc. así como análogos de GnRH para evitar el pico prematuro de hormona luteinizante y con esto la ovulación prematura del folículo preovulatorio; y medicamentos para la lograr la maduración final del ovocito simulando el pico de hormona luteinizante como son hCG (hormona gonadotropina corionica) o en algunos casos agonista de GnRH para lograr posteriormente realizar la captura de ovocitos y realizar fertilización in vitro y transferencia embrionaria. La indometacina se ha propuesto como inhibidor de la ovulación en ciclos naturales y ciclos de mínima estimulación como efectivo y de bajo costo.

En el servicio de reproducción humana del CMN 20 de Noviembre en ciclos de mínima estimulación y ciclos de estimulación ovárica convencionales con el objetivo de minimizar la tasa de ovulación prematura se ha venido usando desde principios del 2012 la indometacina, aparentemente siendo de utilidad en la población sometida a técnicas de reproducción asistida en nuestra institución, por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación.

***¿Cuál es la efectividad del uso de indometacina en los tratamientos de mínima estimulación ovárica y estimulación ovárica convencional para evitar la ovulación prematura?***



## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la efectividad del uso de indometacina en los tratamientos de mínima estimulación ovárica y estimulación ovárica convencional para evitar la ovulación prematura?

## **6. OBJETIVOS**

**6.1 OBJETIVO GENERAL:** Conocer la efectividad del uso de la indometacina como inhibidor de la ovulación prematura en ciclos de mínima estimulación ovárica y ciclos de estimulación ovárica convencional para tratamientos de fertilización in vitro en pacientes atendidas en el CMN 20 de Noviembre.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

1. Conocer los niveles de hormona luteinizante y progesterona sérica el día del disparo con hCG (hormona gonadotropina coriónica humana).
2. Conocer la tasa de ovulación prematura que se presentaron en estos ciclos.
3. Conocer el porcentaje por ciclo estimulado de ovocitos recuperados.
4. Conocer tasa de embarazo clínico con fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana.

## **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, sometidas a esquemas de estimulación ovárica para tratamientos de fertilización in vitro, ya sean ciclos de mínima estimulación y/o ciclos de estimulación convencional ovárica atendidas en el servicio de Reproducción Humana en el periodo comprendido de abril del 2012 a junio 2013.

Muestra: Se incluyeron 182 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 Abril del 2012 al 30 de Junio del 2013. De las pacientes sometidas a un tratamiento de estimulación ovárica ya sea estimulación ovárica convencional o estimulación ovárica mínima se dividieron en 2 grupos, aquellas tratadas con indometacina como medicamento para inhibir la ovulación y aquellas tratadas con el medicamento control (antagonista de GnRH; cetrotide).

Con la finalidad de hacer un análisis comparativo se toma como grupo control al de las pacientes que recibieron el medicamento con antagonista de GnRH (cetrotide) el cual se inicia a utilizar durante la estimulación ovárica cuando el folículo de mayor tamaño alcanza un tamaño de 14mm o en el sexto día de

estimulación a una dosis de 0.25 mg vía subcutánea diarias y finaliza su aplicación hasta el día de disparo con hCG. La indometacina se administro durante el ciclo de estimulación ovárica iniciando la administración oral de 50mg cada 8 horas cuando el folículo de mayor tamaño alcanza un tamaño de 14mm o en el sexto día de estimulación hasta la noche previa a la realización de captura ovocitaria.

#### Criterios de Inclusión:

- 1.- Pacientes de todos los grupos de edad.
- 2.- Con infertilidad primaria o secundaria
- 3.- Sin comorbilidad asociada.
- 4.- Pacientes que posterior al tratamiento de estimulación ovárica con cetrotide o indometacina se intervinieron a captura de ovocitos.
- 5.- Periodo de tratamiento haya sido en el periodo de abril 2012 a junio 2013.
- 6.- Expediente completo: hojas de estimulación y reportes de laboratorio clínico y de embriología.
- 7.- Resultados de fracción beta y confirmación de saco gestacional por ultrasonido.

#### Criterios de exclusión.

Se excluirán a pacientes en los que durante la evaluación se documenten las siguientes condiciones:

1. Pacientes que por alguna causa indistinta no se haya culminado el tratamiento de estimulación ovárica en el periodo realizado o este se haya cancelado (por ejemplo falta de desarrollo folicular, mala aplicación del medicamento).

#### Criterios de Eliminación:

Pacientes que no cuenten con la información o esta sea incompleta del tratamiento instituido en el expediente clínico.

#### Variables:

Variables independientes.

Infertilidad. Incapacidad para lograr embarazo en un periodo de 12 meses consecutivos de relaciones sexuales regulares sin uso de método anticonceptivo.

Esquema de mínima estimulación ovárica para fertilización in vitro: Consiste en la realización de un ultrasonido basal al segundo o tercer día después del periodo menstrual, posteriormente se realiza una estimulación ovárica y debido a su amplia variedad de protocolos disponibles de mínima estimulación se considera que son aquellos en los que se administran inhibidores de aromatasa o antiestrógenos y/o menotropinas o gonadotropinas en dosis no mayores de 150UI al día. Posteriormente se realizan seguimientos ultrasonográficos y cuando se encuentra en el día 6 de estimulación ovárica (dosis fija) o cuando se encuentra un folículo de tamaño de 14mm o mayor (dosis flexible) se inicia el tratamiento con indometacina a dosis de 50 mg vía oral cada 8 horas con el objetivo de inhibir la ovulación prematura; cuando el folículo presenta un tamaño >18mm es el momento en el cual se administra una dosis única de hormona coriónica humana (10 000UI) o una dosis con agonista de GnRH a dosis de 40U por vía subcutánea como medicamento para maduración ovocitaria, momento en el que se programa realizar captura de ovocitos 34-36 horas después. La paciente continúa con la ingesta de la indometacina hasta la noche previa a su fecha programada para la obtención de ovocitos (aproximadamente 10 a 12 horas previas). Se realiza captura de ovocitos vía vaginal y valoración por embriólogo en laboratorio.

Esquema de estimulación ovárica convencional con hormonas exógenas para fertilización in vitro: Consiste en la realización de ultrasonido basal al segundo o tercer día del periodo menstrual con aplicación de gonadotropinas exógenas a dosis no menor de 225UI al día. Posteriormente se realizan seguimientos ultrasonográficos y cuando se encuentra en el día 6 de estimulación ovárica (dosis fija) o cuando se encuentra un folículo de tamaño de 14mm o mayor (dosis flexible) se inicia el tratamiento con indometacina a dosis de 50 mg vía oral cada 8 horas con el objetivo de inhibir la ovulación prematura. Posteriormente cuando el folículo presenta un tamaño >18mm es el momento en el cual se administra una dosis única de hormona coriónica humana (10 000UI) o una dosis con agonista de GnRH a dosis de 40U por vía subcutánea como medicamento para maduración ovocitaria, momento en el que se programa realizar captura de ovocitos 34-36 horas después. La paciente continúa con la ingesta de la indometacina hasta la noche previa a su fecha programada para la obtención de ovocitos (aproximadamente 10 a 12 horas previas). Se realiza captura de ovocitos vía vaginal, estos son valorados en el laboratorio por el embriólogo.

Variables dependientes.

Efectividad. Se determinara en base a la ausencia de ovulación prematura previo al horario establecido para realizar la captura de los ovocitos en las pacientes que se les realizo un tratamiento de estimulación ovárica mínima o convencional evaluado (Nominal: Efectivo/ No efectivo).

Hormona Luteinizante sérica y Progesterona sérica. Se determinara en base al valor reportado por el laboratorio de hormonas del CMN 20 de Noviembre determinado en UI/L y ng/ml, respectivamente. La muestra sanguínea es tomada en cada paciente el día que se indica el disparo con hCG, previo a la captura ovocitaria. Si al inicio de la captura no encontramos folículos o el número de ellos es menor al estimado a recolectar, con presencia de liquido libre por ultrasonido consideraremos que la paciente ovulo en forma prematura.

Cantidad de ovocitos maduros (obtenidos en metafase II). Así mismo se determinara conocer el porcentaje de ovocitos maduros esperados por ciclo estimulado comparado con los ovocitos recuperados. (Nominal: madurez/inmadurez).

El embarazo clínico se definió como gonatotrofina coriónica humana positiva y la existencia de al menos un saco gestacional con latido cardiaco fetal por ultrasonido.

## **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.



## 10. RESULTADOS

Se revisaron 257 expedientes de las pacientes sometidas a ciclo de Fertilización in vitro durante el período de estudio. Se seleccionaron 182 pacientes que se sometieron a estimulación ovárica en los cuales se utilizó medicamento para inhibir la ovulación con indometacina en 102 (56%) y en el grupo control 80 (44%). (Tabla 1 y 2). De las pacientes a las que se le administro indometacina 54% correspondieron a ciclos de mínima estimulación y 56% ciclos convencionales, del grupo control 46% correspondieron a ciclo de mínima estimulación y 44% a ciclos convencionales.

**Tabla 1. Estimulación ovárica**

<b>Ciclos Estimulados</b>	<b>Indometacina</b>	<b>Control</b>
<b>Totales</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>n (%)</b>		
182 (100)	102 (56)	80 (44)

**Tabla 2. Tipos de estimulación ovárica.**

	<b>Total n (%)</b>	<b>Indometacina n (%)</b>	<b>Control n (%)</b>
Ciclos de estimulación mínima	48 (100)	26 (54)	22 (46)
Ciclos de estimulación convencional	134 (100)	76 (56)	58 (44)

En cuanto a características de las pacientes como edad e índice de masa corporal no hubo diferencias en los grupos de estudio.

**Tabla 3. Características de Pacientes**

<b>Características de pacientes</b>	<b>Indometacina</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
Edad	36.1 ±3.5	35.6 ±3.9	p = .417
IMC	25.8 ±3.8	25.2 ±2.3	p = .240

Los resultados que se obtuvieron del ciclo de estimulación fueron separados en aquellos pacientes que recibieron tratamiento de estimulación ovárica convencional y estimulación mínima.

Los resultados obtenidos de las pacientes con ciclos de estimulación ovárica convencional hubo diferencia significativa en los ovocitos capturados con el grupo de indometacina se obtuvieron  $4.89 \pm 3.8$  y con el grupo control  $7.63 \pm 5.6$  con una  $p=.004$ , grosor endometrial en el grupo de indometacina  $10 \pm 1.9$  en el grupo control  $9.1 \pm 1.6$  con una  $p=.002$ , en el valor de hormona luteinizante en el día del disparo con hCG en el grupo de indometacina fue una media de  $3.59 \pm 4.2$  observando un mayor valor que en el grupo control que fue de  $2.07 \pm 2.4$  con una  $p = 0.01$ . Los resultados de valor hormonal de estradiol y progesterona fueron similares en ambos grupos, sin embargo se observó un aumento del valor hormonal de progesterona en ambos grupos, el que utilizó indometacina  $2.44 \pm 4$  y el grupo control  $2.55 \pm 6$ .

**Tabla 2. Resultados de Ciclo con Estimulación Convencional**

Estimulación convencional	Indometacina	Control	p
Días de estimulación	9.67 ±1.7	9.31 ±1.20	p = .235
Ovocitos recuperados	4.89 ±3.8	7.63 ±5.6	p = .004
Grosor endometrial	10.0 ±1.9	9.1 ±1.6	p = .002
LH día del disparo con hCG	3.59 ±4.2	2.07 ±2.4	p = 0.01
Estradiol día del disparo con hCG	1215 ±743	1259 ±644	p = 0.74
Progesterona día del disparo con hCG	2.44 ±4	2.55 ±6	p =0.91

Los resultados obtenidos de las pacientes con ciclos de estimulación ovárica mínima no hubo diferencia significativa en los ovocitos capturados, días de estimulación ovárica, grosor endometrial, valores hormonales de estradiol y progesterona en ambos grupos tratados con indometacina ni antagonista de GnRH. Si existió diferencia significativa en los resultados de hormona luteinizante del día de disparo obteniendo en el grupo de la indometacina  $9.53 \pm 7.5$  en comparación con el grupo control  $2.91 \pm 7.5$  con una  $p = 0.001$ .

**Tabla 2. Resultados de Ciclo con Estimulación Mínima**

Estimulación Mínima	Indometacina	Control	p
Días de estimulación	9.72 ±1.5	9.63 ±1.7	p = .847
Ovocitos recuperados	4.0 ±3.0	4.6 ±4.1	p = .609
Grosor endometrial	8.36 ±1.7	9.09 ±2.1	p = .189
LH día del disparo con hCG	9.53 ±7.5	2.91 ±2.1	p = 0.001
Estradiol día del disparo con hCG	837 ±516	740 ±637	p = .549
Progesterona día del disparo con hCG	1.85 ±1.9	1.2 ±1.9	p =.275

**Tabla 5. Resultados De Ovulación Prematura**

	Indometacina (n: 102)	Control (Antagonista de GnRH) (n: 80)
Ovulación Prematura en Ciclo de estimulación Convencional	2 (1.9 %)	0 (0%)
Ovulación Prematura en Ciclo de estimulación Mínima	2 (1.9%)	0 (0%)
TOTAL	4 (3.8%)	0 (0%)

En el grupo donde se utilizó indometacina como medicamento para inhibición de la ovulación se evidenció ovulación prematura durante la realización de captura ovocitaria con la presencia de folículo dominante colapsado y/o líquido libre en fondo de saco de Douglas, con un resultado en ciclos convencionales de 2 pacientes (1.9%) y en ciclos de mínima estimulación en 2 paciente (1.9%), no se evidenció ovulación prematura en las pacientes que estuvieron en estimulación ovárica en el grupo control.

**Tabla 6. Resultados de embarazo en ciclo convencional**

	Indometacina	Control	
Beta hCG positiva	14 /76 (18)	14 /58 (24)	
Embarazo clínico	8 /76 (10.5)	9 /58 (15.5)	
Abortos	0 (0)	0 (0)	

El resultado de prueba de embarazo en el grupo de estimulación convencional fue mayor en el grupo control con un 24% de fracciones beta de hCG positivas comparado con 18% del grupo de indometacina. Embarazo clínico de 15.5% en el grupo control comparado con 10.5% con el grupo de indometacina.

**Tabla 6. Resultados de embarazo en ciclo de estimulación mínima**

	Indometacina	Control	p
Beta hCG positiva	7 /26 (27)	6 /22 (27)	NS
Embarazo clínico	7 /26 (27)	5 /22 (22.7)	NS
Abortos	0 (0)	1 (2.2)	

El resultado de prueba de embarazo en el grupo de estimulación mínima fue igual en el grupo control comparado con el de indometacina con un 24% de fracciones beta de hCG positivas. En los resultados de embarazo clínico fue mayor en el grupo de indometacina con un 27% comparado con el grupo control que fue de 22.5%. Se presentó un porcentaje de aborto en el primer trimestre de embarazo en el grupo control de 2.2%, en el indometacina no se encontró aborto en ninguna de las pacientes



## 11. DISCUSION

Durante el ciclo de estimulación ovárica se requiere del uso de un medicamento para inhibir la ovulación prematura, con el objetivo de al finalizar la misma lograr la captura de los ovocitos los cuales posteriormente se realizara fertilización in vitro y transferencia de un embrión en desarrollo.

La administración de indometacina como medicamento para inhibición de la ovulación puede ser efectiva en algunas circunstancias sin embargo el uso de la indometacina no evita que se presente el pico prematuro de hormona luteinizante y esto provocar cambios a nivel de los folículos preovulatorios y a nivel endometrial disminuyendo la posibilidad de un embarazo. A pesar de ello la presencia de ovulación prematura en ambos tipos de estimulación ovárica con el uso de indometacina fue baja (3.94 y 3.70%). No existe en la literatura resultados comparables al nuestro ya que no se ha reportado el uso de indometacina en ciclos convencionales.

La elevación de hormona luteinizante así como la evidencia de elevación de progesterona previo a la aplicación de hCG aumenta la posibilidad de ovulación prematura así como decidualización endometrial con efecto deletéreo a un ciclo ovárico estimulado. En este estudio la presencia de elevación significativa de hormona luteinizante y de progesterona se evidenciaron en ciclos de estimulación ovárica mínima y ciclos de estimulación ovárica convencional, respectivamente.

## 12. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos en este estudio observacional, retrolectivo; el uso de indometacina en ciclos de estimulación ovárica controlada fue comparable al uso del antagonista de GnRH (medicamento control) para inhibir la ovulación prematura. Se observó aumento en ambos grupos de forma similar del valor de progesterona sérica previo al disparo con hCG en ciclos convencionales, y en el grupo de indometacina elevación sérica de hormona luteinizante en ciclos de mínima estimulación con una  $p=0.001$ . Se evidenció clínicamente ovulación espontánea previo a la captura de ovocitos en ciclos de mínima estimulación y convencionales en un total de 3.8% (1.9 y 1.9% respectivamente). Sin embargo el porcentaje de ovulación prematura evidenciado fue mínimo y la tasa de embarazo fue similar en ciclos de mínima estimulación del grupo control con el grupo de la indometacina.

En el presente estudio la indometacina mostró efectividad por lo que puede ser un medicamento opcional de muy bajo costo en algunas pacientes que se encuentren en tratamiento de reproducción asistida. Podemos considerarlo como una alternativa en ciclos de estimulación ovárica en los que por alguna razón no exista la posibilidad de otorgarse el tratamiento con análogo de GnRH, con conocimiento previo de vigilar más estrechamente la presencia de pico prematuro de LH y elevación de progesterona durante el ciclo estimulado.

Así mismo y de acuerdo a otras revisiones puede ser una opción en caso de prever por alguna causa un retraso en la captura ovocitaria, o ser adicionado al uso del agonista o antagonista de la GnRH con la posibilidad de presentar mejores resultados para inhibir la ovulación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. L. Speroff, M. Fritz. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 7ma edición. Lippincott W&W. Capítulo 2, 3 y 6.
2. J. Sirois, K. Sayasith, K. Brown, et al. Cyclooxygenase-2 and its role in ovulation: a 200 account. Human Reproduct. Vol. 10, No 5, pp. 373-385, 2004.
3. Athanasiou S, Bourne TH, Kjalid A eta I; 1996 Effects of indomethacin on follicular structure, vascularity and function over the periovulatory period in women. Fertility and Serility 65, 556-560.
4. JE Fortune, EL Willis, PJ Bridges, CS Yang. The periovulatory period in cattel: progesterone, prostaglandins, oxytocin and ADAMTS proteases. Anim Reprod, V 6, p 60-71, 2009.
5. Liu j y Sirois. Follicle size-dependent induction of prostaglandin G/H synthase-2 during superovulation in cattle. Biol Reprod 1998; 58, 1527-1532.
6. Mendoca LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C et al. 2000 Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. Rheumatology (Oxford) 39, 880-882.
7. IJ Kadoch, M Al-Khaduri, S Phillips, et al. Spontaneous ovulation rate before oocyte retrieval in modified natural cycle IVF with and without indomethacin. Reproductive BioMedicine Online. Vol 16, No 2, 2008, 245-249.
8. Nargud G, Wei CC.. Successful planned delay of ovulation for one week with indomethacin. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, Vol. 13, No. 8, 1996.
9. Nargud G, Waterstone J, Bland JM, Phillips Z, Parsons J, Campbell S. Cumulative conception and live birth rates in natural (unstimulated) IVF cycles. Hum Reproduct 2001;16 :259-262.
10. R. Bernabeu, M. Roca, A.Torres, J.Ten. Indomethacin effect on implantation rates in oocyte recipients. Human Reproduct, Vol 21, No. 2, pp. 364-369, 2006.

## 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 está 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 sobrevivencia 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 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 prematuridad 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\_\_\_\_.