



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA REPRODUCTIVA**

**“COMPORTAMIENTO DE LOS CICLOS DE FIV/ICSI
EN PACIENTES MAYORES Y MENORS DE 35 AÑOS:
ANÁLISIS DE 700 CICLOS”**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA:

DRA. DORA PAULINA DE MATA RUIZ

DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO

DIRECTOR DE TESIS



MEXICO, D.F.

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TITULO:

“COMPORTAMIENTO DE LOS CICLOS DE FIV/ICSI
EN PACIENTES MAYORES Y MENORES DE 35 AÑOS:
ANÁLISIS DE 700 CICLOS”



DR. ENRIQUE ALFONSO GÓMEZ SÁNCHEZ
Director de Enseñanza



DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ
Profesor Titular de Biología de la Reproducción Humana



DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO
Director de Tesis y Asesor Metodológico

DEDICATORIA

A DIOS

Fuerza omnipotente que me impulsa hacia el logro de mis metas.

A MIS PADRES

José Francisco De Mata Vela y Dora Luvia Ruiz Méndez de De Mata

Seres a quienes debo todo lo que soy, como parte de la cosecha de todo lo que en mí sembraron y como reflejo de su ejemplo y dedicación.
Infinitas gracias por su apoyo incondicional en todo momento.

A MI ESPOSO

Abner Gamaliel Santos López

Con profundo amor y agradecimiento por ser parte indispensable de este triunfo que juntos construimos y ahora compartimos.

A MIS HERMANAS

Diana Paola y Lucía Desireé

Mis mejores amigas y con quienes comparto una misma raíz, gracias por apoyarme siempre.

A MI ABUELITA Y TIA ELLY

Paulina Vela Álvarez y Emma Elizabeth De Mata Vela

Gracias por su apoyo en todo momento

AGRADECIMIENTOS

A MÉXICO

Por abrirme sus puertas y acogerme durante los dos años de la especialización

A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO (UNAM)

Por el honor de ser egresada de tan prestigiosa casa de estudios

AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA (INPer)

Por cada uno de los médicos especialistas que con sus enseñanzas
contribuyeron a mi formación profesional

*“Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia
otorgada por el Gobierno de México, a través de la
Secretaría de Relaciones Exteriores”*

INDICE

	Página
Resumen	6
Abstract	7
Introducción	8
Material y Método	11
Resultados	16
Discusión	20
Conclusiones	26
Referencias	28
Cuadros y Gráficas	30

RESUMEN

Antecedentes: La edad es el principal factor pronóstico de fertilidad femenina debido a la disminución en la cantidad y calidad ovocitaria, que conlleva a un descenso de la función ovárica que afecta los resultados de ciclos de FIV/ICSI. La tendencia de la mujer a postergar el embarazo, ha llevado al estudio del comportamiento de éstos ciclos en pacientes de edad reproductiva avanzada principalmente en lo referente a tasas de embarazo y nacido vivo.

Objetivo: Comparar los resultados de ciclos de FIV/ICSI en pacientes ≥ 35 vs <35 años, en relación a las características de la HOC, número y calidad de ovocitos capturados y tasas de fertilización, implantación y embarazo.

Material y método: Estudio de cohorte, retrospectivo, comparativo, realizado en el INPer del 1 enero 2011 - 28 febrero 2014. Se incluyeron 485 pacientes que realizaron 528 ciclos. La población se dividió en Grupo I <35 y Grupo II ≥ 35 años para el análisis comparativo.

Resultados: La dosis total de FSH usada fue 2560 vs. 2013 UI, $p < 0.001$, en ≥ 35 vs. <35 años, el número de folículos totales y de ovocitos maduros de 14.3 vs. 16.9 y 6.8 vs. 8.2 ($p < 0.05$) respectivamente. Las tasas de fertilización e implantación fueron de 64.6% vs. 70.5% y 17.3% vs. 22.1% $p < 0.04$ para los Grupos II vs. I y las tasas de embarazo clínico y nacido vivo fueron 27.1% vs. 33.5% y 14.4% vs. 16.3% respectivamente.

Conclusiones: Se obtienen mejores resultados en ciclos de FIV/ICSI en mujeres <35 años.

Palabras clave: Edad, Reproducción Asistida, FIV/ICSI

ABSTRACT

Background: Age is the principal prognosis factor for female fertility secondary to a natural oocyte quantity and quality decline with advancing age, which carries a ovarian reserve depletion with poor outcomes in IVF/ICSI cycles. The average age for childbearing has increased over the time, many studies has been done to notice the behavior of high complexity cycles in aging women regarding its main outcome which is pregnancy and live birth rates.

Objective: To compare the outcomes of IVF/ICSI cycles between women aged < 35 years vs women aged ≥ 35 years, related to controlled ovarian hyperstimulation features, oocyte retrieved quantity and quality, fertilization, implantation and pregnancy rates.

Materials and Methods: Cohort, retrospective and comparative study. A total of 528 IVF/ICSI cycles in 485 patients between January 1st 2011 to February 28th 2014 were included. Total cycles were divided to make the comparative analysis: Group I (< 35 years) and Group II (≥ 35 years).

Results: The total FSH dose used for ovarian hyperstimulation was 2560 vs. 2013 UI, $p < 0.001$, Group II vs. Group I. The total follicles number and mature oocytes retrieved were 14.3 vs. 16.9 and 6.8 vs. 8.2 ($p < 0.05$) respectively. Fertilization and implantation rates were 64.6% vs. 70.5% and 17.3% vs. 22.1%, ($p = 0.04$) for Group II and Group I. Clinical pregnancy and live-birth rates were 27.1% vs. 33.5% and 14.4% vs. 16.3% respectively.

Conclusions: Better outcomes in IVF/ICSI cycles were obtained in women <35 years.

Key words: Age, Assisted Reproduction, IVF/ICSI

INTRODUCCIÓN

El declive en la fertilidad de la mujer conforme aumenta la edad, es un proceso bien conocido que presenta variaciones individuales; sin embargo, durante las últimas décadas se ha observado en muchas mujeres el fenómeno de postergar la maternidad debido a múltiples factores, dentro de los que destacan el completar estudios académicos y lograr una estabilidad tanto laboral y económica como emocional.

La disminución natural de la fertilidad femenina comienza alrededor de los 30 años de edad y se hace más acentuada después de los 35 años debido a una disminución gradual de la función ovárica¹, por lo que se recomienda referir a estas pacientes tras 6 meses de búsqueda de embarazo e iniciar estudio especializado.^{1,2}

El principal factor determinante de la disminución de la función ovárica con la edad, es la pérdida continua de ovocitos que inicia en la vida intrauterina y se prolonga hasta la menopausia, cuando solo quedan unos cientos de ellos. Se ovulan tan solo alrededor de 400 a 500 óvulos a lo largo del período reproductivo y el resto sufre atresia.¹ Además del descenso en el número de ovocitos, existe también alteración de la calidad ovocitaria con la edad, lo que provoca aumento en la tasa de aneuploidías, alterando aún más el potencial reproductivo de la mujer e incrementando el riesgo de embarazos con alteraciones cromosómicas y de abortos espontáneos.^{1,3}

La evaluación de la reserva ovárica ayuda a determinar el potencial reproductivo en cuanto al recuento folicular y a la calidad ovocitaria. Mujeres con reserva ovárica disminuida presentan baja respuesta a la estimulación ovárica, requieren altas dosis de gonadotropinas y tienen mayores tasas de cancelación en ciclos de fertilización in vitro (FIV)², por lo que se obtienen bajas tasas de embarazo con Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). Se aconseja

realizar pruebas de reserva ovárica en mujeres de 35 años o más, y en menores de 35 años únicamente cuando presenten algún factor de riesgo asociado.^{1,2}

Hoy en día gracias al avance en las técnicas de reproducción asistida se puede ofrecer a mujeres de edad avanzada e infertilidad diversas opciones de tratamiento; sin embargo, ninguna de ellas contrarresta el descenso natural de fertilidad que ocurre con la edad. Múltiples estudios se han publicado a través de los años demostrando esta asociación. Desde 1999 se ha reportado disminución en las tasas de embarazo con las TRA, siendo las tasas de nacido vivo por ciclo de FIV de 32.2% en mujeres < de 35 años, de 18.5% en mujeres de 38 a 40 años y disminuyendo hasta 5% en mujeres de 43 años o más.²

Un estudio canadiense en 2007 reportó tasas de nacidos vivos tras ciclos de FIV de 37.4% en menores de 35 años, de 26.5% para mujeres de 35 a 39 años y de 11.4% para mayores de 40, concluyendo que la edad es el factor pronóstico más significativo para el éxito en ciclos de FIV.¹

Así mismo, otros autores en 2009, reportaron tasas de nacidos vivos en ciclos de FIV de 19.2% cayendo hasta 12.7% en mujeres de 38-39 y de 40-42 años respectivamente.³ Resultados con la misma tendencia se han reportado más recientemente por ciclo iniciado de FIV en Estados Unidos, con tasas de recién nacido vivo de 41.5% en mujeres < de 35 años, de 31.9% entre 35-37 años, 22.1% de 38-40 años, 12.4% de 41-42 años, 5% de 43-44 años y 1% en > de 44 años.⁴

Teniendo en cuenta la tendencia al aumento del número de pacientes mayores de 35 años que consultan por problemas de fertilidad y los estudios que confirman la edad de la mujer como uno de los factores pronósticos más importantes en los resultados de los ciclos de FIV, se decidió realizar el presente estudio para observar el comportamiento a éste respecto en la Unidad de Reproducción Asistida, teniendo como objetivo principal comparar los resultados de ciclos de alta complejidad (FIV/ICSI), en pacientes \geq 35 años

versus pacientes menores de 35 años, en relación a las características del proceso de hiperestimulación ovárica controlada (HOC), número y calidad de ovocitos capturados, tasa de fertilización, tasa de implantación y tasa de embarazo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte, retrospectivo y comparativo, realizado en la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología del 1 de enero de 2011 al 28 de febrero de 2014.

Se incluyeron en el estudio 485 pacientes que se sometieron a 528 ciclos de alta complejidad de los cuales, 327 fueron por FIV, 157 por ICSI y 44 por PICS; todos ellos concluidos con transferencia embrionaria en fresco en el período de tiempo descrito, excluyendo aquellos ciclos de transferencia de embriones congelados y los ciclos cancelados por cualquier causa.

Para la elaboración de la base de datos, se realizó la revisión de las hojas de registro de ciclos de reproducción, contenidas en las carpetas clasificadas por mes y año en la Unidad de Reproducción Asistida. Además, se revisaron los registros del Laboratorio de Embriología y del Área de Ultrasonido para obtener información de la cantidad y calidad ovocitaria y embrionaria; así como el número de sacos gestacionales observados por ultrasonido al concluir satisfactoriamente un ciclo. Finalmente, se solicitaron en archivo clínico los expedientes de las pacientes que lograron embarazo clínico en busca de la evolución del mismo.

En el período descrito se iniciaron 700 ciclos de alta complejidad, de los cuales 96 ciclos se cancelaron previo a la captura ovular y 76 no concluyeron con transferencia embrionaria, por lo que se incluyeron finalmente 528 ciclos. Para realizar el análisis comparativo de las variables, la población se dividió en dos grupos de acuerdo a la edad: en el grupo I < 35 años se incluyeron 370 ciclos y en el grupo II ≥ 35 años fueron 330 ciclos.

Definición de variables

Las variables analizadas en el estudio fueron:

- Edad: años cumplidos de la mujer al momento de ingreso al ciclo de hiperestimulación ovárica controlada (HOC).
- Tipo de infertilidad: primaria o secundaria según la existencia o no embarazos previos.
- Tiempo de infertilidad: años de búsqueda de embarazo.
- Factor alterado: causa por la cual no se logra embarazo.
- Nivel basal de FSH: cantidad de hormona FSH medida en mUI/ml previo al inicio de estimulación ovárica (día 2-3 de ciclo).
- Días de estimulación: días requeridos para lograr criterios de aplicación de hCG.
- Dosis total de gonadotropina (FSH y/o hMG): cantidad total en UI que la paciente utilizó durante la HOC.
- Número de folículos totales: total de folículos que la paciente desarrolló al final de la HOC.
- Número de folículos maduros: cantidad de folículos ≥ 18 mm. al final de la HOC.
- Grosor endometrial: longitud antero-posterior del endometrio medida a 1 cm. del fondo uterino, en corte sagital (expresada en mm.).
- Calidad ovocitaria: cantidad de ovocitos en metafase II capturados tras HOC.
- Tasa de fertilización: calculada en porcentaje; número de ovocitos fertilizados entre total de ovocitos capturados.
- Tasa de implantación: calculada en porcentaje; número de sacos gestacionales observados por ultrasonido entre el número de embriones transferidos.
- Tasa de embarazo clínico: calculada en porcentaje; número total de embarazos logrados entre el total de ciclos con transferencia embrionaria. Embarazo clínico se definió como la presencia de saco gestacional y embrión con latido cardíaco por ultrasonido a las seis semanas posteriores a la transferencia.

Protocolo de hiperestimulación ovárica controlada

En todas las pacientes se iniciaron anticonceptivos orales combinados (AOC) desde el ciclo previo al de inicio de hiperestimulación ovárica controlada. Se incluyeron ciclos con diferentes protocolos de estimulación, con uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (agonistas-GnRHa y antagonistas- GnRHant); los cuales fueron asignados de forma individualizada por el grupo de especialistas de la institución con base en la edad, índice de masa corporal (IMC), causa de la infertilidad (factor alterado de infertilidad) y antecedentes personales de cada paciente.

El GnRHa, se usó en protocolo largo y corto (flare). El protocolo largo con agonistas de GnRH se usó en la mayoría de los casos en pacientes mayores de 35 años y con antecedente de un ciclo previo con antagonista sin éxito y el protocolo corto de agonista (flare) en pacientes con antecedente de baja respuesta en un ciclo previo (< de 3 ovocitos capturados).

En los ciclos con protocolo largo de agonista, se inició la aplicación de 1mg/día de Acetato de Leuprolide (Lucrin Solution Kit ® Abott) vía subcutánea (SC) en la mitad de la fase lútea del ciclo previo y antes de suspender AOC, hasta la desensibilización hipofisaria (niveles séricos de FSH y LH \leq 5 mUI/mL); luego se disminuyó la dosis de agonista a 0.5mg/día y se inició la hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas. En el grupo de pacientes en el que se utilizó el protocolo corto con agonistas de la GnRH (flare), se inició la aplicación SC de 1mg/día de acetato de leuprolide durante los primeros 3 días del ciclo, para luego disminuir la dosis a 0.5 mg/día a partir del cuarto día y hasta terminar la HOC.

En los ciclos con antagonista, se utilizaron tanto el protocolo fijo como el flexible, con inicio de la administración subcutánea de 0.25 mg/d de Acetato de Cetrorelix (Cetrotide® Merk Serono) a partir del día 6 de estimulación o en el

día en que se observó por ultrasonido al menos 1 folículo con 14 mm. de diámetro respectivamente.

En día 2 ó 3 del ciclo, se realizó la medición basal de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol (E2); además de ultrasonido transvaginal (transductor endovaginal multifrecuencia 6.0, 8.0 y 10.0 MHz, Philips) para determinar el recuento de folículos antrales y el volumen ovárico. Se inició la HOC con gonadotropinas recombinantes de aplicación diaria subcutánea, rFSH sola o en combinación con hMG (Gonal-F® Merck-Serono /Merapur® Ferring), en dosis individualizadas de inicio entre 150 y 300 UI/día; las cuales se ajustaron en base a los niveles hormonales (FSH, LH, E2 y Progesterona) y a la respuesta ovárica durante la HOC a partir del día 7 del ciclo. Se realizaron seguimientos regulares y mediciones hormonales seriadas de acuerdo a la respuesta ovárica en cada caso hasta la aplicación de la hCG.

Se utilizó como criterio de inducción de ovulación 3 o más folículos \geq 18mm. por ultrasonido y se realizó la inducción de ovulación con 250 μ g de hCGr (Ovidrel® Merck-Serono). La recuperación de ovocitos se efectuó por vía transvaginal guiada por ultrasonido, después de 34 a 36 horas de la aplicación de hCG.

La inseminación o inyección de los ovocitos recuperados (según fuera el caso de FIV, ICSI o PCSI) se realizó con espermatozoides de la muestra seminal previamente capacitada, y se corroboró fertilización 16 a 20 horas después con la identificación de dos pronúcleos. Se procedió al cultivo de los preembriones valorando la segmentación cada 24 horas, hasta la transferencia embrionaria 72 horas después de la captura ovular.

El soporte de fase lútea se inició a partir del día de la captura ovular, con progesterona micronizada vía vaginal (Geslutin® Asofarma), 200mg cada 8 horas. El diagnóstico de embarazo se efectuó mediante la determinación sérica

de la fracción β hCG dos semanas después de la transferencia embrionaria lo cual se corroboró clínicamente con ultrasonido transvaginal catorce días después.

Análisis de hormonas

Las concentraciones séricas de FSH, LH, estradiol, progesterona y unidad beta de hCG se determinaron por inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (IMMULITE® 2000 Systems, SIEMENS). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 3.1% y 7.9% para FSH, de 3.5% y 7.1% para LH, de 4.9% y 7.1% para estradiol, de 7% y 9.5% para progesterona y de 2.5% y 4.8% para la unidad beta de hCG.

Análisis estadístico

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

RESULTADOS

En el período de estudio de tres años (1 de enero 2011 a 28 de febrero 2014), se iniciaron un total de 700 ciclos de alta complejidad en 619 pacientes. La edad promedio de las pacientes que ingresaron a ciclo fue de 33.8 años y la edad de la pareja de 35.9 años; el índice de masa corporal (IMC) con el que las pacientes iniciaron hiperestimulación ovárica controlada situó a la mayoría, en el rango de sobrepeso según la clasificación de la OMS.⁵

En relación al tipo de infertilidad, en la mayor parte de ciclos las pacientes presentaron infertilidad primaria; el tiempo promedio de búsqueda intencionada de embarazo por las parejas fue de 6 años, estando en la mayor parte de los casos dos o más factores asociados como causa de infertilidad. Los datos clínicos basales se presentan en los Cuadros No.1 y 2.

En lo que al análogo utilizado en el protocolo de estimulación se refiere, el mayor porcentaje de ciclos fue con antagonista de GnRH seguido del protocolo flare con agonista de GnRH.

Para la hiperestimulación ovárica controlada (HOC), en el 56.8% de los ciclos se utilizó únicamente FSHr, en el 40.6% se le asoció hMG (FSHr + hMG) y en el 2.6% restante se utilizó hMG únicamente. El tiempo promedio de estimulación con gonadotropinas fue de nueve días, la inducción de ovulación se realizó en día once, encontrando un grosor endometrial promedio de 10mm. para el día de aplicación de hCG. El recuento folicular total promedio por USG fue de 13, de los cuales 7 folículos en promedio se consideraron maduros (≥ 18 mm). Las características de la HOC, con dosis de gonadotropinas utilizadas y días de análogo, así como las determinaciones hormonales en día 7 y en día de aplicación de hCG, se muestran en el Cuadro No.3.

De los 700 ciclos iniciados, 96 (13.7%) se cancelaron previo a la captura ovular y 76 (10.8%) no llegaron a transferencia embrionaria; por lo que los resultados finales se obtienen con base en los 528 ciclos completos realizados.

Respecto a la técnica de reproducción asistida utilizada, se realizó FIV en el 61% de los ciclos, basado en los parámetros seminales post-capacitación espermática para la elección del método de fertilización asistida, Cuadro No.3. Los resultados obtenidos en cuanto a tasas de fertilización, implantación y embarazo se presentan en el Cuadro No.4.

Como ya se describió, el total de ciclos se dividió en dos grupos con base en la edad de las pacientes al inicio de la estimulación, con el objetivo de determinar si existía diferencia significativa entre ambos en cuanto a las características demográficas, las características de la HOC y finalmente en los resultados de los mismos. En el Grupo I (< 35 años) se incluyeron 370 ciclos y en el Grupo II (\geq 35 años) un total de 330.

De los 700 ciclos iniciados, 604 llegaron a la captura ovocitaria, de los cuales 54.6% fueron del grupo I y 45.4% del grupo II. Noventa y seis ciclos fueron cancelados por falta de respuesta previo a la captura ovular, de los cuales 40 (41.7%) corresponden al grupo de menores de 35 años y 56 (58.3%) al grupo de \geq 35 años ($p= 0.012$).

No se observó diferencia significativa entre los grupos en el IMC, tiempo de infertilidad y niveles basales hormonales. Cuadro No.5.

El porcentaje de pacientes con infertilidad primaria fue significativamente superior en el Grupo I vs. II ($p=0.034$). Cuadro No.6.

La técnica de reproducción asistida empleada también mostró diferencia entre los grupos ($p<0.001$), siendo la FIV más utilizada en < de 35 años y el ICSI en el grupo de \geq 35 años. Cuadro No. 7.

En cuanto al protocolo de HOC, la FSHr fue la gonadotropina más frecuentemente utilizada en el Grupo I (67.5% de los ciclos) mientras que la asociación de hMG y FSHr fue el protocolo más frecuentemente usado en el Grupo II (52.9% de los ciclos). Respecto al tipo de análogo, se observó

diferencia significativa a favor del uso de antagonista en ambos grupos ($p < 0.001$). Cuadro No. 7.

En lo que se refiere a las características de la HOC, el tiempo de estimulación no presentó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos; sin embargo la dosis total de gonadotropina utilizada (FSH) así como el tiempo de aplicación del antagonista fueron mayores en el Grupo II, logrando diferencia significativa ($p < 0.001$).

El nivel de estradiol en día de aplicación de hCG no alcanzó diferencia significativa entre los grupos, así como tampoco la cantidad de folículos maduros. El número total de ovocitos capturados, de ovocitos maduros (MII) encontrados y total de ovocitos fertilizados si alcanzó diferencia significativa entre los grupos ($p < 0.05$); sin embargo, no hubo diferencia respecto al número de embriones transferidos. Cuadro No.8.

De los 604 ciclos que llegaron a la captura ovular, 528 concluyeron con transferencia embrionaria, 303 (57.3%) corresponden al grupo de < 35 años, mientras 225 (42.7%) pertenecen al grupo ≥ 35 años. La principal causa de cancelación de la transferencia de embriones fue la falla en la fertilización, ocurriendo el mayor porcentaje de éstas cancelaciones en el Grupo II (66.7%).

Las tasas de fertilización e implantación alcanzaron diferencia significativa entre los grupos ($p = 0.04$) ambas a favor del Grupo < 35 años. Grafica No. 1.

Del total de ciclos en los que se consiguió embarazo clínico (155), el 63.2% (98) fue en el grupo de < 35 años y 36.8% (57) en el grupo ≥ 35 años, siendo la tasa de embarazo clínico de 33.7 y 27.1% en el Grupo I y II respectivamente ($p = 0.11$). Así mismo, la tasa de nacido vivo tampoco alcanzó diferencia significativa entre los grupos ($p = 0.23$). Cuadro No.9 y Grafica No. 2.

Se analizó así mismo el comportamiento de la tasa de embarazo clínico en el Grupo II (≥ 35 años) subdividiendo éste en un grupo de 35 a 38 años y otro mayor a 38 años, encontrando que en éstos subgrupos se embarazaron el 93% (53) y el 7% (4) respectivamente, lo que arrojó una tasa de embarazo clínico por subgrupo de 25.2 y 1.9% respectivamente.

DISCUSIÓN

Son varios ya los reportes en la literatura acerca del efecto de la edad en los resultados de los ciclos de FIV/ICSI.^{3,6,7,8} En México, existe un reporte institucional acerca de los resultados perinatales de los ciclos de Reproducción Asistida (RA)⁹; sin embargo, hasta la fecha no se había investigado en la Unidad de Reproducción Asistida, el comportamiento y los resultados de los ciclos de alta complejidad en relación con la edad.

Los hallazgos obtenidos en el presente trabajo de investigación muestran la misma tendencia reportada en la literatura^{1,3,5,6,7,10} siendo la edad de la mujer el principal factor pronóstico de fertilidad incluso con el uso de TRA de alta complejidad. Es importante mencionar que a pesar del incremento en el número de pacientes ≥ 35 años que consultan por infertilidad, el promedio de edad para inicio de un ciclo de hiperestimulación ovárica en la población estudiada fue de 33.8 años (con rangos entre 20 a 43 años) debido a que por normas de ingreso al Instituto, la edad máxima de la paciente debe ser de 35 años; sin embargo son varias las pacientes mayores de 35 años que ingresan a un ciclo de RA ya que varias de ellas cumplen y sobrepasan ése límite de edad siendo ya pacientes del hospital.

Del total de ciclos cancelados, tanto previo a la captura ovular como previo a la transferencia embrionaria, la mayor tasa de cancelación se obtuvo en el grupo ≥ 35 años (61%); estos resultados demuestran que la baja respuesta a la estimulación y la falla de fertilización, principales causas de cancelación en éste estudio, ocurren con mayor frecuencia en edad reproductiva avanzada como consecuencia de la baja calidad ovocitaria, sin descartar la posible asociación del factor masculino en la falla de fertilización. Estudios internacionales también reportan que la edad, como factor independiente, tiene un efecto significativo en el porcentaje de ciclos cancelados.^{5,8,11}

Debido al efecto de la edad en la reserva ovárica, resulta importante medirla en pacientes mayores de 35 años previo al inicio de un ciclo de HOC.^{1-4,6,11} En el actual estudio el nivel sérico basal de FSH, como marcador endócrino de la función ovárica y predictor de embarazo, no presentó diferencia significativa entre los grupos, siendo en promedio 7.6 mUI/ml en el grupo ≥ 35 años, lo cual concuerda con algunos autores en que la edad es mejor factor predictivo que los niveles de FSH.^{11, 12}

Estudios de reproducción asistida en poblaciones de mujeres > 35 años, muestran el uso de agonista de GnRH (aGnRH) en mayor proporción que el de antagonista, debido a mejores resultados con su uso en cuanto al reclutamiento y desarrollo folicular y al número de ovocitos capturados ^{6,7,8,10}, situación que también se pudo observar en el presente estudio donde un mayor número de pacientes en el Grupo II usó un aGnRH en protocolo largo y flare en comparación con el Grupo I, donde a su vez se usó con mayor frecuencia un antagonista de GnRH (antGnRH). De cualquier manera existen autores que asocian la edad únicamente, a la baja cantidad y calidad de ovocitos recuperados, independientemente del tipo de análogo usado dentro del protocolo de estimulación utilizado.¹¹

Estudios comparativos entre poblaciones mayores de 35 años y poblaciones más jóvenes, reportan que la dosis de gonadotropina exógena empleada para la estimulación, tiende a ser mayor conforme aumenta la edad.^{13,14} De la misma manera, en la población de éste estudio se encontró una diferencia significativa en cuanto a la dosis total de FSH utilizada entre ambos grupos, siendo mayor en el grupo ≥ 35 años, con un promedio en 2,560 vs 2,013 UI en el Grupo de <35 años ($p < 0.001$).

Un reciente estudio reportó asociación inversa entre la dosis de de gonadotropinas utilizadas y el grosor endometrial, con consecuencias negativas en las tasas de implantación y embarazo clínico a mayor dosis utilizada; sin

embargo esto fue más acentuado en < de 35 años.¹⁴ El presente estudio no mostró diferencia en cuanto al grosor endometrial entre los grupos.

Mujeres de edad reproductiva avanzada tienen baja respuesta a la HOC.⁸ Un estudio asiático que analizó los efectos de la edad en los ciclos de FIV, demostró que la cantidad de folículos tras la estimulación ovárica es menor en los grupos de mayor edad; disminuyendo de 12 folículos promedio en ≤ 30 años hasta 9 en ≥ 36 años ($p < 0.01$).⁸ En la población de estudio también se alcanzó diferencia significativa entre los grupos ($p = 0.041$) en cuanto al recuento folicular total, con un promedio de 16 folículos en el grupo I y 14 en el grupo II y aunque la diferencia en el número de folículos maduros ($\geq 18\text{mm}$) también se presentó a favor del grupo I, ésta no fue significativa.

La cantidad de ovocitos recuperados tras la captura es un factor limitante del éxito de un ciclo de HOC en pacientes > 40 años.¹¹ Tras la estimulación ovárica en ciclos de FIV, hasta un 30% de los ovocitos capturados son inmaduros con una baja capacidad de fertilizar y el porcentaje de éstos aumenta por arriba de los 40 años.¹³ El estudio asiático anteriormente citado, reportó un promedio de 9 ovocitos recuperados tras la captura en < 30 años vs. 6 obtenidos en ≥ 36 ($p < 0.01$); siendo así mismo significativa la diferencia en cuanto a ovocitos fertilizados.⁸ Mientras tanto, en un centro de reproducción asistida en Francia, se reportó en ≥ 40 años, un promedio de 8.6 ovocitos capturados, con una tasa de fertilización de 50.2% y un promedio de 3.4 embriones obtenidos por ciclo.¹¹

En la población de estudio (Grupo I vs. Grupo II) se observó la misma tendencia reportada en la literatura en cuanto a la disminución en la cantidad (9.7 vs. 8.1) y calidad (8.1 vs. 6.7 Metafase II) de ovocitos recuperados conforme aumenta la edad, con diferencia significativa entre los grupos ($p < 0.05$). La tasa de fertilización también alcanzó diferencia entre el Grupo I vs. II (70.5% vs. 64.4% $p = 0.041$) como consecuencia del proceso natural de envejecimiento ovárico, sin descartar la posible asociación del factor masculino.

De las TRA, el FIV y el ICSI tienen los mejores resultados en mujeres de edad reproductiva avanzada, con tasa de nacido vivo de 10-15%.¹¹ Un estudio reciente, comparativo por grupos de edad, reportó mayor porcentaje de ICSI a mayor edad, siendo 58.3% en < 30 años y ascendiendo a 63.2% en \geq 41 años. En el presente estudio también se observó un mayor porcentaje de ciclos con ICSI en el Grupo II, lo cual se debe principalmente a la probable baja calidad espermática en los varones, quienes también fueron de mayor edad comparados con los del Grupo I, sin descartar la tendencia a realizar ICSI pensando en la baja calidad ovocitaria en pacientes mayores.

Un meta-análisis reciente demostró que la suplementación de los protocolos de estimulación ovárica con LH recombinante en pacientes > 35 años mejora las tasas de implantación y embarazo clínico, aunque no aumenta la cantidad de ovocitos MII recuperados y la tasa de embarazo en curso.^{11,15,16} En el actual estudio, del total de ciclos que requirieron suplementación con hMG durante la estimulación, el 59.2% pertenecen al grupo de \geq 35 años.

La cantidad de embriones transferidos no puede considerarse como predictor de embarazo en mujeres mayores, así mismo, no se ha observado diferencia significativa en la tasa de embarazo tras la transferencia de 3 o más embriones al comparar mujeres menores y mayores de 40 años, pero sí en la tasa de embarazo múltiple.^{11,17} El promedio de embriones transferidos fue de 2.4, sin mostrar diferencia entre los grupos.

A mayor edad la tasa de nacido vivo con TRA es menor, independientemente del número de embriones transferidos, por lo que debe evitarse la transferencia de más de tres embriones a cualquier edad tal y como lo recomienda Lawlor y cols, disminuyendo el riesgo de complicaciones perinatales; sin embargo, la decisión de transferir 1 ó 2 embriones, debe basarse en indicadores pronósticos como la edad.¹⁸

Un estudio realizado por Jansen en Australia reportó un descenso en la tasa de implantación embrionaria con la edad, siendo ésta de 24.7% en <35 años, 13.4% de 35-39 años, 7% de 40-44 y en el grupo >44 años no hubo implantación.¹⁹ El presente estudio reflejó este mismo comportamiento en cuanto a la tasa de implantación, siendo de 22.10% en <35 y de 17.30% en ≥35 años, con diferencia significativa (p=0.04).

Son varios los estudios clínicos que señalan que las tasas de embarazo y nacido vivo disminuyen y la tasa de pérdida gestacional aumenta conforme avanza la edad de la paciente.^{6,8,11,19} Un estudio realizado por Yan Jun Hao y cols, reportó tasas significativamente menores de embarazo bioquímico y clínico en los ciclos de FIV en >35 años; mientras que la tasa de aborto fue significativamente superior en éste grupo. Los mejores resultados en cuanto a tasas de embarazo, se obtuvieron en el grupo de pacientes de 20-30 años.²⁰ Cabry y cols. reportaron la misma tendencia en pacientes mayores de 40 años, encontrando una tasa de embarazo bioquímico de 17.6%, de embarazo en curso de 8.9% y de nacido vivo de 7.4%; con 49% de tasa de aborto.¹¹

Así mismo, otro estudio reportó una tasa de embarazo clínico de 16.2% en <30 años, cayendo a 10.9 en ≥36 años.⁸ En la actual población de estudio las tasas de embarazo bioquímico, clínico y en curso, también fueron más bajas al comparar ≥ 35 vs. <35 años y aunque sin diferencia significativa, al menos sí se encontró una tendencia en lo que a la tasa de embarazo clínico se refiere.

Es importante hacer énfasis en la baja tasa de embarazo clínico encontrada en los subgrupos de pacientes ≥35 años de la población estudiada, observando una tasa de sólo 1.9% en pacientes mayores de 38 años, tal y como también lo sustentan otros autores.^{11,16,18-22}

Jansen reportó en su estudio la probabilidad de lograr un recién nacido vivo de acuerdo a la edad de la paciente, encontrando que ésta probabilidad fue de 52.4% en <35 años tras un ciclo de FIV y observando una disminución lineal en pacientes entre 35 y 44 años hasta llegar a 0% en mayores de 44 años.¹⁹ La

tasa acumulada de éxito en ciclos de FIV también se ve afectada por la edad, como lo demuestra un estudio realizado por Malizia y cols, que reportan una tasa de recién nacido vivo de 51% tras 6 ciclos de FIV en mujeres ≥ 35 años, elevándose hasta 65% en < 35 años.²¹ En el presente estudio, la tasa de nacido vivo fue de 16.3% en el Grupo I y 14.3% en el Grupo II, sin diferencia significativa.

Contrario a lo que sucede con las tasas de embarazo, la frecuencia de aborto se incrementa a mayor edad, tal como se muestra en un estudio que reporta una tasa de aborto de 10.5% en < 35 años, aumentando a 16.1% de 35-39 años y a 42.9% en ≥ 40 años.¹⁹ Estas diferencias respecto a las tasas de aborto pueden deberse en gran parte a errores en la meiosis de los ovocitos, con el consecuente incremento en el número de aneuploidías que resulta en fallas de implantación y abortos.²²⁻²⁵ La tasa de aborto no presentó diferencia significativa entre los grupos en el presente estudio, sin embargo el porcentaje más alto observado en el Grupo I se debe probablemente al hecho que un mayor porcentaje de pacientes > 35 años no siguieron control de su embarazo en el Instituto, lo que se traduce en una mayor pérdida de información en cuanto al seguimiento de éstos embarazos en el Grupo II.

A pesar que el tamaño de la muestra de éste estudio es adecuada y la información aquí reportada es confiable y verídica, una de las limitantes, aparte de ser un trabajo retrospectivo, fue la falta de una completa información en cuanto al seguimiento de los embarazos. Esto se debe a que muchas pacientes tras lograr embarazo, no llevan el seguimiento completo en la institución y se pierde información en cuanto a la forma del término del mismo.

CONCLUSIONES

Son muchas las parejas que por diferentes motivos deciden posponer el embarazo resultando como consecuencia, que actualmente exista un alto número de mujeres mayores de 35 años consultando por problemas de infertilidad de las cuales un porcentaje llegan a necesitar Reproducción Asistida.

Con el sustento de múltiples investigaciones que han reportado la disminución en el éxito de éstas técnicas en éste grupo de pacientes, se decidió realizar la presente investigación con el fin de determinar el comportamiento de los tratamientos de reproducción asistida en la población que asiste la institución y así dar una propia, mejor y más veraz información a las pacientes y publicar los resultados que pudieran servir como referencia más cercana a otras poblaciones similares.

Los problemas de infertilidad en la mujer aumentan conforme avanza la edad como consecuencia de la disminución gradual de la reserva folicular y especialmente el descenso de la calidad ovocitaria, aunado a alteraciones endócrinas y anatómicas propias del aparato reproductor femenino. Múltiples medidas se han implementado para mejorar las opciones reproductivas en estas mujeres, dentro de las que se destacan, los tratamientos de estimulación ovárica y las TRA; sin embargo, son muchos los estudios que han reportado una disminución en las tasas de embarazo y nacido vivo, incluso con técnicas reproductivas de alta complejidad en mujeres de edad reproductiva avanzada.

En el presente estudio se pudo determinar que la respuesta a la estimulación ovárica en ciclos de reproducción asistida en ≥ 35 años es significativamente menor en cuanto a recuento folicular, cantidad y calidad ovocitaria y tasas de fertilización e implantación; con una tendencia clara así mismo, a tasas de embarazo clínico y nacido vivo más bajas en éste grupo de pacientes.

Es importante informar a las parejas de cualquier edad, pero especialmente a las pacientes mayores de 35 años que requieren de una TRA de alta complejidad, acerca de las tasas de éxito que se pueden alcanzar para aclarar falsas expectativas que en ocasiones tienen al respecto y además, sobre todo en mujeres a partir de los 40 años, plantear la posibilidad de donación de óvulos como alternativa, ya que como consecuencia de la alteración importante de la reserva ovárica, las tasas de embarazo con TRA en éstas pacientes son <5%.

REFERENCIAS

1. Liu Kimberly MD, Case Allison MD. Advanced Reproductive Age and Fertility. SOGC Clinical Practice Guideline. J Obstet Gynaecol Can 2011;269:1165-75.
2. Aging and infertility in women. Practice Committee, American Society for Reproductive Medicine. Fertility and Sterility 2006;86;Suppl4:248-52.
3. Amstrong Sarah, Akande Valentine. What is the best treatment option for infertile women aged 40 and over? J Assist Reprod Genet 2013;30:667-71.
4. Female age-related fertility decline. Committee Opinion ASRM. Fertility and Sterility 2014;101:633-4.
5. Sneed Megan L., Uhler Meike L., et al Body mass index: impact on IVF success appears age-related. Human Reproduction 2008;23;Suppl8:1835-39.
6. De Brucker Michaël, Tournaye Herman, et al. Assisted Reproduction Counseling in women aged 40 and above: a cohort study. J Assist Reprod Genet 2013;30:1431-38.
7. Osmanagaoglu Kaan, Tournaye Herman, et al. Cumulative delivery rates after ICSI in women aged >37 years. Human Reproduction 2002;17;Suppl4:940-44.
8. Lau WNT, So WWK, Yeung WSB, Ho PC. The effect of ageing on female fertility in assisted reproduction programme in Hong Kong: retrospective study. HKMJ 2000;6:147-52.
9. Barros Delgadillo J.C., Alvarado Méndez L.M., y col. Resultados perinatales de embarazos por fertilización in vitro con transferencia de embriones (FIVTE): un estudio de casos y controles. Ginecol Obstet Mex 2006;74:626-39.
10. Yang Wen-Jui, Hwu Yuh-Ming, et al. Early cleavage does not predict treatment outcome following the use of GnRH antagonists in women older than 35. Fertility and Sterility 2007;88:1573-78.
11. Cabry Rosalie, Merviel Philippe, et al. Management in infertility in women over 40. Maturitas 2014;78:17-21.
12. Lee Robert KK, Wu Frank SY, et al. The predictability of serum anti-Müllerian level in IVF/ICSI outcomes for patients of advanced reproductive age. Reproductive Biology and Endocrinology 2011;9:115.
13. Hee Jun Lee, Byung Chul Jee, et al. Oocyte Maturity in Relation to Woman's age in In Vitro Fertilization Cycles Stimulated by Single Regimen. Yonsei Med J 2012;53:181-85.

14. Kovacs Peter, Saigo Attila, et al. Detrimental Effects of High-Dose Gonadotropin on Outcome of IVF: Making a Case for Gentle Ovarian Stimulation Strategies. *Reproductive Sciences* 2012;19:718-24.
15. Hill Micah J, Levens Erick D., The use of recombinant luteinizing in patients undergoing assisted reproductive techniques with advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2012;97:1108-14.
16. König T.E., van del Houwen L.E.E., et al. Recombinant LH supplementation to a standard GnRH antagonist protocol in women of 35 years or older undergoing IVF/ICSI: a randomized controlled multicentre study. *Human Reproduction* 2013;28:2,804-12.
17. Number of embryos to transfer: better safe than sorry? *The Lancet* 2012;379:497-98.
18. Lawlor Debbie A., Scott M. Nelson. Effect of age on decisions about the numbers of embryos to transfer in assisted conception: a prospective study. *The Lancet* 2012;379:521-27.
19. Jansen Robert PS. The effect of female age on the likelihood of a live birth from one in-vitro fertilization treatment. *MJA* 2003;178:258-61
20. YAN JunHao, WU KeLiang, et al. Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *Science China* 2012;55:Suppl 8:694-98.
21. Malizia Beth A., Hacker Michele R., Penzias Alan S. Cumulative Live-Birth Rates after In Vitro Fertilization. *N Engl J Med* 2009;360:236-43.
22. Forman Eric J., Teff Nathan R., Scott Richard T. Fertility after age 45: From natural conception to Assisted Reproductive Thechnology and beyond. *Maturitas* 2011;70:216-21.
23. Qiao Jie, Zhen-Bo Wang, et al. The root of reduced fertility in aged women and possible therapeutic options: Current status and future perspets. *Molecular Aspects of Medicine*. 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2013.06.001>
24. Segal Shimon, Casper Robert F. The response to ovarian hyperstimulation and in-vitro fertilization in women older than 35 years. *Human Reproduction* 1990;5:Suppl 3:255-57.
25. Levi Andrew J., Raynault Mary F., et al. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. *Fertility and Sterility* 2001;76:666-69.

CUADROS Y GRÁFICAS

Cuadro No.1 Datos clínicos basales de la Población de Estudio		
Variable	Media	Rangos / DE ^a
Edad mujer (años)	33.8	20-43 ± 3.7
Edad pareja (años)	35.9	21-59 ± 5.4
IMC (kg/m ²)	25.4	37.5-25.4 ± 3.2
Tiempo de infertilidad (años)	6.4	1-18 ± 3.4
FSH (mUI/ml)*	7.2	0.1-46.7 ± 4.7
LH (mUI/ml)*	4.4	0.1-61.2 ± 6.2
E ₂ (pg/ml)*	37.2	3.1-354 ± 27.3

^aDesviación Estándar

* Niveles basales (día 2-3 de ciclo) previo al inicio de estimulación

Cuadro No.2 Características de la Infertilidad en la Población de Estudio			
Variable		Media	Porcentaje (%)
Tipo de Infertilidad	Primaria	427	61
	Secundaria	273	39
	TOTAL	700	100
Factor de infertilidad	Endócrino-ovárico	98	14
	Tubo-peritoneal	138	19.7
	Endometriosis III-IV	23	3.3
	Uterino	20	2.9
	Masculino	30	4.3
	Mixto	358	51.1
	Indeterminado	33	2.7
	TOTAL	700	100

Cuadro No.3 Características de los ciclos de HOC y TRA realizadas en la Población de Estudio		
Variable	Media	Rangos / DE^a
Tiempo de estimulación (días)	9.1	5-13 ± 1.3
Dosis total de FSH (UI)	2,262.1	450- 5,400 ± 840.5
Día de aplicación de hCG	11.5	8-15 ± 1.3
Grosor endometrial (mm) día de Hcg	10.6	0-24 ± 2.3
NIVELES HORMONALES DIA 7		
LH (mUI/ml)	2.2	0.02-17.30 ±2.2
E ₂ (pg/ml)	552.7	20-3,181 ± 442.2
P (ng/ml)	0.5	0.03-3.34 ± 0.5
NIVELES HORMONALES DIA DE HCG		
LH (mUI/ml)	1.3	0.04-21.7 ± 1.7
E ₂ (pg/ml)	1,668.8	160-6,083 ± 1,024.4
P (ng/ml)	1.1	0.15-6.84 ± 0.7
Folículos totales	13.7	0-59 ± 9.8
Folículos maduros (≥ 18mm)	7.3	0-37 ± 5.9
Ovocitos capturados	7.8	0-48 ± 6.6
Ovocitos (MII)	6.3	0-40 ± 5.9
Ovocitos fertilizados	4.9	0-24 ± 4.7
Embriones transferidos	1.8	0-3 ± 1.2
TECNICA DE REPRODUCCIÓN		
	Media	Porcentaje (%)
FIV	327	61
ICSI	157	29
PICSI	44	8
	TOTAL	528
		100

^aDesviación Estándar

Cuadro No.4 Resultados de los ciclos en la Población de Estudio	
TASAS	%
Tasa de fertilización	67.6
Tasa de implantación	19.4
Tasa de embarazo bioquímico	44.5
Tasa de embarazo clínico	31
Tasa de embarazo en curso	21.7
Tasa de RN vivo	15.5
Tasa de aborto	11.4
Tasa de embarazo ectópico	6.7

Cuadro No.5 Datos clínicos basales por Grupo de Estudio

VARIABLE	GRUPO I (< 35 años)	GRUPO II (≥ 35 años)	P
	N= 370 ±DE	N= 330 ± DE	
Edad pareja (años)	33.8 ± 4.9	38.4 ± 4.9	< 0.001*
IMC (kg/m ²)	25.4 ± 3.1	25.3 ± 3.3	0.18
Tiempo de infertilidad (años)	6.1 ± 1.1	6.7 ± 1.1	0.19
FSH (mUI/ml) ^a	6.9 ± 3.7	7.7 ± 5.5	0.32
LH (mUI/ml) ^a	3.6 ± 3.8	5.4 ± 8.1	0.08
E ₂ (pg/ml) ^a	37.6 ± 22.4	39.4 ± 31.7	1

^a Niveles hormonales basales (día 2 o 3 de ciclo)

Valores P se obtuvieron con la Prueba de U Mann Withney

* P <0.005 Significativa

Cuadro No.6 Características de la Infertilidad por Grupo de Estudio

VARIABLE		GRUPO I (< 35 años)	GRUPO II (≥ 35 años)	P
		N=370 (%)	N=330 (%)	
Tipo de infertilidad	Primaria	238 (64.3)	189 (57.3)	0.03*
	Secundaria	132 (35.7)	141 (42.7)	
Factor de infertilidad	Endocrino-ovárico	46 (12.4)	52 (5.8)	0.72
	Tubo-peritoneal	71 (19.2)	67 (20.3)	
	Endometriosis III-IV	13 (3.5)	10 (3)	
	Uterino	10 (2.7)	10 (3)	
	Masculino	19 (5.1)	11 (3.3)	
	Mixto	195 (52.7)	163 (49.4)	
	Indeterminado	16 (4.3)	17 (5.2)	

Valores P se obtuvieron con la Prueba de U Mann Withney

* P <0.005 Significativa

Cuadro No. 7 Medicamentos usados en HOC y TRA por Grupo de Estudio			
PROTOCOLO	GRUPO I (< 35 años)	GRUPO II (≥ 35 años)	P
	N (%)	N (%)	
Antagonista de GnRH	333 (90)	227 (68.7)	
Agonista corto de GnRH (flare)	24 (6.5)	52 (15.8)	<0.001*
Agonista largo de GnRH	13 (3.5)	51 (15.5)	
FSHr	223 (67.5)	120 (43.8)	
hMG	7 (2.1)	9 (3.3)	< 0.001*
FSHr + hMG	100 (30.3)	145 (52.9)	
FIV	195 (66.8)	125 (49.8)	
ICSI	82 (28.1)	88 (35.1)	< 0.001*
PICSI	15 (5.1)	38 (15.5)	

Valores P se obtuvieron con la Prueba de U Mann Withney

* P <0.005 Significativa

Cuadro No.8 Características de los ciclos de HOC por Grupo de Estudio			
Variable	GRUPO I (< 35 años)	GRUPO II (≥ 35 años)	P
	N= 330 Media ± DE	N= 274 Media ± DE	
Tiempo de estimulación (días)	9.07 ± 1.3	9.1 ± 1.3	0.87
Dosis total de FSH (UI)	2,013 ± 646.5	2,560 ± 943.7	< 0.001*
Días de uso de antagonista	4.96 ± 3	7.2 ± 5.3	< 0.001*
Día de aplicación de hCG	11.42 ± 1.29	11.47 ± 3	0.75
Grosor endometrial (mm) día de hCG	10.73 ± 2.27	10.54 ± 2.36	0.33
NIVELES HORMONALES DIA DE hCG			
LH (mUI/ml)	1.13 ±1.6	1.62 ±1.95	<0.001*
E ₂ (pg/ml)	1588.52 ±911.45	1766.64 ± 1,141.3	0.2
P (ng/ml)	1.03 ±0.62	1.12 ± 0.75	0.25
Folículos totales	16.85 ± 9.35	14.25 ± 8.4	0.04*
Folículos maduros (≥ 18mm)	8.78 ±5.66	7.96 ± 5.2	0.47
Ovocitos capturados	9.73 ± 6.18	8.1 ± 6.17	0.02*
Ovocitos metafase II (MII)	8.19 ± 5.44	6.78 ± 5.82	0.01*
Ovocitos fertilizados	6.56 ± 4.45	5.2 ± 4.57	0.01*
Embriones transferidos	2.48 ± 0.69	2.42 ± 0.79	0.66

Valores P se obtuvieron con la Prueba de U Mann Withney

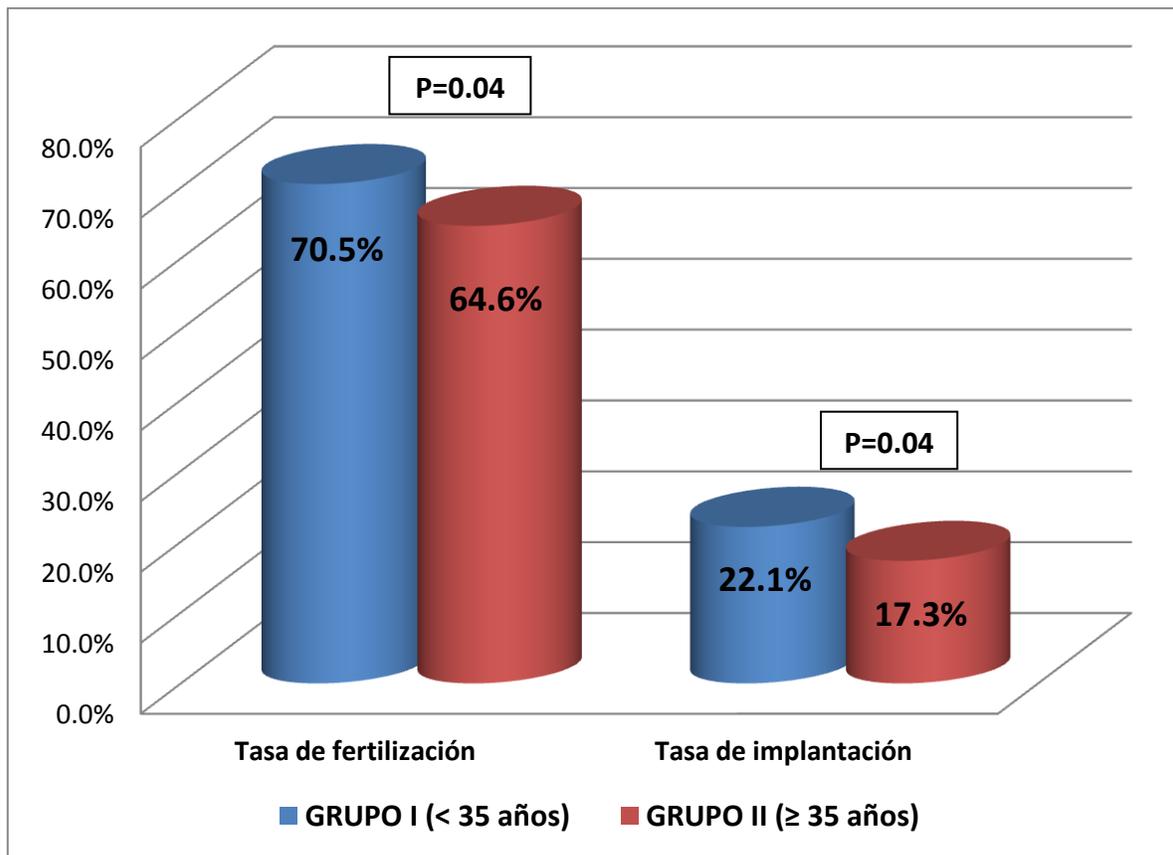
* P < 0.005 Significativa

Cuadro No.9 Resultados de los ciclos de HOC por Grupo de Estudio			
Variable	GRUPO I (< 35 años) (%)	GRUPO II (≥ 35 años) (%)	P
Tasa de fertilización	70.5	64.6	0.04*
Tasa de implantación	22.1	17.3	0.04*
Tasa de embarazo bioquímico	46.4	41.1	0.32
Tasa de embarazo clínico	33.7	27.1	0.11
Tasa de embarazo en curso	23.47	19.3	0.27
Tasa de nacido vivo	16.3	14.3	0.23
Tasa de aborto	12.37	9.6	0.61
Tasa de embarazo ectópico	4.12	11.5	0.08

Valores P se obtuvieron con la Prueba de U-Mann Withney

*P < 0.005 Significativa

Grafica No.1 Tasas de Fertilización e Implantación por Grupo de Estudio



Grafica No.2 Tasas de Embarazo Clínico y Nacido Vivo

