



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

FACULTAD DE MEDICINA

RESULTADOS EN CICLOS DE ESTIMULACION OVARICA CON
HIPERRESPUESTA CONVERTIDOS A FIV DE RESCATE COMPARADOS
CON CICLOS DE ESTIMULACIÓN MAS COASTING Y CON
CICLOS DE FIV CONVENCIONAL.

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE :
SUBESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO ZAPATA LOERA

TUTOR:

JULIO CÉSAR ROSALES DE LEÓN
BIOLOGO DE LA REPRODUCCIÓN

MONTERREY, NUEVO LEÓN A 23 DE FEBRERO DEL 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

AGRADECIMIENTOS

Con este proyecto concluye un ciclo más de estudio, Biología de la Reproducción, y es propicio agradecer a mis padres José Antonio y María Guadalupe quienes han sido los pilares para llegar a este momento, gracias por su amor y su apoyo.

Agradezco a mis maestros Dr. Pedro Galache Vega, Dr. Roberto Santos Haliscak y Dr. Samuel Hernández Ayup, de los cuales aprendí no solo el arte de la biología de la reproducción, sino también el espíritu de ser médico y de ser emprendedor.

Quiero agradecer también a quienes aportaron enseñanzas día tras día, en la residencia, en la consulta y en el quirófano: gracias al Dr. Julio C. Rosales De León, Dr. Iram Obeso Montoya, Dr. S. Alberto Dávila Garza y Dra. Ashanti Aguilar Melgar, personas que además de ser excelentes médicos son excelentes amigos y consejeros.

Finalmente agradezco a mis compañeros Lorenzo, Axdrual, Eduardo, Abril, Angélica, Rocío, Carmen y Efrén, con quienes compartí dos años de esta etapa y con los cuales crecí durante mi formación, muchas gracias.

A Dios, gracias por este momento, gracias por la vida.

ÍNDICE

Tema	Página
1.0 Justificación	4
2.0 Marco teórico	7
3.0 Planteamiento del problema	22
4.0 Hipótesis	24
5.0 Objetivo	25
5.1 Objetivo general	
5.2 Objetivo específico	
6.0 Materiales y métodos	26
6.1 Diseño del estudio	
6.2 Población y muestra	
6.3 Grupos de estudio	
7.0 Criterios de selección	31
7.1 Criterios de inclusión	
7.2 Criterios de exclusión	
7.3 Criterios de eliminación	
8.0 Instrumentos y procedimientos	33
9.0 Resultados	34
10.0 Discusión	43
11.0 Conclusión	46
12.0 Bibliografía	47

1.0 JUSTIFICACIÓN

Paralelo al gran progreso alcanzado durante las dos últimas décadas en los tratamientos de inducción de la ovulación, ha ocurrido un incremento en la incidencia de dos de las principales complicaciones asociadas con este tipo de tratamientos, síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple.

Hace más de 30 años que Schenker y colaboradores realizaron su estudio, “Embarazo múltiple después de la inducción de la ovulación”, publicado en 1981 y muy poco ha cambiado respecto a esta complicación, diferente a lo que ocurre con el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). Esta complicación, aunque grave, se ha convertido en un problema menos frecuente, ya que los médicos han aprendido técnicas para prevenirlo y tratarlo⁽¹⁾.

Debido a su asociación con una morbilidad elevada materna y neonatal, los embarazos múltiples, representan una importante complicación de la inducción de ovulación y de tratamientos de reproducción asistida (TRA). En los últimos diez años el número de nacimientos múltiples de alto orden secundario a TRA ha disminuido, debido a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, por sus siglas en inglés) y la Sociedad de Técnicas de Reproducción Asistida (SART, por sus siglas en inglés), donde se limita el número de embriones transferidos en mujeres menores de 35 años. A pesar de lo anterior en los ciclos de estimulación ovárica (EO), con o sin inseminación intrauterina (IIU), esta complicación ha ido en aumento, incluso ha superado su incidencia comparado con los TRA⁽²⁾. El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG, por sus siglas en inglés) y el Colegio Real de Ginecología y Obstetricia (RCOG, por sus siglas en inglés) en el Reino Unido, recomiendan la cancelación de ciclos de estimulación o aplazar la aplicación de gonadotropina coriónica humana (hCG) como medida de precaución cuando hay

más de tres folículos ≥ 15 mm (ACOG) o ≥ 16 mm (RCOG), a pesar de que no exista evidencia suficiente que sustente tales directrices. Por su parte la ASRM no ha realizado alguna recomendación de cancelación de ciclos de EO por un número excesivo de folículos^(3,4).

Las menotropinas combinadas con inseminación intrauterina (IIU) son utilizadas frecuentemente como tratamiento efectivo en pacientes con infertilidad. Sin embargo, estos fármacos se han asociado con un riesgo significativo de embarazo múltiple, lo cual, es asociado con una alta incidencia de parto pretérmino, aumento en las tasas de morbilidad y mortalidad perinatal, así como un aumento en la morbilidad materna. Con el propósito de reducir la incidencia de embarazos múltiples, derivado de estos tratamientos de EO más la combinación de IIU, las investigaciones se han enfocado en las características o parámetros de los ciclos de estimulación que puedan predecir y que sirvan como señales de alarma, para determinar cuándo un ciclo de estimulación debe ser cancelado.

Los niveles séricos elevados de estradiol (E_2) y el número de folículos son típicamente utilizados como parámetros para la cancelación de un ciclo. Sin embargo, el cancelar un ciclo de estimulación, conlleva una frustración para la pareja y para el médico, consumo de recursos y finalmente destruye la esperanza de un embarazo en ese ciclo. Con base a esto, los investigadores se han dirigido en encontrar una alternativa para evitar la cancelación de ciclos, misma que evite los embarazos de alto orden fetal (EAOF).

Al respecto, una alternativa segura a la cancelación del ciclo, puede ser la conversión de ciclos de EO más IIU a ciclos de fertilización in vitro (FIV).

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

En base al aumento en el riesgo de embarazos de alto orden fetal y de síndrome de hiperestimulación ovárica en los ciclos de inseminación intrauterina con hiperrespuesta, se propone como una alternativa segura para evitar su cancelación, la conversión de estos ciclos a FIV de rescate.

El propósito de la presente tesis es conocer las expectativas con respecto a la tasa de embarazo con este abordaje, comparado con ciclos de estimulación ovárica mas “coasting” y con ciclos de FIV convencional.

2.0 MARCO TEÓRICO

El objetivo de los tratamientos de infertilidad no solo es lograr un embarazo, sino además ofrecer a la pareja un recién nacido sano, de tal manera que el embarazo gemelar o de alto orden fetal es considerado una complicación de los tratamientos de estimulación ovárica y de los tratamientos de reproducción asistida. No cabe duda que una de las mayores complicaciones de las técnicas de reproducción asistida es la alta incidencia de embarazos múltiples, el cual es responsable de una parte sustancial de el desgaste físico, emocional y económico al cual se tienen que enfrentar las parejas con problemas de infertilidad⁽⁵⁾.

La transferencia de múltiples embriones en el útero maximiza las tasas de embarazo, pero conlleva una tasa inaceptable de embarazos de alto orden fetal. Desafortunadamente este aumento en la incidencia de embarazos múltiples no se asocia únicamente con los tratamientos de alta complejidad, como la fertilización in vitro o con la inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI), sino también con tratamientos de baja complejidad como la estimulación ovárica acompañado o no con inseminación intrauterina.

La incidencia de los embarazos gemelares y de alto orden fetal (trillizos o de mayor cantidad) ha aumentado a través de los últimos 15 años, debido tanto a los fármacos utilizados para la inducción de la ovulación como a las técnicas de reproducción asistida. Este aumento, debido a la estimulación ovárica, entre 1982 y el 2003, coincide con tres cambios que alteraron marcadamente la manera de tratar a las parejas con infertilidad⁽⁶⁾. El primer cambio fue el aumento en el número de médicos entrenados en el uso de gonadotropinas así como la disposición de equipos ultrasonográficos que permitieron monitorear los ciclos

estimulados. En Estados Unidos en el 2004 había 949 médicos subespecialistas en endocrinología reproductiva, comparado con 238 en el año 1984⁽⁶⁾. El número de programas de FIV aumentaron de 12 en 1984 a 461 para el año 2004^(7,8). En adición, el número de ginecólogos generales que usan gonadotropinas y que tienen un menor entrenamiento y experiencia, ha aumentado en comparación con los subespecialistas en endocrinología reproductiva.

El segundo cambio fue la introducción de gonadotropinas altamente purificadas y de gonadotropinas recombinantes, así como el uso de agonistas y antagonistas de GnRH (Hormona liberadora de gonadotropinas, por sus siglas en ingles), que permitieron el desarrollo de un mayor número de folículos, aunque estos últimos son menos utilizados en los tratamientos de baja complejidad comparado con los ciclos de FIV.

El tercer cambio fue el uso de gonadotropinas en ciclos de estimulación ovárica más inseminación intrauterina (EO-IIU), como las altas dosis utilizadas en TRA en el tratamiento de mujeres con ciclos regulares y con un factor masculino idiopático o con infertilidad inexplicable, en lugar de realizar una estimulación con bajas dosis de inicio y con aumentos graduales. Cuando las menotropinas (hMG, gonadotropinas menopáusicas humanas, por sus siglas en ingles) fueron aprobadas para su uso y venta en 1975, el fabricante estipuló que la estimulación debería iniciar con 75 UI de hMG (el cual contenía 75 UI de FSH y 75 UI de LH) y que la dosis mínima que produjera un solo folículo debería ser continuada por al menos tres ciclos mas antes de incrementar la dosis⁽⁹⁾.

El uso de la estimulación ovárica controlada más la IIU aumentó después de la publicación en 1987 por Dodson y colaboradores en la revista Fertility and Sterility en la cual abogaban por el uso de EO-IIU con dosis iniciales de 225 UI de hMG como una alternativa para la transferencia intratubárica de gametos (GIFT, por sus siglas en ingles) y FIV en el tratamiento de mujeres ovuladoras

con infertilidad inexplicable. Esa publicación establece la efectividad de la EO-IIU, pero también demuestra su potencial para inducir embarazos gemelares y de mayor orden fetal: 5 (24%) de los 21 embarazos fueron gemelares, y uno (4.8%) fue un embarazo trillizo⁽¹⁰⁾. Se ha categorizado a la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) como la causa del marcado incremento de los EAOF por mas de 20 años⁽¹¹⁾. Sin embargo, esto debería ser diferente si se realizara una estimulación con gonadotropinas en base a las guías del fabricante. Para prevenir el embarazo múltiple y EAOF con gonadotropinas, el uso de bajas dosis no es suficiente, es necesario identificar pacientes con alto riesgo para un embarazo múltiple, así como reconocer las características del ciclo asociadas con una ovulación múltiple de manera que nos orienten a no utilizar las gonadotropinas o que se pueda cancelar el ciclo cuando exista una alta probabilidad de esta complicación y sus consecuencias.

Factores de riesgo para embarazo múltiple de alto orden

Los factores de riesgo que más se asocian con incremento en la incidencia de embarazo múltiple son:

- Edad menor a 32 años.
- Dosis y días de estimulación con gonadotropinas.
- El número de folículos
- Concentración de estradiol el día de la hGC⁽¹²⁾.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

Técnicas para reducir los embarazos de alto orden fetal

El objetivo de los tratamientos de fertilidad, tanto en TRA como en EO, debe ser el mismo: el nacimiento de un sólo bebé. El control de embarazos sencillos en los ciclos de fertilización in vitro puede resultar mas fácil, por el hecho de transferir uno o dos embriones y criopreservar el resto. En los Estados Unidos, las guías de la ASRM recomiendan transferir un máximo de 2 embriones en mujeres < de 35 años, este número se aumenta a 3 embriones en mujeres de 35 a 37 años, 4 para mujeres de 38 años y de mayor edad. De igual manera, se recomienda aumentar un embrión al número de embriones transferidos, después de dos ciclos de FIV sin éxito⁽¹³⁾.

Las estrategias para reducir los nacimientos múltiples debido a la estimulación ovárica se dividen en cuatro tipos⁽¹⁴⁾:

1.- Utilizando regímenes de estimulación mínima en los ciclos iniciales:

Uso de citrato de clomifeno durante 3 ciclos antes de iniciar las hMG.

Uso de tamoxifeno o inhibidores de aromatasa en lugar de citrato de clomifeno (CC).

Régimen secuencial (CC por 5 días antes de hMG/FSH).

Estimulación mínima con ≤ 75 UI de hMG o FSHr.

Inicio de estimulación el día 7 del ciclo o después de la selección del folículo dominante (>10mm).

2.- Cancelación del ciclo por exceso de folículos o concentraciones elevadas de estradiol.

3.- Alternativas para evitar la cancelación de los ciclos:

Realización de “coasting”.

Aspiración de los folículos supernumerarios.

Conversión de ciclos de estimulación ovárica a fertilización in vitro.

4.- La reducción selectiva de embriones.

Regímenes de estimulación suave

Citrato de Clomifeno

El citrato de clomifeno (CC) sólo o combinado con IIU, es la primer línea de tratamiento para mujeres con anovulación, por lo tanto, mientras sea posible, la EO con CC u otros agentes orales se deben continuar por al menos tres ciclos ovulatorios antes de agregar o cambiar a gonadotropinas. Las ventajas del CC sobre las gonadotropinas para la EO incluyen una baja incidencia de embarazos múltiples, baja incidencia de SHEO, bajo costo, fácil manejo y la ausencia de un monitoreo diario. Los embarazos triples y de mayor orden fetal en los ciclos con CC + IIU se relacionan con el número de folículos ≥ 12 mm y la edad⁽¹⁵⁾. Cuando el CC es usado para la EO, la respuesta monofolicular se presenta en un 21% de los ciclos y un 47% tienen no más de 2 folículos mayores de 12 mm. En base al estudio de Dickey y colaboradores, cuando existe la presencia de 6 o más folículos, la incidencia de embarazo de alto orden es de 14% en mujeres < 35 años y un 5% para mujeres de 35 a 42 años en ciclos con CC+IIU. En series más modernas de más de 500 ciclos de CC+IIU, el embarazo gemelar ocurrió en 9-14%, el embarazo de alto orden en 1.5-1.6% y los nacimientos de alto orden fetal en un 0.4-0.8% de los embarazos⁽¹⁶⁾.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

Letrozole

El letrozole (LET), debido a su corto tiempo de vida media, permite la supresión de la FSH, por lo tanto, los ciclos son más propensos a tener una respuesta monofolicular, a diferencia del CC que bloquea el mecanismo de retroalimentación negativa y permite continuar con la producción de FSH y estimula el desarrollo multifolicular en la fase proliferativa tardía⁽¹⁷⁾. Fisher y colaboradores reportaron que el número de folículos ≥ 18 mm fue de 1.7 en pacientes que recibieron 2.5 mg de LET (día 5-9), comparado con 2.2 en pacientes que recibieron 50 mg de CC, así mismo el promedio de grosor endometrial fue mayor en el grupo de LET⁽¹⁸⁾. En otro estudio retrospectivo de 167 ciclos con LET+IIU, la tasa de embarazo clínico fue de 13.8% por ciclo y la tasa de embarazo múltiple fue de 4.5%, comparado con la tasa de embarazo de 5.5% por ciclo y 21.8 % de embarazo múltiple en 994 ciclos de CC+IIU. Aún se requiere de más estudios de esta prometedora alternativa, para su completa indicación⁽¹⁹⁾.

Dosis mínimas de gonadotropinas

En mujeres con ciclos menstruales normales suprimidas con análogos de GnRH, y mujeres con amenorrea hipotalámica (Grupo I, OMS) las concentraciones necesarias de FSH para inducir la ovulación deben ser > 7.8 UI/L. Un aumento del 50% por encima del nivel umbral de FSH inducirá un desarrollo multifolicular. En mujeres con SOP (Grupo II, OMS) la concentración de FSH necesaria para inducir desarrollo folicular varía de 6.8 a 9.8 UI/L. Homburg y Howles analizaron 1391 ciclos de 11 series, en los cuales se administró una dosis inicial de 75 UI de FSH de manera continua por 14 días y después se realizó un aumento de 37.5 UI, en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP), de este grupo de pacientes el 69% de los ciclos respondieron con un sólo folículo, la tasa de embarazo fue de 20% por ciclo, el promedio de embarazos gemelares fue de 5% y el embarazo de alto orden de 0.7%. Sin embargo, para reducir esta tasa de embarazo de alto orden, los ciclos fueron

estrictamente cancelados si más de tres folículos alcanzaban un tamaño $\geq 14-16$ mm⁽²⁰⁾.

Cancelación del ciclo

La técnica más utilizada para la prevención del embarazo múltiple de alto orden fetal durante la estimulación ovárica, consiste en no administrar la hCG cuando el número de folículos o las concentraciones séricas de estradiol son elevadas. Las recomendaciones para prevenir el embarazo múltiple durante la EO incluyen, no administrar la hCG cuando existan más de dos (Hughes) ó tres (Agarwal) folículos mayores de 18 mm, más de tres (Hughes) ó cuatro (Hock) folículos >16 mm, más de tres folículos >14 mm (Takokoro y Zikopoulos), más de seis folículos >12 mm (Valbuena), o más de cuatro (Tur) ó seis (Dickey) folículos >10 mm, y que las concentraciones de estradiol sean mayores a 2500 pg/ml (Vollenhoven), 2000 pg/ml (Dickey), 1000 pg/ml (Valbuena, Dickey), 862 pg/ml (Tur) ó 600 pg/ml (Schenker).

Técnicas para prevenir el embarazo múltiple.

“Coasting”

El “Coasting”, o el retrasar la administración de la hCG y discontinuar la aplicación de gonadotropinas hasta que las concentraciones de estradiol disminuyan hasta un determinado nivel “seguro” y el número de folículos no aumente, es utilizado para prevenir el SHEO⁽²¹⁾. Cuando el coasting es usado en ciclos de EO para reducir la incidencia de embarazo múltiple, los resultados han sido desalentadores. Urman y colaboradores reportaron un promedio de coasting de 2.8 días (con un rango de 1 a 8 días) en una hiperestimulación de 40 ciclos relacionados a la aplicación de menotropinas. El embarazo gemelar ocurrió en 5 de cada 10 embarazos (50%)⁽²²⁾.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

Aspiración de folículos supernumerarios

La aspiración de folículos supernumerarios para reducir el embarazo múltiple debido a EO fue descrita por primera vez por Hazou y cols. en 1984. La tasa de embarazo múltiple en series pequeñas ha sido de 4 a 33%; sólo un grupo (De Geyter y cols.) reportó resultados de más de 100 casos, en los cuales se aspiró más de cuatro folículos mayores de 14 mm antes de la administración de hCG en 257 de 571 ciclos de EO+IIU, reportando una tasa de embarazo gemelar de 8% y triples de 1.7%⁽²³⁾. Aunque la aspiración de folículos supernumerarios es una alternativa a la cancelación de ciclos, la dificultad para aspirar todos los folículos en altas respondedoras y su seguridad, aún no está completamente definida en estudios grandes y mejor diseñados⁽²⁴⁾. Desde 1998 no se han reportado más estudios con respecto a esta técnica.

Fertilización in vitro de rescate

Una de las técnicas utilizadas como una alternativa segura para evitar la cancelación es la conversión de un ciclo de IIU a una fertilización in vitro, en el cual, se tiene control sobre cuántos embriones serán transferidos. La conversión previene también, la pérdida económica y la frustración de un ciclo cancelado, con la esperanza de un posible embarazo, sopesando el aumento del propio costo del FIV.

En 1994, Nisker y colaboradores⁽²⁵⁾ fueron los primeros en demostrar que la conversión de los ciclos de IIU a FIV es una alternativa exitosa para evitar la cancelación del ciclo. En su estudio, se incluyeron 25 ciclos, reportando un total de 13 embarazos (52%).

En el 2002, Antman y cols. realizaron un estudio de casos y controles, confirmando que la conversión de IIU a FIV, tiene excelentes tasas de embarazo en curso al compararlas con los ciclos de FIV convencional. En este estudio, se incluyeron a las pacientes con indicación para un FIV y que alcanzaron los mismos niveles de estradiol que los ciclos de IIU convertidos a FIV, mismos que integraron el grupo control. Se incluyó un total de 77 pacientes las cuales se convirtieron a FIV de rescate y se compararon con dos grupos control, el primero de ellos, el grupo de “casos control secuenciales” (SCs) tomados de los casos que fueron sometidos a FIV únicamente; el segundo grupo control fue el de “casos control E2” (ECs) los cuales eran elegidos en base a el nivel de E2 el día de la administración de hCG >1000 pg/ml, este grupo fue seleccionado para representar a la pacientes sometidas a FIV con alta respuesta a la estimulación y consideradas como población óptima de pacientes para FIV. Los tres grupos fueron pareados en cuanto a edad y número de ciclo.

El protocolo de estimulación estándar en el grupo estudio (ciclos de IIU) fue el siguiente: FSH recombinante (FSHr) 75 a 150 UI iniciando el día 3 del ciclo, monitoreo USG y de E2 el día 7 del ciclo. El objetivo de la estimulación fue obtener dos folículos de 16 – 18 mm el día de la administración de hCG. Aquellas pacientes en las cuales se encontraban niveles de E2 > 1500 pg/ml o >4 folículos maduros (diámetro > 18 mm), se les ofrecía la cancelación del ciclo o la conversión a FIV, siempre que la reducción de la dosis o el realizar coasting no tuviera éxito. En caso de aceptar la conversión a FIV, se reevaluó el E2 sérico el día de la hCG. Si los niveles de E2 disminuían >15% se tomaba como una evidencia presuntiva de ovulación y por lo tanto se cancelaba la aspiración. No se realizó monitoreo sérico de progesterona ni de LH. Los dos grupos control fueron estimulados con FSHr a una dosis de 150 – 450 UI, con un protocolo de fase lútea tardía. Los tres grupos recibieron 10.000 UI de hCG para provocar la ovulación.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

Al evaluar los resultados, se observó que la tasa de implantación tuvo una tendencia más alta para el grupo estudio que para los grupos control (Tabla 2); la tasa de embarazo clínico por ciclo (definida como embarazo en curso > 12 semanas de gestación) también mostró una mayor tendencia en el grupo estudio (46.8%) versus el grupo SCs (35.1%) y el grupo ECs (39%). La tasa de nacido vivo por ciclo fue un 10% mayor en el grupo estudio, pero esta tasa no fue estadísticamente significativa (45.5% grupo estudio, 32.5 grupo SCs y 39% grupo ECs).

Este estudio sugiere que las pacientes con conversión de IIU a FIV pueden experimentar tasas de embarazo y tasa de nacido vivo más altas que aquellas con indicación de FIV. Además con los resultados del presente estudio, se demuestra que la ausencia de una supresión hipofisiaria en los ciclos de IIU, no parece tener efectos perjudiciales en el desarrollo del embrión, así como en tasa de implantación⁽²⁶⁾.

Tabla 2. Resultados de pacientes sometidos a conversión de FIV vs FIV controles.

Cycle characteristics	Cases	Sequential controls	E ₂ controls	P
Age of female partner (years)	33.1 ± 0.43	33.4 ± 0.41	33.0 ± 0.43	NS
No. of attempts	1.01 ± 0.01	1.04 ± 0.02	1.01 ± 0.01	NS
No. of ampules	19.2 ± 1.2 ^{a,b}	43.5 ± 2.6 ^a	40.6 ± 2.3 ^b	<.001 ^a
Length of stimulation (days)	9.8 ± 0.3 ^{a,b}	11 ± 0.2 ^a	11.2 ± 0.2 ^{a,b}	<.001 ^a
No. of follicles on day of hCG	16.3 ± 0.6 ^{a,b}	13.3 ± 0.9 ^a	14.4 ± 0.9 ^b	<.01 ^a
Day 5 E ₂ level (pg/mL)	587 ± 81 ^a	279 ± 27.1 ^a	313 ± 31.5	<.05 ^a
E ₂ level on day of hCG administration (pg/mL)	1,951 ± 93 ^a	1,568 ± 96 ^{a,b}	1,939 ± 89 ^b	.004 ^a
Day of hCG E ₂ :follicle ratio	126.3 ± 3 ^a	132.2 ± 7.1	160.6 ± 9.5 ^a	.01 ^a
No. of eggs	16.7 ± 0.9	14.6 ± 1.0	16.2 ± 1.0	NS
Egg:follicle ratio	1.06 ± 0.05	1.00 ± 0.05	1.18 ± 0.05	NS
No. of embryos	8.9 ± 0.7	7.8 ± 0.06	9.5 ± 0.7	NS
Mean no. of cells/embryo	6.3 ± 0.2 ^a	5.9 ± 0.2	5.8 ± 0.1 ^a	<.05 ^a
No. of embryos transferred	2.5 ± 0.1 ^{a,b}	3.1 ± 0.1 ^a	2.9 ± 0.1 ^b	<.01 ^a
Day of hCG E ₂ :follicle ratio	126.3 ± 6.3 ^a	132.2 ± 7.1	160.6 ± 9.5 ^a	.01 ^a
Implantation rate/embryo (%)	30.5	15.2	19.7	NS (.06)
Pregnancy rate/cycle (≥12 weeks) (%)	46.8	35.1	39.0	NS
Delivery rate/cycle (%)	45.5	32.5	39.0	NS

Tomado de Antman, Conversion of OI/IUI cycles to IVF. Fertil Steril 2002.

Bulent Haydardedeoglu y cols. realizaron en el 2010, un estudio similar para determinar si la conversión de ciclos de IIU a FIV tenía tasas de implantación y de embarazo parecidas a un grupo control de FIV. Se incluyó a 32 pacientes con conversión comparadas con 202 mujeres sometidas a FIV con diagnóstico de SOP y 452 mujeres sin diagnóstico de SOP de una base de datos del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Baskent, Turquía. En el grupo estudio la estimulación utilizada fue FSHr 75 a 150 UI por día a partir del día 3. Se consideró alta respuesta con un número >4 folículos que medían >14mm de diámetro o con niveles de E2 >1500 pg/ml, similar al estudio anterior se les ofreció la cancelación del ciclo o la conversión a FIV. Ambos grupos control fueron estimulados con FSHr 150-225 UI al día con un protocolo de supresión de fase lútea tardía. La tasa de embarazo fue de 78.1% en el grupo estudio y 66.3% y 58.2% en los grupos control, con SOP y sin SOP. La tasa de embarazo clínico y la tasa de embarazo en curso tuvieron una tendencia a ser más altas en el grupo de FIV de rescate que en los grupos control, aunque no fue estadísticamente significativa. La principal diferencia entre los grupos fue en la implantación: 37.5% grupo estudio, mayor que los grupos control (27.58% y 24.46%, respectivamente). Demostrando que la conversión de ciclos de IIU a FIV es una estrategia segura y efectiva⁽²⁷⁾. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de grupos de FIV de rescate versus FIV con SOP y FIV sin SOP.

	Non-PCO group (n = 452)	PCO group (n = 202)	Rescue IVF group (n = 32)	P value
Positive β -hCG	263 (58.2%)	134 (66.3%)	25 (78.1%)	.02
Clinical pregnancy rate	228 (50.4%)	118 (58.4%)	21 (65.6%)	.08
Biochemical pregnancy rate	34 (7.5%)	16 (7.9%)	4 (12.5%)	
Ongoing pregnancy rate	214 (47.34%)	111 (55.0%)	20 (62.5%)	.07
Implantation rate (%)	24.46%	27.58%	37.5%	.044
Hospitalized OHSS (%)	2.5	5	0	NS
Singleton pregnancy rate	117 (54.67%)	57 (51.35%)	9 (45%)	NS
Multiple pregnancy rate	97 (45.33%)	54 (48.65%)	11 (55%)	NS

Tomado de Haydardedeoglu, Impact of rescue IVF, Fertil Steril, 2009.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

Alexander Quaas y cols.⁽²⁸⁾ realizaron un estudio con el objetivo de evaluar si el uso de un antagonista de GnRH en los ciclos de IIU convertidos a FIV afecta los resultados y las tasas de embarazo. En su estudio incluyeron 182 pacientes con conversión de IIU a FIV, de los cuales a 43 pacientes se les agregó antagonista de GnRH (grupo estudio) a su estimulación y el grupo control (n = 139) en el cual no se implementó el uso de antagonista de GnRH. La decisión de usar o no el antagonista en los ciclos convertidos se basó en la preferencia del médico. La administración de antagonista de GnRH fue iniciada en el momento en que se decidía convertir el ciclo. Con respecto a los resultados en el grupo con uso de antagonista de GnRH, el riesgo relativo para lograr un embarazo fue de 2.13 (95% IC=1.03-4.39) comparado con el grupo control, independientemente de la edad y los niveles de E2 el día de la hCG (Figura 1). De igual manera el grupo estudio tuvo 1.6 más folículos, 2.1 más ovocitos recuperados, 1.9 más ovocitos MII y 2.3 más ovocitos fertilizados (Figura 2), así mismo la tasa de fertilización fue 9.7% más alta. De tal manera que Quaas y cols. concluyeron que en base a los resultados anteriores, la adición de GnRHant debe ser considerado en los ciclos de conversión de IIU a FIV.

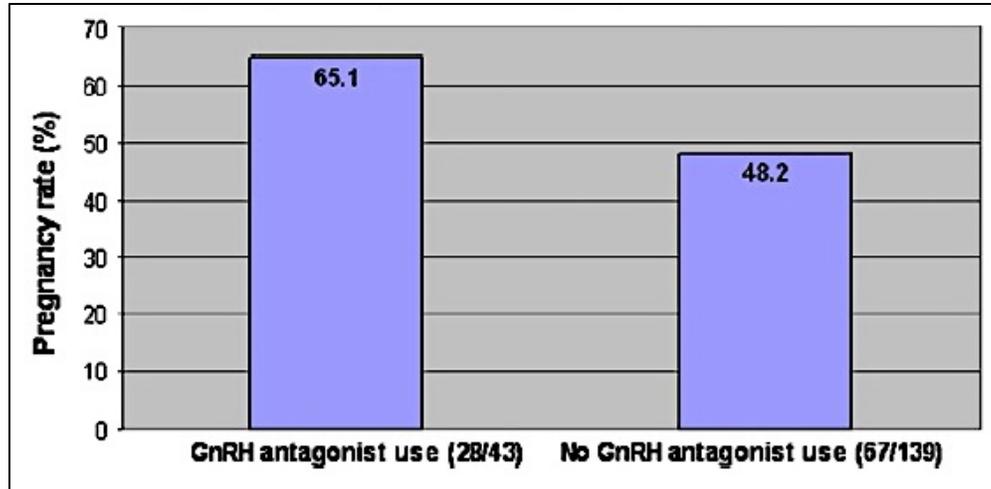
Tabla 4. Resultados de pacientes sometidas a inducción de ovulación convertidas a FIV estratificadas por uso o no de antagonista de GnRH.

Cycle parameter	GnRH antagonist (n = 43)	No GnRH antagonist (n = 139)
No. of retrieved oocytes	15.9 ± 7.3	14.1 ± 6.5
No. of mature oocytes	13.2 ± 5.6 ^a	11.4 ± 5.7
Egg to follicle ratio	0.97 ± 0.36	0.91 ± 0.33
No. of fertilized oocytes	9.8 ± 4.8 ^a	7.6 ± 5.0
Fertilization rate	0.64 ± 0.23	0.74 ± 0.18
No. of transferred embryos	2.32 ± 0.86	1.91 ± 0.88
Pregnancy rate (%) (n)	65.1 (28/43) ^a	48.2 (67/139)

^a Diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con/sin antagonista GnRH (P <0.5)

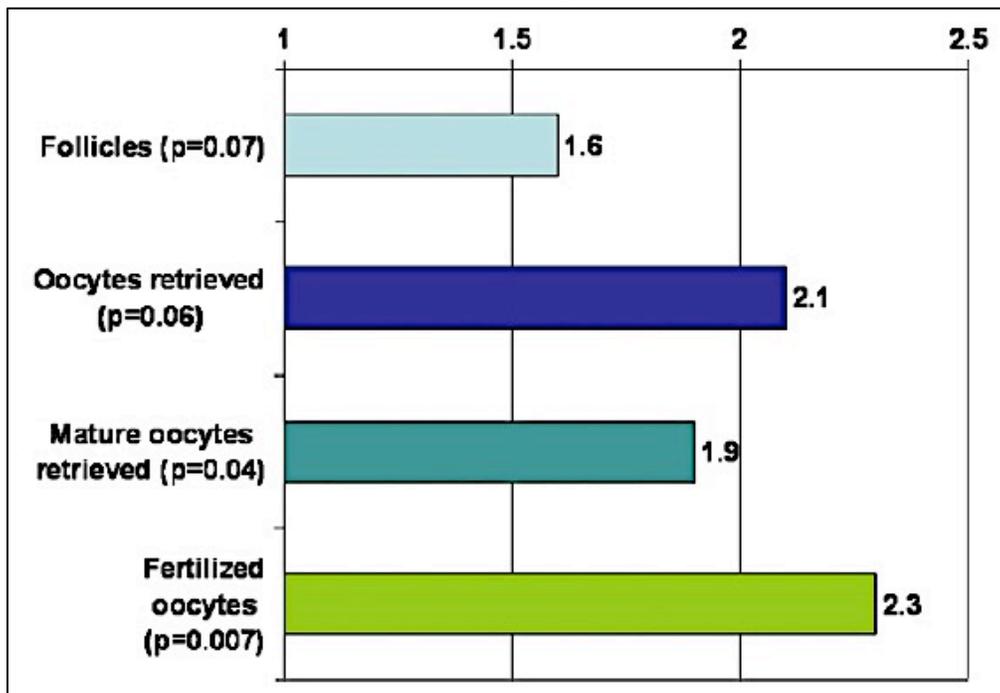
Tomado de Quaas. GnRH antagonist use in IUI to IVF conversions. Fertil Steril 2010.

Figura 1. Tasas de embarazo en pacientes con conversión de IIU a FIV estratificadas por uso y no uso de agonista de GnRH. (Valor P=0.04).



La diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa, análisis de regresión logística, OR 2.13 (95% IC 1.03 – 4.39, P = .04)
Tomado de Quaas. GnRH antagonist use in IUI to IVF conversions. Fertil Steril 2010.

Figura 2. Riesgo relativo para resultados de los ciclos con antagonista mediante un modelo de regresión lineal (El número de ovocitos maduros y fertilizados fue estadísticamente significativo).



Tomado de Quaas. GnRH antagonist use in IUI to IVF conversions. Fertil Steril 2010.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

Los resultados de los estudios anteriores sugieren que la conversión de los ciclos de IIU a FIV pueden llevar a tasas de embarazo equiparables a los ciclos de FIV convencional o incluso mejores. Sin embargo, se recomienda que los clínicos tengan siempre presente que por el tipo de diagnóstico la conversión tiene potencialmente una infertilidad menos resistente, así mismo embriones de mejor calidad que pacientes con indicación de FIV; por lo tanto, es prudente transferir el menor número de embriones en estos casos.

Reducción selectiva de embriones

La reducción de los embarazos múltiples de cuádruples o de mayor orden fetal, disminuye significativamente el riesgo de nacimiento antes de la semana 28 de gestación, así como la morbilidad neonatal asociada. El diagnóstico de gestación múltiple es realizado a las semanas 5^a a 6^a, cuando el ultrasonido es realizado para confirmar el embarazo intrauterino.

El procedimiento de reducción se realiza entre las semanas 11 a 13 de gestación. Debido a que la reducción espontánea de uno o más sacos gestacionales ocurre antes de la 12^a semana de gestación en el 36% de los embarazos, 53% de los embarazos triples y en el 65% de los embarazos cuádruples o de mayor orden fetal, la decisión de realizar la reducción ó el aborto electivo de toda la gestación, se debe retrasar hasta la etapa final del primer trimestre del embarazo⁽²⁹⁾.

En un centro experimentado en reducción de embarazos de alto orden fetal, los resultados adversos ocurrieron en 8 de 52 embarazos gemelares reducidos a embarazos simples por causas no genéticas: un aborto a la semana 12 de gestación, un parto prematuro a la 25^a semana de gestación, cuatro recién nacidos con peso inferior a 2500 gr, una paciente con término del embarazo a la semana 30 de gestación por hidrocefalia, y un recién nacido a la semana 30 de gestación con parálisis cerebral⁽³⁰⁾.

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La inducción de la ovulación con el uso de gonadotropinas combinado con inseminación intrauterina es un tratamiento de infertilidad efectivo y comúnmente utilizado, con tasas de embarazo por ciclo que promedian entre un 18 a 20% aproximadamente, uno de sus principales riesgos consiste en el embarazo múltiple, el cual puede aparecer hasta en un 20% con la estimulación ovárica, lo que conlleva a un incremento potencial de morbilidad materna y neonatal^(31,32).

En los casos de infertilidad desconocida, infertilidad masculina idiopática o con factor masculino leve en cualquiera de sus parámetros seminales, la primer línea de tratamiento es generalmente la estimulación ovárica controlada con o sin inseminación intrauterina. Debido a que la tasa de éxito de los procedimientos de baja complejidad es baja, muchas parejas en las cuales la IIU no ha tenido resultados esperados subsecuentemente requerirán tratamiento de fertilización in vitro.

Se ha sugerido en base a la evidencia, que la estimulación ovárica con IIU mejora las tasas de embarazo por el simple hecho de aumentar el número de ovocitos disponibles para fertilizar e implantarse⁽³³⁾. Aunque este tipo de manejo incrementa la tasa de embarazo, la hiperrespuesta caracterizada por un número elevado de folículos, expone a las pacientes a embarazos gemelares o de alto orden fetal, así como a un síndrome de hiperestimulación ovárica, especialmente cuando se utilizan gonadotropinas.

En consecuencia, se debe considerar al adoptar esta modalidad de tratamiento, que juega un papel muy importante el monitoreo folicular así como el ajuste de la dosis de gonadotropinas y en su caso, la cancelación del ciclo cuando sea necesario. Los niveles séricos de estradiol elevados y el número de folículos son los dos principales marcadores utilizados para la cancelación de un ciclo⁽³⁴⁾.

Sin embargo, como ya lo mencionamos anteriormente, el cancelar un ciclo de estimulación, conlleva una frustración para la pareja y el médico, sin dejar atrás el consumo de recursos.

En base a la evidencia, una alternativa segura para evitar la cancelación del ciclo puede ser la conversión de ciclos de estimulación ovárica más IIU a ciclos de fertilización in vitro (“FIV de rescate”).

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es evaluar los resultados de los ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a fertilización in vitro de rescate al compararlos con ciclos de estimulación ovárica más “coasting” y con ciclos de FIV convencional.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

4.0 HIPÓTESIS

Los ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a ciclos de fertilización in vitro de rescate (FIV de rescate), producen resultados similares o mayores al compararlos con los resultados de ciclos de estimulación ovárica más “coasting” y con ciclos de fertilización in vitro convencional, los cuales fueron realizados en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey Nuevo León, en el periodo comprendido de Mayo del 2013 a Diciembre del 2014.

5.0 OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

El objetivo general del presente estudio es determinar si la conversión de los ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a ciclos de fertilización in vitro de rescate (FIV de rescate), producen resultados similares o mayores al compararlos con los resultados de ciclos de estimulación ovárica más “coasting” y con ciclos de fertilización in vitro convencional, los cuales fueron realizados en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey Nuevo León, en el periodo comprendido de Mayo del 2013 a Diciembre del 2014.

5.2 Objetivos específicos

- Determinar las características demográficas y clínicas del grupo de estudio (FIV de rescate) y los grupos control (grupo de estimulación más coasting y grupo de FIV convencional).
- Comparar los protocolos de estimulación empleados entre el grupo de FIV de rescate con los grupos control.
- Comparar la respuesta de la estimulación ovárica del grupo de FIV de rescate con ambos grupo control.
- Comparar los resultados reproductivos del grupo de FIV de rescate con ambos grupo control.
- Evaluar si existe una disminución significativa de la tasa de embarazo múltiple entre el grupo de estudio y ambos grupos control.

6.0 MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

El presente estudio es de tipo observacional, transversal, retrospectivo, analítico y comparativo en la población de pacientes sometidas a tratamientos de estimulación ovárica las cuales presentaron una hiperrespuesta con la consiguiente conversión a tratamiento de fertilización in vitro, en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey Nuevo León, en el periodo comprendido de mayo del 2013 a diciembre del 2014.

Este estudio fue aprobado para su realización por la Dirección y el Comité de Ética del Centro de Fertilidad IECH Monterrey. Se incluyo el total de casos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertido a FIV (“FIV de rescate”) a partir del inicio de realización de este tipo de abordaje (mayo del 2014). Las indicaciones para iniciar la estimulación ovárica fueron la anovulación, el síndrome de ovario poliquístico, infertilidad de origen desconocido y el factor masculino leve. En nuestro centro de fertilidad, la anovulación y el síndrome de ovario poliquístico no son indicación para estimulación ovárica con uso de gonadotropinas de primera instancia, a menos que estos se acompañen de un factor masculino leve (oligozoospermia, astenozoospermia o teratozoospermia leves o en límites inferiores). La infertilidad de origen desconocido fue establecida en aquellas parejas con un perfil hormonal ginecológico normal, una histerosalpingografía y ultrasonido ginecológico normales, así como una espermatobioscopia con parámetros seminales dentro de límites normales en base a los criterios de la OMS (Organización Mundial de la Salud) que tuvieron

imposibilidad para embarazarse espontáneamente por al menos 12 meses con relaciones sexuales sin método de planificación familiar.

El factor masculino leve (o subfertilidad masculina) fue definido como una muestra de semen con una concentración no menor a 10 millones/ml, o con formas normales no menor a 4 en base al criterio estricto de Kruger, o una cuenta total motil de espermias no menor a 5 millones/ml.

Para este estudio se formaron dos grupos control, los cuales fueron seleccionados de la base de datos y que correspondían al mismo período de tiempo en el cual se realizaron los casos de FIV de rescate. El primer grupo de estudio fue el grupo de “coasting” el cual fue integrado con los casos de baja complejidad en los cuales se realizó estimulación ovárica más “coasting” como técnica de prevención ante la hiperrespuesta. El segundo grupo control fue el de “grupo de FIV convencional” el cual fue integrado en base a los diagnósticos del grupo de estudio, para lo cual por cada paciente de FIV de rescate se seleccionaron 3 pacientes de FIV con el mismo diagnóstico para integrar el grupo de FIV convencional.

El protocolo de estimulación estándar con gonadotropinas utilizado para el grupo estudio fue el siguiente: las pacientes se sometieron a un ultrasonido basal en el día 1 o 2 del ciclo. Si no tenían quistes ováricos, se iniciaba el tratamiento con FSH recombinante (75 UI), a partir del día 3 del ciclo, complementado o no con 75 – 150 UI de hMG. Se realizó monitoreo sérico de estradiol el día 8 o 9 del ciclo (día 6 o 7 de estimulación). El ultrasonido y los niveles de estradiol fueron realizados como se indicó anteriormente, con el objetivo de obtener dos folículos de 16 a 18 mm en el día de la administración de hCG. En aquellas pacientes con niveles de estradiol > 1500 pg/ml o en las cuales se encontró más de cuatro folículos > 18 mm, se les sugirió cancelar el ciclo o realizar la conversión a FIV de rescate. Casi todas las pacientes a

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

quienes se les ofreció esta opción aceptaron la conversión a FIV. Las pacientes que aceptaron la conversión fueron seleccionadas para integrar el grupo estudio.

Se agrego a la estimulación antagonista de GnRH, el mismo día en que se decidió la conversión hasta el día de la hCG, en base al criterio del médico tratante.

El grupo de estimulación ovárica más “coasting”, fue tratado con un protocolo de estimulación con FSH recombinante o con hMG (dosis de 75 - 150 UI) a partir del día 3 del ciclo, siempre y cuando no se observaran quistes ováricos en el ultrasonido basal el día 1 o 2 del ciclo. Se realizó un segundo monitoreo el día 8 del ciclo (día 6 de estimulación) y si se encontraban mas de 3 folículos > de 18 mm se realizaba coasting (1-2 días) posteriormente se realizaba la maduración final con hCG.

El grupo de FIV convencional, fue tratado con protocolo en el cual se realizó la supresión hipofisaria con agonista de GnRH fase lútea tardía con 0.5 – 1.0 mg/día de acetato de leuprolide o con antagonista de GnRH dosis fija (día 6 del ciclo) con cetrorelix 0.25 mg/día, en base al diagnóstico y al criterio del médico tratante. La estimulación ovárica se realizó con FSH recombinante (150 – 225 UI) o con hMG (150 - 300 UI) a partir del segundo día del ciclo, se realizó monitoreo de estradiol el día 2 y los días 8 o 9 del ciclo. Se realizó la maduración final con hCG cuando se encontraban dos folículos con diámetros > 18 mm.

Los tres grupos recibieron 10,000 UI de hCG para la maduración final de los folículos. La hCG se administraba 34 horas previas en el caso del grupo FIV de rescate y FIV convencional para realizar la aspiración folicular guiada por ultrasonido y 36 horas previas en el grupo de “coasting”. En este estudio no se realizó monitoreo de niveles séricos de progesterona o de LH.

La aspiración folicular guiada por ultrasonido fue realizada 34 horas después de administrar la hCG en los grupos de FIV de rescate y FIV convencional. Todas las aspiraciones se realizaron con una aguja de aspiración de 17 french bajo sedación con propofol. La fertilización in vitro o el ICSI se realizaba después de 2 horas de incubación. Se realizó transferencia embrionaria de manera individualizada el día 3 o día 5 dependiendo la evolución y calidad embrionaria para cada caso. Ambos grupos recibieron soporte lúteo con 400 mg/día de progesterona vaginal (óvulos).

6.2 Población y muestra

El presente estudio se llevo a cabo en el periodo comprendido de mayo del 2013 a diciembre del 2014, en la población de pacientes sometidas a estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidas a FIV de rescate, así como en pacientes con estimulación ovárica mas coasting y en un grupo de pacientes sometidas a FIV convencional, en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey Nuevo León.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

6.3 Grupos de estudio

Para cumplir el objetivo del presente estudio se incluyeron tres grupos:

- Grupo de “FIV de rescate” : Grupo estudio, correspondiente al grupo de pacientes con estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV.
- Grupo de “Coasting”: primer grupo control, correspondiente al grupo de pacientes de baja complejidad con estimulación ovárica más “coasting”.
- Grupo “FIV convencional”: segundo grupo control, correspondiente al grupo de pacientes con indicación de fertilización in vitro.

7.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnósticos de anovulación, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad de origen desconocido y factor masculino leve.
- Pacientes femeninas sometidas a un tratamiento de estimulación ovárica con hiperrespuesta caracterizada por niveles séricos de $E_2 > 1500$ pg/ml y/o mas de 4 folículos > 18 mm.
- Pacientes con hiperrespuesta las cuales aceptaron la conversión a FIV de rescate.
- Pacientes atendidas en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey.
- Pacientes que asistieron al Centro de Fertilidad IECH, en el periodo comprendido de mayo del 2013 a diciembre del 2014.

7.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con ausencia de los principales datos a evaluar, siendo estos el tratamiento utilizado para la estimulación ovárica, dosis total utilizada, número de folículos el día 9 o 10 del ciclo, número de folículos > 18 mm el día 10 del ciclo, niveles séricos de E_2 en día 9 o 10 del ciclo, día de aspiración, número total de ovocitos aspirados, ovocitos metafase II (MII), ovocitos fertilizados, así como los resultados bioquímicos y clínicos relacionados con el embarazo; datos que conformaron el grupo FIV de rescate y grupo FIV convencional.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

- Pacientes con ausencia de los datos a evaluar para el grupo de “Coasting”, siendo estos el tratamiento utilizado para la estimulación ovárica, dosis total utilizada, número de folículos el día 9 o 10 del ciclo, número de folículos > 18 mm el día 9 o 10 del ciclo, así como los resultados bioquímicos y clínicos relacionados con el embarazo.
- Presencia de factor masculino severo.
- Pacientes que no cuenten con los diagnósticos establecidos para su inclusión.

7.3 Criterios de eliminación

- Pacientes de los grupos de FIV de rescate y FIV convencional las cuales no acudieron a su revisión posterior a la transferencia embrionaria, es decir para valoración de la prueba inmunológica de embarazo y/o valoración ultrasonográfica.
- Pacientes del grupo de “Coasting”, las cuales no acudieron para valoración de la prueba inmunológica de embarazo y/o valoración ultrasonográfica.
- Expediente extraviados.
- Expediente ilegibles.
- Expediente incompletos.

8.0 INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS

La captura de datos se realizó de manera manual, siendo estas las relacionadas con el perfil sociodemográfico y clínico de las pacientes; los datos fueron capturados en una base de datos desarrollada en Excel Microsoft Office para posteriormente ser analizados en el programa IBM SPSS Statistics para MAC.

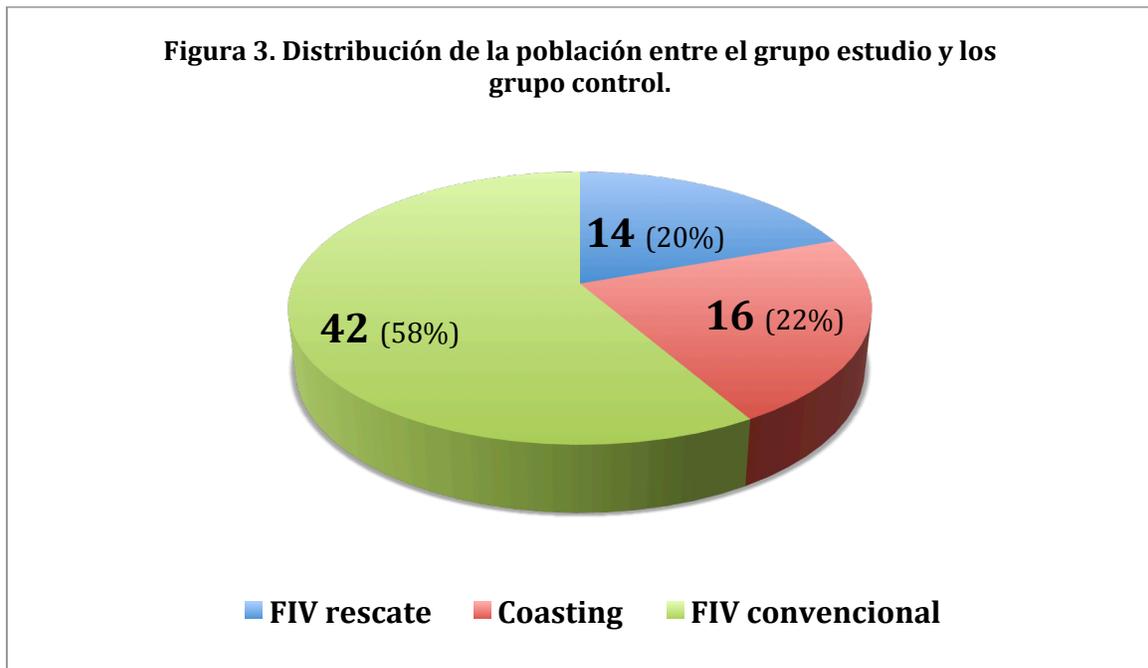
Se obtuvieron los datos estadísticos descriptivos tradicionales, tales como las medidas de tendencia central (media, mediana y moda), medidas de dispersión (varianza, desviación estándar y coeficiente de variación) y medidas de posición para las variables de tipo cuantitativas, así como las frecuencias observadas en las variables de tipo cualitativas.

Se estableció la significancia para las diferentes variables con ANOVA, tomando un valor P estadísticamente significativo menor a 0.05.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación más coasting y con ciclos de FIV convencional.

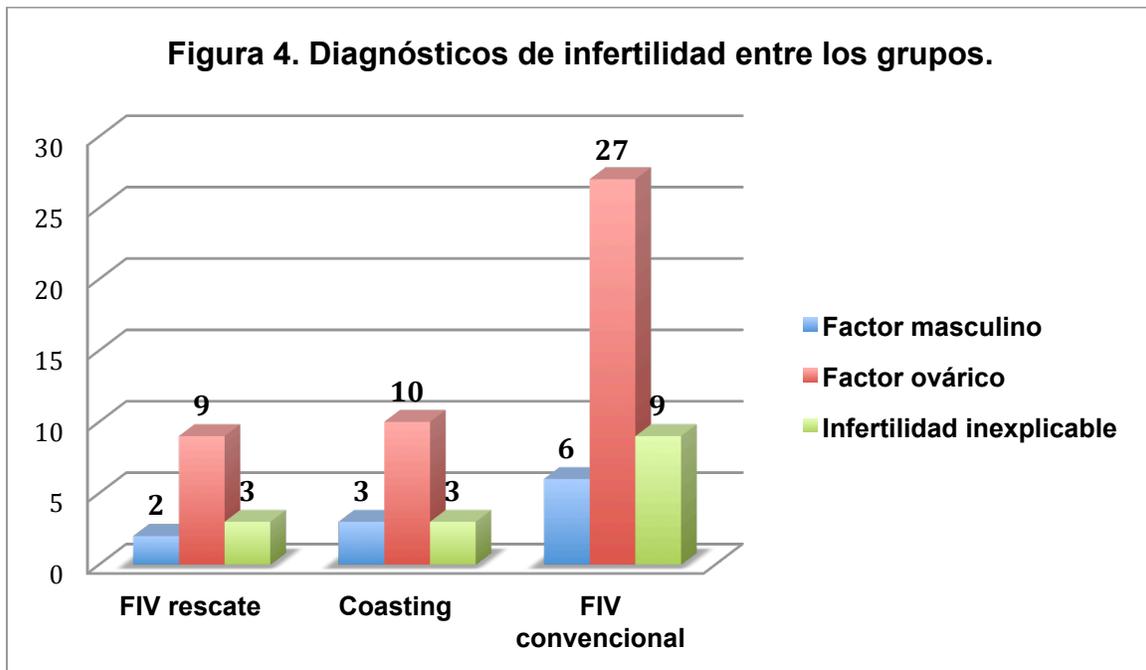
9.0 RESULTADOS

Se analizó una muestra total de 72 pacientes, de las cuales 30 presentaron hiperrespuesta a la estimulación ovárica, mismas que fueron divididas en dos grupos: grupo de pacientes con estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidas a FIV de rescate (n=14) y el grupo de pacientes con estimulación ovárica más “coasting” (n=16), el resto de pacientes integraron el grupo de FIV convencional (n=42). Figura 3.



Centro de Fertilidad IECH Monterrey, 2014.

En la figura 4 se observa la distribución de casos por diagnóstico en cada grupo, siendo estos factor masculino, factor ovárico (anovulación y síndrome de ovario poliquístico) e infertilidad de origen inexplicable.



Centro de Fertilidad IECH Monterrey, 2014.

Al realizar un análisis general de las características demográficas y la respuesta a la estimulación entre las pacientes que presentaron hiperrespuesta (FIV de rescate + Coasting, n= 30) comparado el grupo de FIV convencional (n=42) se observó una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la edad (31.7 ± 3.7 vs 34.4 ± 4.5 , $P=0.01$), la dosis total de gonadotropinas utilizada por ciclo (1535 ± 327 vs 2605 ± 1153 , $P= 0.001$), así como en los niveles séricos de estradiol el día 10 del ciclo (1065.1 ± 1541 vs 1790.2 ± 1236 , $P= 0.03$). Ver Tabla 5.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

Tabla 5. Datos demográficos y respuesta a la estimulación entre pacientes con hiperrespuesta (casos de FIV de rescate + coasting) versus FIV convencional.

	Casos con hiperrespuesta	FIV convencional	P
Edad	31.7 (±3.7)	34.4 (±4.5)	0.011
FSH día 3	6.2 (±2.5)	6.0 (±3.1)	NS
LH día 3	4.2 (±2.3)	3.9 (±2.2)	NS
Estradiol día 3	43.9 (±20)	46 (±22)	NS
PRL	23.7 (± 21.4)	24.9 (±22.5)	NS
Peso	61.2 (±9.6)	64.8 (±8.8)	NS
Talla	1.63 (±0.18)	1.65 (±0.23)	NS
IMC (kg/m ²)	24.7 (±2.7)	25.5 (±3.2)	NS
Dosis gonadotropinas*	1535 (±327)	2605 (±1153)	0.001
Folículos > 18 mm	7.4 (±2.5)	7.6 (±4.4)	NS
Estradiol día 10 (pg/ml)	1065 (±1541)	1790 (±1236)	0.030
Endometrio día 10**	9.6 (±1.4)	9.1 (±1.9)	NS

*Dosis total de gonadotropinas (UI) por ciclo, **grosor endometrial en cm.
Centro de Fertilidad IECH Monterrey, 2014.

Sin embargo al realizar la evaluación entre el grupo de estudio y ambos grupos control (Coasting y FIV de rescate) se observó una tendencia estadísticamente significativa a favor del FIV de rescate con respecto a la edad, la dosis total de gonadotropinas y en la respuesta a la estimulación ovárica. Ver Tabla 6.

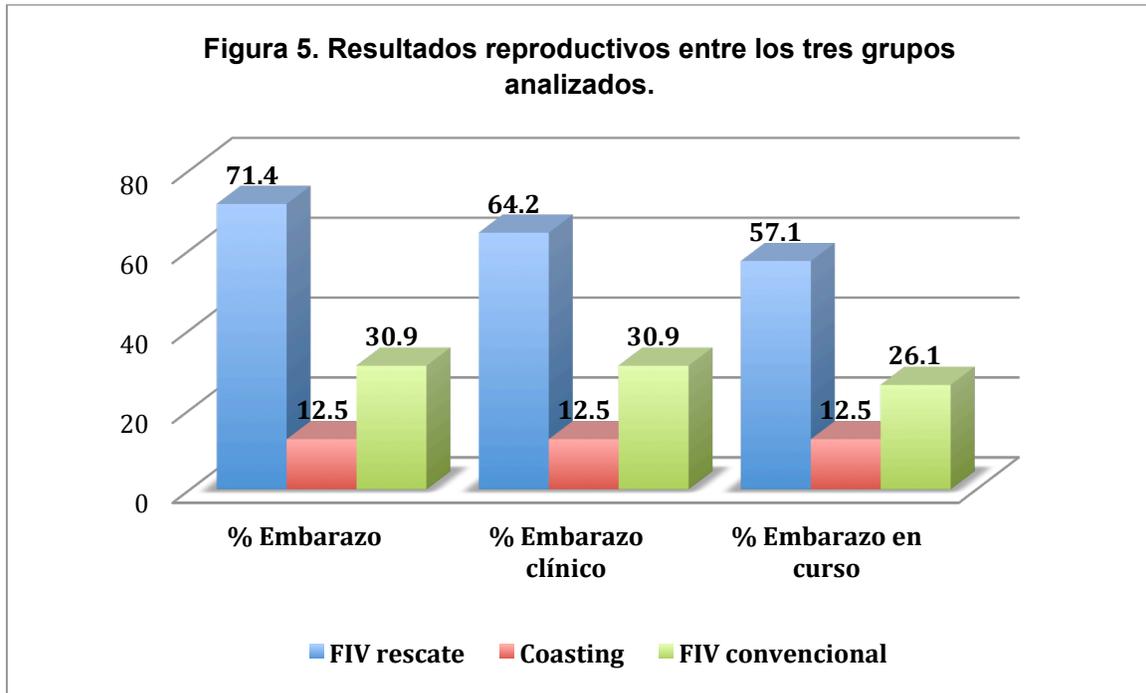
Tabla 6. Datos demográficos, respuesta a la estimulación y resultados reproductivos entre FIV de rescate, coasting y FIV convencional.

	FIV de rescate	Coasting	FIV convencional	P
Edad	29.7 (±2.3)	33.5 (±3.8)	34.4 (±4.5)	0.002
FSH día 3	6.9 (±3.1)	5.6 (±1.8)	6.0 (±3.1)	NS
LH día 3	5.3(±2.6)	3.2 (±1.5)	3.9 (±2.2)	0.032
Estradiol día 3	44.5 (±22.9)	43.4 (±17.9)	46 (±22)	NS
PRL	22.6 (±11.9)	24.6 (± 21.4)	24.9 (±22.5)	NS
Peso	60.7 (±11.9)	61.7 (±7.5)	64.8 (±8.8)	NS
Talla	1.64 (±0.19)	1.63 (±0.18)	1.65 (±0.23)	NS
IMC (kg/m ²)	24.6 (±3.2)	24.8 (±2.4)	25.5 (±3.2)	NS
Dosis gonadotropinas*	1510 (±342)	1556 (±323)	2605 (±1153)	0.001
Folículos > 18 mm	9.3 (±2.5)	5.8 (±1.6)	7.6 (±4.4)	0.033
Estradiol día 10 ^ρ	2282 (±1518)	No solicitado	1790 (±1236)	0.001
Endometrio día 10**	9.7 (±1.8)	9.5 (±0.8)	9.1 (±1.9)	NS
Embarazo (%)	71.4	12.5	30.9	0.002
Embarazo clínico (%)	64.2	12.5	30.9	0.031
Embarazo / curso (%)	57.1	12.5	26.1	NS

*Dosis total de gonadotropinas (UI) por ciclo, **grosor endometrial en cm, (ρ) pg/ml. Centro de Fertilidad IECH Monterrey, 2014.

Al realizar un análisis general de los tres grupos respecto a los resultados reproductivos, tanto en el porcentaje de embarazo como en el porcentaje de embarazo clínico existió una tendencia mas alta para el grupo de FIV de rescate en comparación con los casos control (Coasting y FIV convencional), tal como se observa en la tabla 6 y figura 5.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.



Centro de Fertilidad IECH Monterrey, 2014.

Posterior a realizar el análisis de manera general, se realizó una comparación entre el grupo de estudio versus FIV convencional, y una comparación entre el grupo estudio versus Coasting, con el objetivo de conocer si la conversión a FIV de rescate de un ciclo con hiperrespuesta presenta ventajas en la respuesta a la estimulación ovárica así como en los resultados reproductivos sobre los dos grupos.

En la tabla 7 se comparan las características demográficas y la respuesta a la estimulación ovárica de los grupos FIV de rescate versus FIV convencional, observando una mayor recuperación de ovocitos maduros (metafase II) y mayor porcentaje de fertilización con menor dosis de gonadotropinas en el grupo de FIV de rescate que en el grupo de FIV convencional, parámetros estadísticamente significativos.

Tabla 7. Datos demográficos y respuesta a la estimulación entre casos de FIV de rescate versus FIV convencional.

	FIV de rescate	FIV convencional	P
Edad	29.7 (±2.3)	34.4 (±4.5)	0.001
FSH día 3	6.9 (±3.1)	6.0 (±3.1)	NS
LH día 3	5.3 (±2.6)	3.9 (±2.2)	NS
Estradiol día 3	44.5 (±22.9)	46 (±22)	NS
PRL	22.6 (± 11.9)	24.9 (±22.5)	NS
Peso	60.7 (±11.9)	64.8 (±8.8)	NS
Talla	1.64 (±0.19)	1.65 (±0.23)	NS
IMC (kg/m ²)	24.6 (±3.2)	25.5 (±3.2)	NS
Dosis gonadotropinas*	1510 (±342)	2605 (±1153)	0.001
Folículos > 18 mm	9.3 (±2.5)	7.6 (±4.4)	NS
Estradiol día 10 (pg/ml)	2282 (±1518)	1790 (±1236)	NS
Endometrio día 10**	9.7 (±1.8)	9.1 (±1.9)	NS
Día de aspiración	12.7 (±0.8)	11.9 (±1.1)	0.023
Ovocitos totales	13.9 (±5.0)	10 (±7.1)	NS
Ovocitos MII	11.4 (±5.3)	7.9 (±5.5)	0.047
Embriones transferidos	2.1 (±0.1)	2.0 (±0.1)	NS
Fertilización	7.5 (±3.7)	4.4 (±3.2)	0.004

*Dosis total de gonadotropinas (UI) por ciclo, **grosor endometrial en cm, (MII) metafase II.
Centro de Fertilidad IECH Monterrey, 2014.

Al evaluar los resultados reproductivos se observó un mayor porcentaje de embarazo con FIV de rescate 71.4%(n=10) comparado con el grupo de FIV convencional 30.9%(n=13), P=0.007. De igual manera, el embarazo clínico, el embarazo en curso y la implantación tendieron a ser mejores con el FIV de rescate, aunque no estadísticamente significativos. Tabla 8.

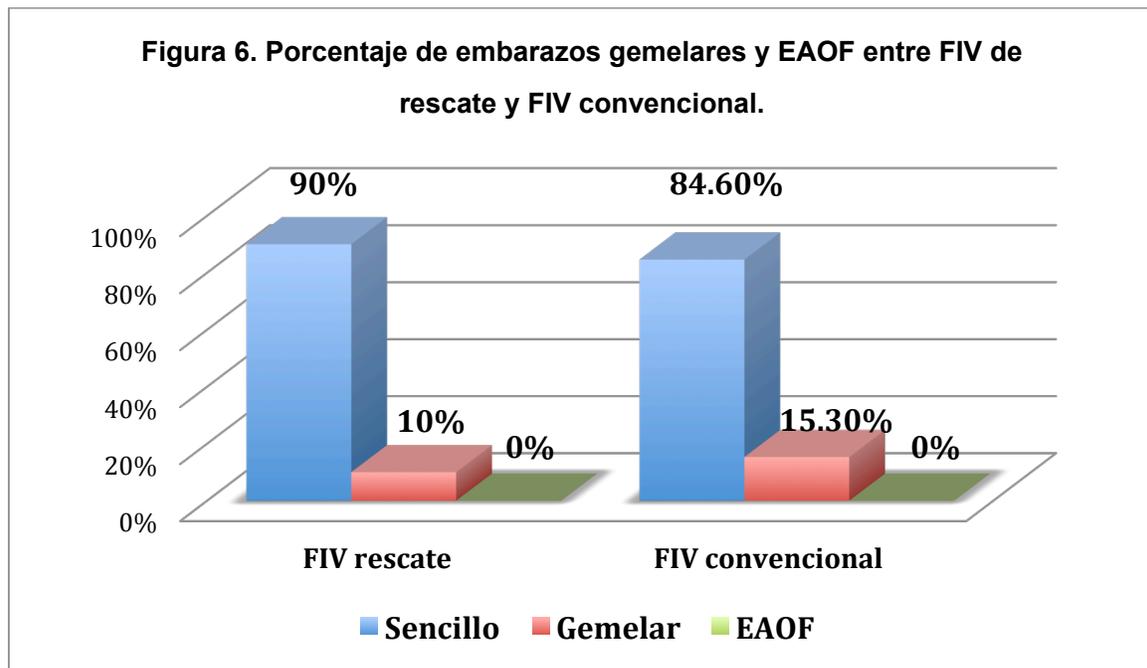
Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

Tabla 8. Resultados reproductivos entre FIV de rescate y FIV convencional.

	FIV de rescate	FIV convencional	P
Embarazo (%)	71.4	30.9	0.007
Embarazo clínico (%)	64.2	30.9	NS
Embarazo / curso (%)	57.1	26.1	NS
Implantación (%)	33.3	17.6	NS

Centro de Fertilidad IECH Monterrey, 2014.

En ambos grupos, el embarazo fue sencillo en la mayoría de los casos 90% (n=9) versus 84.6% (n=11), presentando una leve tendencia a un menor porcentaje de embarazos gemelares en el grupo de FIV de rescate (10% vs 15.3%), comparado con FIV convencional. Figura 6.



EAOF embarazo de alto orden fetal.
Centro de Fertilidad IECH Monterrey, 2014.

Afortunadamente, no se presento ningún caso de síndrome de hiperestimulación ovárica en la serie de casos analizados de ambos grupos.

En la tabla 9 se comparan las características demográficas y la respuesta a la estimulación entre el FIV de rescate versus Coasting. Se observó una mayor hiperrespuesta en el grupo de FIV de rescate (folículos > 18 mm) con la misma dosis promedio de estimulación para ambos grupos.

Tabla 9. Datos demográficos y respuesta a la estimulación entre casos de FIV de rescate versus Coasting.

	FIV de rescate	Coasting	P
Edad	29.7 (±2.3)	33.5 (±3.8)	0.004
FSH día 3	6.9 (±3.1)	5.6 (±1.8)	NS
LH día 3	5.3 (±2.6)	3.2 (±1.5)	0.012
Estradiol día 3	44.5 (±22.9)	43.4 (±17.9)	NS
PRL	22.6 (± 11.9)	24.6 (±21.4)	NS
Peso	60.7 (±11.9)	61.7 (±7.5)	NS
Talla	1.64 (±0.19)	1.63 (±0.18)	NS
IMC (kg/m ²)	24.6 (±3.2)	24.8 (±2.4)	NS
Dosis gonadotropinas*	1510 (±342)	1556 (±323)	NS
Folículos > 18 mm	9.3 (±2.5)	5.8 (±1.6)	0.001
Estradiol día 10 (pg/ml)	2282 (±1518)	No solicitado	NS
Endometrio día 10**	9.7 (±1.8)	9.5 (±0.8)	NS

*Dosis total de gonadotropinas (UI) por ciclo, **grosor endometrial en cm.
Centro de Fertilidad IECH Monterrey, 2014.

Al realizar la conversión a FIV de rescate se observó un porcentaje de embarazo de 71.4%(n=10) vs coasting 12.5%(n=2), y de embarazo clínico de 64.2% vs 12.5% respectivamente, ambos parámetros fueron estadísticamente significativos. Tabla 10.

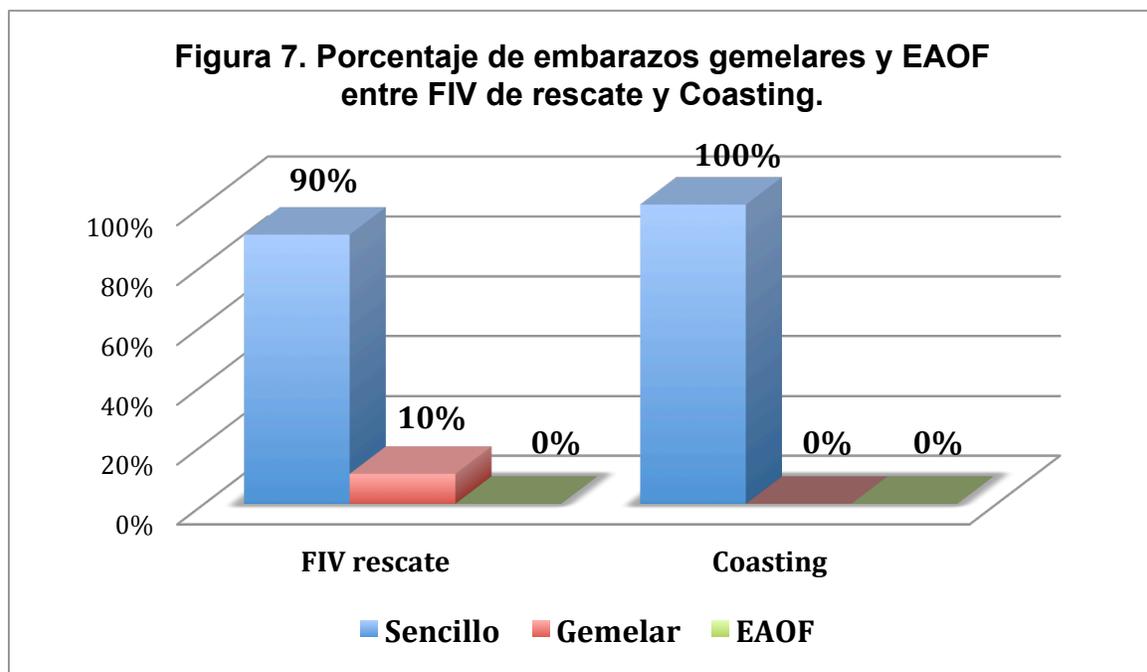
Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

Tabla 10. Resultados reproductivos entre FIV de rescate y Coasting.

	FIV de rescate	Coasting	P
Embarazo (%)	71.4	12.5	0.001
Embarazo clínico (%)	64.2	12.5	0.008
Embarazo / curso (%)	57.1	12.5	NS

Centro de Fertilidad IECH Monterrey, 2014.

No hubo embarazos gemelares en el grupo de coasting, diferente a lo sucedido con FIV de rescate en el cual se presentó 1 caso (Figura 7). De igual manera, ambos grupos no presentaron casos de síndrome de hiperestimulación ovárica.



EAOF embarazo de alto orden fetal.
Centro de Fertilidad IECH Monterrey, 2014.

10.0 DISCUSIÓN

En la literatura publicada, existe poca información a cerca de la conversión de ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta a fertilización in vitro (FIV de rescate), en base a los reportes publicados y al presente estudio se puede considerar la conversión de los ciclos, como una técnica alternativa y segura para evitar cancelar un ciclo, con el beneficio de porcentajes adecuados de embarazo, así como el evitar en gran medida el riesgo de un embarazo gemelar y de alto orden fetal.

Este estudio sugiere que las pacientes con una respuesta exagerada a la estimulación con gonadotropinas pueden tener tasas de embarazo altas 71.4% versus 12.5% ($P=0.001$) cuando se realiza coasting o de 71.4% versus 30.9 % ($P= 0.007$) comparado con FIV convencional. Así mismo, el embarazo clínico fue mayor en el grupo estudio 64.2% vs 12.5% coasting y 30.9% FIV convencional, ($P=0.031$).

Los estudios que abordan el empleo de una supresión hipofisaria como los empleados para tratamientos de reproducción asistida, reportan mejores tasas de recuperación ovocitaria, calidad embrionaria, número de embriones y mejores tasas de embarazo. Sin embargo con el presente estudio, se sugiere en base a los resultados, que la falta de una supresión hipofisaria en ciclos con estimulación a base de gonadotropinas no parece afectar el desarrollo embrionario así como la tasa de implantación.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

El objetivo de evitar el embarazo gemelar fue alcanzado, en base a los porcentajes encontrados (FIV de rescate 10%, FIV convencional 15.3% y coasting 0%), si se considera desde los dos siguientes puntos de vista: el primero, al compararlo con el riesgo extremadamente elevado en caso de haber realizado una inseminación intrauterina (hecho que per se no es ético en los casos con una respuesta exagerada a la estimulación) y el segundo punto de vista, al compararlo con el grupo de FIV convencional, en el cual incluso el porcentaje de embarazo gemelar fue ligeramente mayor comparado con el FIV de rescate. Afortunadamente en nuestro estudio no se presentaron embarazos de alto orden fetal (mas de tres fetos) en ninguno de los grupos analizados.

Se debe considerar que las pacientes que experimentaron este tipo de respuesta, promediaron una edad de 29 años, con rangos de los 27 a los 31 años, a diferencia de los grupos de coasting en el cual fue de 33 años con rangos de 30 a los 36 años y con el grupo de FIV de rescate con edad promedio 34 años, rango de 31 a 38 años, hecho que influye de manera importante en la respuesta a la estimulación.

Otro de los factores que influye es el diagnóstico de infertilidad, específicamente el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, mismo que se presento en la mayoría de las pacientes que presentaron hiperrespuesta tanto en el grupo de FIV de rescate 64.2% (n=9) como en el de coasting 62.5% (n=10), el cual es bien sabido que es una de las condiciones con alto riesgo para presentar una respuesta exagerada.

La estimulación ovárica empleada de gonadotropinas en los grupos fue de 1510 ± 342 UI para el grupo FIV de rescate, de 1556 ± 323 UI para el grupo de coasting y de 2605 ± 1153 (P=0.001) para el FIV convencional, lo que representa una administración promedio de 2 ámpulas por día para los casos con hiperrespuesta (FIV de rescate y coasting), con una rango de 8 a 10 días de aplicación, hecho que influye y que debe ser considerado en caso de pretender realizar una estimulación posterior.

El número de folículos alcanzado y el nivel sérico de estradiol fueron significativamente mayores para el grupo estudio, 9.3 vs 5.8 y 7.6 (P=0.03) respectivamente, y niveles de E₂ de 2282 vs 1790 pg/ml, P=0.001 (FIV de rescate vs FIV convencional) lo que refleja el mayor potencial de las pacientes que integro el grupo de FIV de rescate, dado probablemente por la edad y el diagnóstico de las mismas.

Finalmente se debe considerar que este tipo de pacientes, pueden ser casos de infertilidad no muy resistentes, de tal manera que al realizar la conversión a un FIV, se debe de seguir una política de transferir el menor número de embriones (1 o 2) o incluso establecer estrictamente la transferencia electiva de embrión único, hecho que marcará la diferencia entre sopesar el riesgo de un embarazo gemelar o incluso un embarazo de alto orden fetal.

11.0 CONCLUSIÓN

La estimulación ovárica con gonadotropinas en conjunto con inseminación intrauterina es ampliamente aceptada como un tratamiento efectivo en infertilidad; sin embargo existe un riesgo elevado de complicaciones como el embarazo gemelar y de alto orden fetal. La primer técnica de prevención ante la hiperrespuesta en un ciclo de estimulación es la cancelación del mismo, sin embargo implica un gasto emocional además de factor económico. Una alternativa que evite el riesgo de las complicaciones ya mencionadas es la conversión a un ciclo de fertilización in vitro.

En el estudio realizado se demuestra que la conversión de una estimulación con hiperrespueta a FIV de rescate, es una estrategia segura y efectiva. Como se observó en los resultados, la tasa de embarazo y de embarazo clínico, son mejores comparadas con realizar “coasting” durante la estimulación ovárica o incluso en aquellas pacientes con indicación de FIV. Con esta estrategia se puede prevenir en un mayor porcentaje e riesgo de un embarazo múltiple, como se demostró en los resultados.

Con base a los resultados obtenidos se recomienda que en este tipo de casos , se tome en cuenta que se trata de pacientes con casos de infertilidad no muy resistentes, por lo que se deberá transferir el menor número de embriones.

12.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Schenker JG, Yarkoi S, Granat M. Multiple pregnancies following ovulation induction. *Fertility and Sterility* 1981; 35: 105-123.
2. Dickey RP. The relative contribution of assisted reproductive technologies and ovulation induction to multiple births in the United States 5 years after the Society for Assisted Reproductive Technology / American Society for Reproductive Medicine recommendation to limit the number of embryos transferred. *Fertility and Sterility* 2007; 88: 1554-1561.
3. ACOG. Practice Bulletin No. 34: Management of onfertility caused by ovulatory dysfunction. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 347-358.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Evidence-based clinical guidelines. The management of infertility in secondary care. London RCOG, 1998.
5. Land JA, Evers JL. Risks and complications in assisted reproduction techniques: report of an ESHRE consensus meeting. *Hum Reprod*, 2003; 18: 455-457.
6. American Board of Obstetrics and Gynecology. Maintenance of certification. *ABOG Diplomate*, 2005; 31: 1-7.
7. Medical Research International, American Fertility Society Special Interest Group. In vitro fertilization/embryo transfer in the United States: 1985–1986 results from the National IVF-ET Registry. *Fertil Steril*, 1988; 49: 212 - 215.

8. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology. 2004 assisted reproductive technology society rates. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2006.
9. Serono Laboratories. Perganol (menotropins for injection USP) [package insert]. Randolph, MA: Serono Laboratories, 1969.
10. Dodson WC, Whitesides DB, Hughes CL, Easley HA, Haney AF. Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987; 48: 441 – 445.
11. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martinez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian induction with gonadotropins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single center. *Hum Reprod* 2001;16:2124–9.
12. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4062 intrauterine inseminations cycles. *Fertility and Sterility* 2005; 83: 671-683.
13. Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology, Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Guidelines on number of embryos transferred. *Fertility and Sterility* 2006; 86: 51-54.

14. Richard Palmer Dickey, M.D. Ph.D. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertility and Sterility* 2009; 91: 2-18.
15. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Relationship of follicle numbers and estradiol concentrations to multiple implantation of 3608 intrauterine inseminations cycles. *Fertility and Sterility* 2001; 75: 69-78.
16. Dickey RP, Taylor NN, Lu PY, Sartor MM, Rye PH, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate – intrauterine insemination. *Fertility and Sterility* 2002; 78: 1088-1095.
17. Casper RF. Letrozole: ovulation or superovulation? *Fertility and Sterility* 2003; 80: 1335-1337.
18. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function normal. *Fertility and Sterility* 2002; 78: 280-285.
19. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 61-78.
20. Homburg R, Howles CM. Low dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results reflections and refinements. *Hum Reprod Update* 1999; 3: 493-499.

21. Ulug U, Ben-Shlomo I, Bahceci M. Predictors of success during the coasting period in high responder patients undergoing controlled ovarian induction for assisted conception. *Fertility and Sterility* 2004; 82: 238-242.
22. Urman B, Pride SM, Ho Yuen B. Management of overstimulated gonadotropin cycles with a controlled drift period. *Human Reproduction* 1992; 7: 213-217.
23. De Geyter C, De Geyter M, Castro E, Bals-Pratsh M, Nieschlag E, Schneider HP. Experience with transvaginal ultrasound guided aspiration of supernumerary follicles for the prevention of multiple pregnancy after ovulation induction and intrauterine insemination. *Fertility and Sterility* 1996; 65: 1163-1168.
24. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Multiple pregnancy associated with infertility therapy: educational Bulletin. *Fertility and Sterility* 2006; 86: (Suppl): S106-110.
25. Nisker J, Tummon I, Daniel S, Kaplan B, Yuzpe A. Conversion of cycles involving ovarian hyperstimulation with intra-uterine insemination to in vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 406-408.
26. Amy M. Antman, Joseph A. Politch, Elizabeth S. G. Conversion of high response gonadotropin intrauterine insemination cycles to in vitro fertilization results in excellent ongoing pregnancy rates. *Fertility and Sterility*, 2002; 77: 715-720.

27. Bulent Haydardedeoglu, Tayfun Bagis, Erhan Simsek, Tayfun Cok, Servet Ozden Hacivelioglu, Serkan Erkanli. The impact of rescue in vitro fertilization converted from high response gonadotropin intrauterine insemination cycles in terms of implantation and pregnancy rates as compared with matched controls. *Fertility and Sterility*, 2009; 92: 137- 142.
28. Alexander M. Quaas, Stacey A. Missmer, Elizabeth S. Ginsburg. Gonadotropin releasing hormone antagonist use is associated with increased pregnancy rates in ovulation induction – intrauterine insemination to in vitro fertilization conversions, independent of age and estradiol level on the day of human chorionic gonadotropin administration. *Fertility and Sterility*, 2010; 93: 605- 608.
29. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Storment JM, Rye PH, et al. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 77-83.
30. Evans MI, Kaufman MI, Urban AJ, Britt DW, Fletcher JC. Fetal reduction from twins to a singleton: a reasonable consideration? *Obstet Gynecol* 2004; 104: 102-109.
31. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005;365:1807–16.
32. Gleicher N, Oleske DM, Tur-Kaspa I, Vidali A, Karande V. Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins. *N Engl J Med* 2000; 343: 2–7.

Resultados en ciclos de estimulación ovárica con hiperrespuesta convertidos a FIV de rescate comparados con ciclos de estimulación mas coasting y con ciclos de FIV convencional.

33. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207–13.

34. Valbuena D, Simon C, Romero J, Remohi J, Pellicer A. Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian stimulation and intrauterine insemination with gonadotropins. *J Assist Reprod Genet* 1996;13:663–8.