



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
Centro de Fertilidad IECH



“Aplicación intrauterina de hormona gonadotropina coriónica humana para favorecer implantación en ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones.”

Tesis que para obtener el Título de Especialista en  
Biología de la Reproducción Humana

Presenta:

Dra. Marcela Montserrat Reboloso Flores

Monterrey, Nuevo León

Febrero del 2015



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.

## Investigador principal

---

### **Dra. Marcela Montserrat Reboloso Flores**

Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia

Médico Residente de segundo año de la Subespecialidad de Biología de la Reproducción Humana, Centro de Fertilidad IECH

## Asesores

---

### **Dr. Fernando Ayala**

Asesor Metodológico y de Especialidad.

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, con subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana, profesor de pregrado y postgrado de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

### **Dr. Julio César Rosales de León**

Asesor de Especialidad

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, Biología de la Reproducción Humana, Jefe de Enseñanza de la Subespecialidad de Biología de la Reproducción Humana, Centro de Fertilidad IECH.

## Agradecimientos

---

Agradezco a Dios y a mi Virgencita de Guadalupe por guiar siempre mis manos y mis decisiones.

A mi Padre, por haberme inculcado desde el día en que nací el amor a esta profesión. Gracias por haber creído en mí y haberme apoyado a tomar la decisión de venir a monterrey, sin tu apoyo, tu visión y tu profesionalismo, yo no estaría aquí.

A mi Santa Madre por su amor incondicional, por haberme hecho crecer con la seguridad de que siempre soy la mejor y la más bonita en cualquier lado que esté. Gracias por los valores que me inculcaste, han sido vitales en el camino de mi vida.

A mis 3 hermanos por su apoyo en todos los aspectos de mi vida, por recibirme siempre con tanta alegría, por quererme tanto. Gracias también por proporcionarme todos mis aparatos tecnológicos necesarios en esta carrera. Gracias porque el estímulo de darles un buen ejemplo me ha llevado a donde estoy.

Al Dr. Pedro Galache porque además de ser un excelente maestro, se ha convertido en un gran amigo. Gracias por su amistad, por sus consejos, por su apoyo y por enseñarme “todo lo que no viene en los libros.”

A toda la familia IECH por su apoyo en la realización de este proyecto. A la Dra. Lidia por haberse tomado el tiempo de aplicar mi protocolo en casi todas las transferencias que realizó. Al maestro Genaro y a Oswaldo por también tomarse el tiempo de preparar el medicamento aunque esto retrasara los procedimientos.

De manera muy especial agradezco al Dr. Roberto Santos, al Dr. Samuel Hernández y al Dr. Iram Obeso por haberme brindado la confianza para que sus pacientes formaran parte del grupo experimental.

Agradezco a mis compañeros residentes por cada día que estuvimos aquí juntos en el IECH, a Jorge Castillo por haberme dado la idea inicial de mi tesis, a Alberto por siempre resolverme mis dudas y darme buenos consejos, a Ashanti por compartir sus ideas y su tesis sin ningún egoísmo. A Axdrual, Lorenzo y muy especialmente a Aguayo por estar al pendiente de las transferencias, recordar a los involucrados de aplicar el medicamento y pasarme después los datos. Obviamente sin esta ayuda nunca hubiera logrado terminar a tiempo.

Gracias a Eugenio y a Laura por su compañerismo y apoyo día a día, lo logramos amigos!

Agradezco a mis asesores el Dr. Julio Rosales y al Dr. Fernando Ayala por su tiempo, paciencia y consejos para la realización de este proyecto. De especial manera doy gracias al Dr. Jeff Cortés por sus enseñanzas y por el tiempo que dedicó para realizar el análisis estadístico de este proyecto. Algún día quisiera saber la mitad de lo que saben ustedes!

# Índice

---

Asesores .....	2
Investigador principal .....	2
Agradecimientos .....	3
Síntesis.....	6
Justificación .....	8
Antecedentes bibliográficos.....	10
Hipótesis .....	14
Objetivos.....	15
Material y Métodos .....	16
Población y Muestra .....	17
Criterios de inclusión y exclusión de los participantes .....	18
Variables .....	20
Instrumentos y procedimientos .....	22
Técnicas de análisis estadístico .....	24
Resultados .....	25
Discusión.....	28
Cronograma de actividades .....	30
Bibliografía.....	31

## Síntesis

---

**Objetivo:** Comparar las tasas de implantación y embarazo clínico, entre 2 grupos de pacientes sometidas a fertilización in vitro. Al grupo experimental se le aplicó hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) dentro de la cavidad uterina, previo a la transferencia embrionaria (TE) y se comparó con un grupo control que poseía similares características demográficas.

**Diseño:** Estudio Prospectivo No aleatorizado, comparativo, no controlado

**Material y Métodos:** El grupo de estudio (n= 38) recibió la aplicación intrauterina de 500 IU de hCG urinaria 7 minutos previo a la transferencia embrionaria. Se comparó con un grupo control (n=83) de pacientes en las cuales no se aplicó la hCG. Se calcularon la tasa de implantación y la tasa de embarazo clínico. También se evaluaron tasa de embarazo bioquímico, aborto y embarazo gemelar. Se subdividió la muestra dependiendo de la etapa embrionaria en la cual se realizó la transferencia (Día 3 o día 5) y se calcularon las mismas tasas.

**Resultados:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de implantación ni de embarazo clínico. Las tasas de aborto y embarazo gemelar también se mantuvieron similares. Se encontró estadísticamente una mayor tasa de embarazo bioquímico en el grupo experimental. Al analizar únicamente el grupo de transferencias en día 5 (n=42), se encontró una tendencia al aumento en las tasas de implantación y embarazo clínico, sin ser estadísticamente significativas. Las tasas de embarazo bioquímico y aborto fueron

similares. Se encontró una tasa de embarazo gemelar mayor en el grupo experimental que si fue estadísticamente significativa.

**Conclusión:** La aplicación intrauterina de 500 UI de hCG urinaria previo a la transferencia embrionaria no mejora estadísticamente las tasas de implantación ni embarazo clínico. Pudiera verse un aumento en la tasa de embarazo gemelar al utilizar la hCG previo a la TE de blastocistos, sin embargo es necesario aumentar el tamaño de muestra para poder emitir recomendaciones.

**Palabras clave:** hCG, FIV, ICSI, implantación, tasa de embarazo clínico, embarazo gemelar.

## Justificación

---

En la especie humana, en condiciones naturales solo el 35% de los embriones consiguen implantarse, es decir, fisiológicamente solo 1/3 de los ciclos considerados fértiles acaban en embarazo. <sup>(1)</sup> Las causas de esta baja tasa de éxito se comparten entre el embrión (ya que in vivo el 30% de los blastocistos son morfológicamente anormales) y un diálogo defectuoso entre el embrión y el endometrio materno que se demuestra por la existencia de un 30% de pérdidas gestacionales precoces antes del momento de la menstruación. Este porcentaje de pérdidas es aún mayor en pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida. <sup>(2) (3)</sup>

En ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones, las pérdidas embrionarias precoces se calculan alrededor de un 38%. Esto supone que la falla de implantación es mayor cuando utilizamos técnicas de reproducción asistida con respecto a ciclos naturales, y que la alteración endometrial propia de los tratamientos farmacológicos utilizados junto con la mayor incidencia de alteraciones cromosómicas embrionarias altera el diálogo inicial entre el embrión y el endometrio. <sup>(1) (4)</sup>

En los últimos años han ocurrido muchos avances en las técnicas de reproducción asistida tanto en la clínica como en el laboratorio, sin embargo, las tasas de embarazo continúan alrededor del 30% por ciclo. Se cree que mejorando las condiciones que favorecen la implantación se mejorara de manera significativa las tasas de embarazo en ciclos de reproducción asistida de alta complejidad. <sup>(1)</sup>

Estos resultados demuestran importantes efectos paracrinicos de la hCG sobre la decidualización, remodelación tisular, implantación, así como en vascularización y angiogenesis, sugiriendo que el embrión aumenta la duración de la ventana de implantación. <sup>(5) (6)</sup>

## Antecedentes bibliográficos

---

La implantación es un proceso muy complejo y coordinado en el cual el trofoblasto establece un contacto íntimo con el tejido especializado de su madre, el endometrio. La implantación normal es decisiva para el embarazo exitoso, es el primer paso del embrión para establecer un diálogo con el endometrio. <sup>(5)</sup> Se calcula que alrededor del 50 al 75% de las pérdidas embrionarias se deben a alguna falla en la implantación. <sup>(2)</sup>

La implantación exitosa después de la fertilización in vitro y la transferencia embrionaria depende de múltiples factores relacionados a la calidad embrionaria y a la receptividad endometrial. <sup>(7)</sup> A nivel materno, las hormonas esteroideas, estrógeno y progesterona, preparan el endometrio para que este obtenga un estado receptivo denominado “ventana de implantación.” Es importante que el embrión alcance la cavidad endometrial durante este periodo, al mismo tiempo que una red de moléculas interconectadas son los mediadores locales de la interacción de la interfase endometrio-embrión. Dentro de los muchos factores que regulan la implantación uno de los más importantes es la hormona gonadotropina coriónica humana (hCG). <sup>(5)</sup> La secreción de esta hormona es una de las señales más tempranas secretada por el embrión antes de su implantación. Esta hormona inicia y controla la invasión para el establecimiento de la placentación hemocorial además de regular la tolerancia inmunológica al embrión en el momento de la implantación. <sup>(8) (4)</sup>

## Hormona gonadotropina coriónica humana

La hCG es una hormona heterodimérica placentaria que pertenece a la familia de las glicoproteínas como la LH, FSH y TSH. Todas estas hormonas están compuestas por 2 subunidades con un enlace no covalente. La subunidad alfa es idéntica en todas ellas, mientras que la subunidad beta es diferente y única en cada hormona. La subunidad beta de la hCG está codificada por 6 diferentes genes localizados en el cromosoma 19. Esta subunidad es la más grande de todas y tiene un dominio glicosilado, esto le confiere a la hormona una mayor estabilidad y facilita su secreción.<sup>(5)</sup> Las subunidades beta de la hCG y la LH son homólogas en un 96% lo cual les permite compartir un mismo receptor. La hCG se produce principalmente por el sincitiotrofoblasto, aunque también puede ser producida por algunos tumores malignos. La hCG está involucrada en varios procesos promotores de embarazo como: reconocimiento materno al embarazo, sobrevivencia del cuerpo lúteo, estimulación de la producción de progesterona, favorecimiento de la implantación embrionaria, control de la diferenciación del trofoblasto, estimulación de la angiogénesis y finalmente regulación de la relación inmune materno-fetal.<sup>(4) (9)</sup>

La hCG es una de las moléculas producidas más tempranamente por el embrión. Se sabe que su RNA mensajero es transcrito desde la etapa de 8 células y el blastocisto produce la proteínas desde antes de su implantación.<sup>(5) (8)</sup> Su producción por el sincitiotrofoblasto aumenta gradualmente después de la implantación. Se pueden detectar niveles significativos de hCG en sangre desde 10 días después de la ovulación.<sup>(4)</sup> El pico más alto de hCG se alcanza entre las 10 y 11 sdg, luego su producción disminuye hacia la semana 12 y se mantiene en

niveles bajos por el resto del embarazo. La hCG previene la luteolisis del cuerpo lúteo y estimula la producción de progesterona. Estos eventos representan los roles más importantes y mayormente estudiados de esta molécula en el embarazo temprano. Sin embargo, recientemente se han descrito importantes acciones paracrinas de la hCG en la modulación del ambiente intrauterino y la preparación para la implantación. <sup>(4) (9)</sup>

Durante la implantación embrionaria, las células del epitelio endometrial adquieren una alta expresión de tropina, un mediador de adhesión celular, mediante uniones homofilicas en la superficie apical del trofoectodermo y del epitelio. Esta capacidad de adherencia de las células apicales con las células trofoblasticas, que expresan tropina, se aumenta con la presencia de hCG. <sup>(10)</sup>

En las células del musculo liso miometrial, la hCG induce la proliferación celular y reduce su contractilidad mediante la regulación de las uniones gap entre las células del musculo liso y el calcio intracelular, además de un aumento en la expresión de los receptores de progesterona. Todos estos factores favorecen la implantación embrionaria. <sup>(11) (12)</sup>

El efecto directo de la hCG sobre el endometrio humano fue estudiado por primera vez por Licht et al en 1998. Ellos crearon un instrumento intrauterino para medir los mediadores paracrinicos dentro de la cavidad uterina in vivo. Se administró hCG en la fase secretora y se evaluó la respuesta endometrial. <sup>(6)</sup> Su experiencia mostró que 500 UI de hCG intrauterina provocaba una inhibición intrauterina de la proteína 1 fijadora del factor de crecimiento tipo insulina (IGFBP-1) (un marcador de decidualización) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Además se demostró una estimulación del factor inhibidor

de leucemia (LIF)(una citoquina necesaria para la implantación embrionaria), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (un factor de crecimiento pro-angiogenico), y matriz de las metaloproteinasas 9 (MMP-9)(un regulador de remodelación tisular). <sup>(13)</sup> Estos resultados demuestran importantes efectos paracrinicos de la hCG sobre la decidualización, remodelación tisular, implantación, así como en vascularización y angiogenesis, sugiriendo que el embrión aumenta la duración de la ventana de implantación. <sup>(5) (6)</sup>

En el 2011 se publicó un estudio clínico aleatorizado en el cual se aplicaron 100, 200, o 500 UI de hCG previo a la transferencia de blastocistos en 280 ciclos de FIV e ICSI. Se encontró un aumento estadísticamente significativo en la tasa de implantación y de embarazo al aplicar 500 IU de hCG. <sup>(8)</sup>

## Hipótesis

---

La aplicación intrauterina de 500 UI de hCG urinaria, minutos antes de la transferencia embrionaria, incrementa las tasas de implantación y de embarazo clínico en ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones.

# Objetivos

---

## Objetivo general:

Comparar 2 grupos sometidos a FIV-ICSI con transferencia de embriones y evaluar si la aplicación intrauterina de 500 UI de hCG urinaria, previo a la transferencia embrionaria, favorece la implantación y la tasa de embarazo clínico en ciclos de alta complejidad.

Comment [WU1]:

## Objetivos secundarios:

- a) Comparar si hay diferencia en la tasa de embarazo bioquímico, embarazo gemelar, tasa de aborto y embarazo ectópico entre los 2 grupos.
- b) Subdividir los grupos de acuerdo al día de transferencia embrionaria (día 3 o día 5) y evaluar si hay diferencia en la tasa de implantación, embarazo clínico, embarazo bioquímico, embarazo gemelar, tasa de aborto y embarazo ectópico.

Comment [WU2]: comparar

# Material y Métodos

---

## Diseño del Estudio

### Tipo de investigación

Cuasi Experimental

### Características del estudio

- *Con relación al método de observación*
  - Transversal
- *Con relación al tipo de análisis*
  - Comparativo
- *En relación con el tiempo*
  - Prospectivo

***Se realizó un estudio experimental, transversal, comparativo, prospectivo.***

# Población y Muestra

---

## Lugar donde se realizó el estudio

Centro de fertilidad IECH

Av. Hidalgo 1842 Pte. 3er piso Col. Obispado, c. p. 64060 Monterrey, N.L.

## Muestra y Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia.

Se incluyeron en el grupo de estudio a las pacientes que autorizaron, previa autorización de su médico tratante, la aplicación de la hCG intrauterina previo a la transferencia embrionaria.

Comment [WU3]:

Se seleccionó un grupo control de pacientes, 2, que participaron durante el mismo periodo de tiempo, con edades y diagnósticos similares al del grupo control, pero sin la aplicación de la hCG. Se utilizó una una relación 1:2.

Comment [WU4]:

# Criterios de inclusión y exclusión de los participantes

---

## Grupo de estudio

### a) Inclusión:

- Pacientes que participaron en ciclos de fertilización in vitro o inyección intracitoplásmica de espermatozoides (FIV o ICSI) en el Centro de Fertilidad IECH durante los meses de Abril a Diciembre del 2014.
- Autorización de la paciente y firma del consentimiento informado.
- Autorización del médico tratante.
- Consentimiento de la paciente para su inclusión al grupo de estudio.
- Espermatozoides frescos obtenidos por eyaculado.
- Edad femenina menor de 40 años
- No tener más de 2 ciclos de fertilización in vitro previos negativos.
- Transferencia de al menos 1 embrión grado 2 o de mejor calidad.

### b) Exclusión:

- FSH basal mayor de 15
- Grosor endometrial <8 mm el día 10 del ciclo.
- Antecedente de patología uterina: miomectomía, malformaciones mullerianas, síndrome de Asherman.
- Patología uterina presente: miomatosis uterina, poliposis endometrial, síndrome de Asherman.
- Esperma obtenido por biopsia testicular o por aspiración de epidídimo.

- Esperma congelado
- Enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico.
- Pérdida gestacional recurrente

### **Grupo control**

- Pacientes que participaron en ciclos de fertilización in vitro o inyección intracitoplásmica de espermatozoides (FIV o ICSI) en el Centro de Fertilidad IECH durante los meses de Abril a Diciembre del 2014.
- No aceptaron la administración de hCG intrauterina previo a la transferencia embrionaria.
- Se utilizaron los mismos criterios de inclusión y exclusión que en el grupo de estudio.

TIPO DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA DE MEDICION
<b>Variables dependientes:</b>		
a) Tasa de embarazo clínico	Número de pacientes con prueba de embarazo positiva con saco gestacional, polo embrionario y actividad cardiaca por 100 ciclos transferidos.	Cuantitativa
b) Tasa de implantación	Número de sacos gestacionales observados, dividido por el número de embriones transferidos.	Cuantitativa
c) Tasa de aborto	Pérdidas de embarazo antes de las 20 semanas de gestación por cada 100 embarazos clínicos.	Cuantitativa
d) Tasa de embarazo doble	Embarazos con 2 sacos gestacionales y 2 frecuencias cardiacas por cada 100 embarazos clínicos.	Cuantitativa
e) Tasa de embarazo ectópico	Embarazos fuera de la cavidad uterina por cada 100 embarazos clínicos.	Cuantitativa
f) Tasa de embarazo bioquímico	Aumento en la gonadotropina coriónica y posterior disminución sin la detección de saco gestacional.	Cuantitativa
<b>Variables independientes:</b>		
Aplicación intrauterina de hCG previo a la transferencia embrionaria	Aplicación de 500UI de hCG urinaria (Choragon®) 7 minutos antes de la transferencia embrionaria.	Cualitativa
<b>Variables demográficas:</b>		
a) Edad de la paciente	Tiempo en años desde el nacimiento de la mujer.	Cuantitativa
b) Años de infertilidad	Tiempo transcurrido desde el inicio de la <small>ReproH50 M</small>	Cuantitativa

Comment [WU5]:

	búsqueda de embarazo.	
c) Procedimientos previos	Número de procedimientos de reproducción asistida de alta complejidad realizados antes de este ciclo.	Cuantitativa
d) Número de óvulos aspirados	Número de ovocitos en metafase II recuperados durante la aspiración folicular.	Cuantitativa
e) Tasa de fertilización	Número de sacos gestacionales/número de embriones transferidos	Cuantitativa
f) Dosis de FSH	Cantidad total de FSH recombinante utilizada en todos los días de estimulación.	Cuantitativa
g) Días de estimulación	Número de días en los que se aplico los medicamentos para la estimulación ovárica.	Cuantitativa
h) Número de embriones transferidos	Cantidad de embriones transferidos.	Cuantitativa
i) Edad embrionaria	Día de desarrollo en el cual se encuentra el embrión.	Cualitativa
j) Estradiol en día 10	Estradiol sérico en el día 10 de la estimulación	Cuantitativa
k) Número de embriones fertilizados	Cantidad de ovocitos con 2 pronúcleos en el día 1 después de la aspiración folicular.	Cuantitativa

## Instrumentos y procedimientos

---

Los procedimientos de FIV o ICSI fueron realizados de acuerdo a los protocolos del centro de fertilidad IECH. La transferencia embrionaria se realizó en los días 2, 3 o 5 después de la aspiración folicular.

En el grupo de estudio, con la paciente en posición ginecológica, se colocó un espejito de Graves para visualizar el cérvix, se realizó aseo del moco cervical con hisopo de algodón y medio de cultivo ASP Vitrolife a 37°C. Se realizó prueba de transferencia utilizando un catéter suave (Soft-Pass, Cook Medical), si no fue posible realizarla con el catéter suave, se utilizó uno más rígido (FET-SET Echotip). Al pasar el orificio cervical interno, se instilaron 40 microlitros de medio de cultivo con 500 UI de hCG guiado por ultrasonido transabdominal. Después de 7 minutos, se cargaron los embriones en otro catéter y se realizó la transferencia guiada por ultrasonido transabdominal.

En el grupo control se realizó la prueba de transferencia sin la administración de hCG. La transferencia embrionaria se realizó de la misma manera que en el grupo de estudio.

Se administró soporte de fase lútea con progesterona vía vaginal, además de ácido acetilsalicílico (Aspirina Jr 100mg) y dexametasona (Alin 0.5mg).

Se solicitó cuantificación de beta hCG en sangre 14 días después de la transferencia embrionaria. Si la prueba se encontró positiva, se realizó

ultrasonido transvaginal 2 semanas después para visualizar el número y localización de los sacos gestacionales y actividad cardíaca.

Comment [WU6]:

### **Recursos materiales**

- hCG urinaria (Pregnyl o Choragon, ampolletas de 5,000UI)
- Hojas de recolección
- Base de datos en formato electrónico

### **Financiamiento**

- El Centro de fertilidad corrió con los gastos del medicamento.

## Técnicas de análisis estadístico

---

Según la escala de medición de cada variable se realizó análisis descriptivo, con la determinación de frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión. Las proporciones encontradas se expresaron en frecuencias porcentuales. Se utilizó la prueba t de student para evaluar las medias entre los grupos, en caso de no haber distribución normal la prueba no paramétrica de Mann-Whitney fue utilizada. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnow para corroborar la distribución normal. Para el análisis de conteo y frecuencia se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se consideró estadísticamente significativo cuando el valor de  $p < 0.05$ . Se utilizó el programa estadístico SPSS y MedCalc versión 12 para Windows. <sup>(14)</sup> <sup>(15)</sup> <sup>(16)</sup> (16) (14) (15)

## Resultados

Durante los meses de Abril a Diciembre del 2014, participaron 372 pacientes en ciclos de reproducción asistida. Se incluyeron en el estudio 38 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se seleccionó un grupo control de 84 pacientes. En la Tabla 1 se resumen las características demográficas de los 2 grupos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad de la paciente ( $34.39 \pm 4.06$  vs  $34.68 \pm 3.91$  años;  $P > 0.05$ ), tiempo de infertilidad ( $4.19 \pm 1.98$  vs  $4.41 \pm 2.74$  años;  $P = 0.65$ ), dosis de medicamentos empleados para la estimulación, días de estimulación, grosor endometrial.

TABLA 1	Grupo hCG	Grupo Control	P
Número de ciclos	38	84	
Edad femenina	<b><math>34.39 \pm 4.06</math> años</b>	<b><math>34.68 \pm 3.91</math> años</b>	<b>NS</b>
Tiempo de infertilidad	<b><math>4.19 \pm 1.98</math> años</b>	<b><math>4.41 \pm 2.74</math> años</b>	<b>NS</b>
Grosor endometrial D10	<b><math>9.40 \pm 1.36</math> mm</b>	<b><math>9.47 \pm 1.35</math> mm</b>	<b>NS</b>
Estradiol D10	<b><math>1404 \pm 1358</math></b>	<b><math>1458 \pm 1388</math></b>	<b>NS</b>
No. de ovocitos MII	<b><math>7.63 \pm 5.36</math></b>	<b><math>7.86 \pm 4.66</math></b>	<b>NS</b>
Tasa de fertilización (%)	<b><math>55.25 \pm 22.1</math></b>	<b><math>60.96 \pm 25.63</math></b>	<b>NS</b>
No. embriones transferidos	<b><math>2.10 \pm .65</math></b>	<b><math>2.12 \pm .68</math></b>	<b>NS</b>
TE Día 3	<b>65.8%</b>	<b>63.8%</b>	<b>NS</b>
TE Día 5	<b>34.2%</b>	<b>36.2%</b>	<b>NS</b>

Tampoco fueron diferentes la cantidad de ovocitos obtenidos en la aspiración folicular ( $7.63 \pm 5.36$  vs  $7.86 \pm 4.66$   $P=0.20$ ), tasa de fertilización ( $55.25 \pm 22.1$  vs  $60.96 \pm 25.63$ ;  $P=0.29$ ) número de embriones transferidos ( $2.10 \pm .65$  vs  $2.12 \pm .68$  ;  $P=0.86$ ) ni día de transferencia embrionaria ( $p=0.15$ ).

La tabla 2 resume los resultados. La tasa de embarazo clínico no mostró diferencia estadísticamente significativa entre los 2 grupos (26.31% vs 26.51%;  $P=0.29$ , IC 95% 0.58 - 0.63). La tasa de implantación tampoco mostro ninguna diferencia (17.53 vs 17.67%;  $P=0.78$ , IC 95% 0.89-0.96).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de embarazo bioquímico (35.7% vs 9.37%,  $P=0.0442$ ). Las tasas de embarazo gemelar (40% vs 22.73%,  $P=0.4072$ ) y aborto (10% vs 9.09%,  $P=0.239$ ) también fueron similares entre los 2 grupos.

<b>Tabla 2</b>	Grupo hCG	Grupo Control	P
No. ciclos	<b>38</b>	<b>83</b>	
Tasa de fertilización (%)	<b>55.25 ± 22.1</b>	<b>60.96 ± 25.63</b>	<b>NS</b>
PIE (+)	<b>36.84%</b> (14/38)	<b>38.55%</b> (32/83)	<b>NS</b>
Tasa de implantación (%)	<b>17.53 ± 30.98</b>	<b>17.67 ± 31.18</b>	<b>NS</b>
Tasa de embarazo clínico	<b>26.31%</b> (10/38)	<b>26.51 %</b> (22/83)	<b>NS</b>
Tasa de embarazo bioquímico	<b>35.7%</b> (5/ 14)	<b>9.37%</b> (3/32)	<b>0.044</b>
Tasa de embarazo gemelar	<b>40%</b> 4/10	<b>22.73%</b> 5/22	<b>NS</b>
Tasa de aborto	<b>10%</b> (1/10)	<b>9.09%</b> (2/22)	<b>NS</b>
No. de embarazos ectópicos	<b>0</b>	<b>1</b>	

Al analizar los resultados únicamente de las transferencias realizadas en etapa de blastocisto encontramos una diferencia en cuanto a las tasas de implantación y embarazo clínico, sin embargo estos resultados no fueron estadísticamente significativos. (Tabla 3) No se encontraron diferencias en las tasas de embarazo bioquímico, ni aborto. Se encontró una tasa de embarazo gemelar mayor en el grupo experimental que en el grupo control (66% vs 8.3%; P= 0.021).

<b>Tabla 3</b>	<b>Grupo hCG</b>	<b>Grupo control</b>	<b>P</b>
<b>Transferencias Día 5</b>	12	30	
<b>Tasa de implantación</b>	33%	27%	NS
<b>Tasa de embarazo clínico</b>	50% (6/12)	40% (12/30)	NS
<b>Tasa de aborto</b>	16.6% (1/6)	16.6% (2/12)	NS
<b>Tasa de embarazo gemelar</b>	66% (4/6)	8.3% (1/12)	0.021

## Discusión

---

En este estudio, no pudimos demostrar que la aplicación intrauterina de hCG previo a la transferencia embrionaria mejore las tasas de implantación ni de embarazo clínico. La hipótesis de que las mujeres infértiles pudieran beneficiarse con este procedimiento se basó en los resultados de estudios previos, en los cuales se demostró que la hCG es producida por el blastocisto antes de su implantación y aumenta su producción después de la implantación.<sup>(5) (6)</sup> Es la primera señal conocida a través de la cual el embrión influye en la tolerancia inmunológica y la angiogénesis en la interfase materno-fetal.<sup>(11)</sup>

En el 2011 se publicó un estudio muy interesante por Mansour et al, en el cual se demostró que la aplicación intrauterina de 100 o 200 UI de hCG previo a la transferencia de blastocistos, no provocaba ninguna modificación en las tasas de implantación y embarazo, pero al aplicar 500 IU de hCG encontraron que esta sí mejoraba de manera estadísticamente significativa las tasas de implantación y embarazo (75% vs. 60%;  $P=.03$ ; OR = 1.975; 95% CI, 1.05–3.71).<sup>(8)</sup>

En este estudio decidimos incluir las transferencias en día 3 para analizar si podría brindárseles este beneficio igual que a los blastocistos. No encontramos mejoría en las tasas de implantación ni embarazo clínico cuando la transferencia se realizó en día 3.

En las pacientes con transferencias en día 5, se encontró una mejoría tanto en la tasa de implantación como de embarazo clínico en el grupo en el cual se aplicó hCG. A pesar de que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, nos hace pensar que si se aumentara el tamaño de la muestra podrían obtenerse resultados diferentes. Esto se ve apoyado también por el

hecho de haber obtenido una tasa de embarazo gemelar estadísticamente mayor en el grupo de transferencias de blastocistos a los cuales se les aplicó la hCG intrauterina. Se ha demostrado que la hCG juega un papel importante en la proliferación de las células de musculo liso, además de disminuir la contractilidad uterina, <sup>(5)</sup> y aumentar los receptores de progesterona. <sup>(17)</sup> Los niveles de hCG tienen una correlación positiva con el nivel de tolerancia al trofoblasto. Todos estos factores en conjunto pudieran contribuir a la implantación en embarazos gemelares, dado el valor ya comprobado de la hCG como factor clave en la regulación de la angiogenesis y la tolerancia al embarazo. <sup>(8) (18)</sup>

A pesar de que no logramos encontrar diferencias estadísticamente significativas en las tasas de implantación y embarazo clínico, si se logra apreciar una tendencia al beneficio al aplicar la hCG intrauterina previo a la transferencia de blastocistos. Es necesario un aumento en el tamaño de la muestra para poder emitir recomendaciones mejor fundamentadas.

## Cronograma de actividades

	Feb	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
<b>REALIZACIÓN DEL PROTOCOLO</b>	X	X											
<b>RECOLECCIÓN DE DATOS</b>			X	X	X	X	X	X	X	X	X		
<b>CAPTURA DE DATOS</b>							X	X	X	X	X		
<b>ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>												X	
<b>PRESENTACIÓN DE AVANCE</b>										X			
<b>CONCLUSIÓN DE RESULTADOS</b>												X	
<b>PRESENTACIÓN FINAL</b>													X
<b>PUBLICACIÓN</b>													X

## Bibliografía

---

1. **Simón C, Horcajadas J, García-Velasco J, Pellicer A.** *El endometrio humano. Desde la investigación a la clínica.* s.l. : Editorial Médica Panamericana, 2009.
2. *Implantation and the survival of early pregnancy.* **Norwitz, ER, Schust, DJ y Fisher, SJ.** 2001, New England Journal of Medicine, Vol. 345, págs. 1400-1408.
3. *Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation.* **Revel, Hanna Achache y Ariel.** 6, Jerusalem, Israel : s.n., Septiembre de 2006, Human Reproduction Update, Vol. 12, págs. 731-746.
4. **F Domínguez, Carlos Simón, Juan A García-Velasco.** Molecular Mechanisms of Implantation. [aut. libro] Bostros Rizk, García-Velasco Hassan Sallam. *Infertility and Assisted Reproduction.* Cambridge, New York : Cambridge University Press, 2008, págs. 46-51.
5. *Human chorionic gonadotropin: A hormone with immunological and angiogenic properties.* **Tsampalasa, Marie, y otros.** Liege, Belgium : Elsevier, Agosto de 2010, Journal of Reproductive Immunology, Vol. 85, págs. 93-98.
6. *Novel insights into human endometrial paracrinology and embryo-maternal communication by intrauterine microdialysis.* **Licht P, Losch A, Dittrich R et al.** 5, Erlangen, Germany : s.n., 1998, Human Reproduction Update, Vol. 4, págs. 532-538.
7. *Uterine Receptivity for Nidation.* **Psychoyos, Alexandre.** Bicetre, France : s.n., 1986, Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. 476, págs. 36-42.
8. *Intrauterine injection of human chorionic gonadotropin before embryo transfer significantly improves the implantation and pregnancy rates in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study.* **Mansour, Ragaa, Tawab, Nevine y Kamal, Omnia.** 6, The Egyptian IVF-ET Center, Cairo, Egypt : Elsevier Inc, 2011, Fertility and Sterility, Vol. 96, pág. 1370.
9. *Human chorionic gonadotropin inhibits insulin-like growth factor-binding protein-1 in decidualized human endometrial cells.* **Fluhr, H, Krenzer, S y Deperschmidt, M et al.** 1, 2006, Fertility & Sterility, Vol. 86, págs. 236-238.
10. **Dominique de Ziegler, Timothee Fraise, Charles Chapron.** Endometrial Receptivity. [aut. libro] Bostros Rizk, García-Velasco Hassan Sallam. *Infertility and Assisted Reproduction.* Cambridge, New York : Cambridge University Press, 2008.
11. *Human chorionic gonadotrophin regulates FGF2 and other cytokines produced by human endometrial epithelial cells, providing a mechanism for enhancing endometrial receptivity.* **Paiva P,**

- Hannan NL, Hincks KL et al.** 5, Clayton, Australia : s.n., February de 2011, Human Reproduction, Vol. 26, págs. 1153-1162.
12. *Hyperglycosylated hCG and pregnancy failures.* **Cole, Laurence A.** s.l. : Elsevier, 2012, Journal of Reproductive Immunology, Vol. 93, págs. 119-122.
13. *Novel insights into human endometrial paracrinology and embryo-maternal communication by intrauterine microdialysis.* **Licht P, Losch A, Dittrich R, Neuwinger J et al.** 5, 1998, Human Reproduction Update, Vol. 4, págs. 532-538.
14. **Hinojosa Pérez, José Osvel.** *El proyecto de investigación aplicado a la clínica médica.* Primera edición virtual. s.l. : Editorial virtual e-libro.net, 2002.
15. **Walker, Glenn y Shostak, Jack.** *Common Statistical Methods for CLinical Research.* Tercera edición. Cary, North Carolina, USA : SAS Publishing, 2010.
16. **FM, Dekking, y otros.** *A Modern Introduction to Probability and Statistics.* s.l. : Springer-Verlag London Limited, 2005.
17. *Hyperglycosylated hCG, a review.* **LA, Cole.** 2010, Placenta, Vol. 8, págs. 653-664.
18. *Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle.* **Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C, Castelbaum A, Albelda SM, Buck CA.** 1992, J Clin Invest, Vol. 90, págs. 188-195.
19. *Differential effects of human chorionic gonadotropin and decidualization on insulin-like growth factors-I and II in human endometrial stromal cells.* **Fluhr, H, Carli, S y Deperschmidt, M.** 2008, Fertility & Sterility, Vol. 90, págs. 1384-1389.

