



HOSPITAL ESPAÑOL

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina



**HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**  
**DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**RESULTADOS DE LOS PROGRAMAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD  
DE 2007 A 2014 EN EL SERVICIO DE MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN DEL HOSPITAL  
ESPAÑOL DE MÉXICO**

**Para Obtener El Grado De Subespecialista en la Rama de Biología de la Reproducción  
Humana**

**Presenta:**

DRA. SILVIA ESCALERA DE LA HOZ

RESIDENTE

Investigador responsable:

DR. SERGIO TÉLLEZ VELASCO

México, DF Julio de 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.

## INVESTIGADORES.

**Silvia Escalera De La Hoz.** Médico Residente de 6to año de Biología de la Reproducción de la Clínica de Reproducción Asistida HISPAREP. Av. Ejército Nacional Mexicano 613-101, Hospital Español Torre de Consultorios Antonino Fernández, Col. Granada, 11520. Tel 5250 64 62. [dra.escalera21@gmail.com](mailto:dra.escalera21@gmail.com)

**Sergio Téllez Velasco.** Coordinador clínico de la Clínica de Reproducción Asistida HISPAREP. Av. Ejército Nacional Mexicano 613-101, Hospital Español Torre de Consultorios Antonino Fernández, Col. Granada, 11520. Tel 5250 64 62. [sergiotellezv@yahoo.com.mx](mailto:sergiotellezv@yahoo.com.mx)

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

---

**Dr. Sergio Téllez Velasco**

Asesor de la tesis  
Hospital Español de México

---

**Dr. Carlos Salazar López-Ortiz**

Director de la Clínica de Reproducción Asistida HISPAREP  
Hospital Español de México

---

**Dr. Manuel Álvarez Navarro**

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación en Salud  
Hospital Español de México

## **DEDICATORIA**

A mi madre Silvia que siempre me ha apoyado de principio a fin en todo los sueños y metas que me he propuesto.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por darme la oportunidad de seguir en este camino de la Medicina y guiarme en el camino.

A mi madre y a mi hermana Mónica que nunca me han dejado sola y mi ejemplo a seguir.

A todos los médicos, amigos y compañeros que han sido parte de este camino.

A mi maestro, el Dr. Sergio Téllez Velasco, por enseñarme las bases de la Ginecología y Obstetricia y ahora la pasión por la Endocrinología así como la humildad, sencillez y su profesionalismo ético.

A cada una de las pacientes que siempre serán un libro abierto que nos aportan conocimiento pero también experiencias inolvidables.

A ti Sergio por ser mi compañero, amigo, pareja, mi incondicional y a la nena que viene ya que son los que me impulsan a seguir desarrollándome como médico, humano, mujer y ser el motor de mi vida.

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| 1.- Resumen                                 | 6  |
| 2.- Marco Teórico                           | 7  |
| 3.- Justificación                           | 32 |
| 4.- Planteamiento del problema              | 33 |
| 5.- Objetivos                               | 34 |
| 6.- Hipótesis                               | 35 |
| 7.- Material y Método                       | 36 |
| 7.1 Tipo de estudio                         | 36 |
| 7.2 Universo de estudio y Grupos de estudio | 36 |
| 7.3 Muestreo                                | 36 |
| 7.4 Criterios de selección                  | 37 |
| 7.5 Análisis estadístico                    | 37 |
| 7.6 Determinación de variables              | 38 |
| 8.- Recursos                                | 40 |
| 9.- Aspectos éticos                         | 41 |
| 10.- Descripción del estudio y plan general | 42 |
| 11.- Cronograma de actividades              | 52 |
| 12.- Consentimiento informado               | 54 |
| 13.- Referencia bibliográfica               | 55 |
| 14.- Anexos                                 | 59 |
| 15.- Lista de abreviaturas                  | 60 |

## Resumen

### Resultados de los Programas de Reproducción Asistida de alta complejidad de 2007 a 2014 en el Servicio de Medicina de la Reproducción en el Hospital Español de México.

**ANTECEDENTES:** La infertilidad es una condición médica única porque se trata de un par, en lugar de un solo individuo. Se define como el fracaso de una pareja para concebir después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin el uso de métodos anticonceptivos en mujeres de menos de 35 años de edad; y después de seis meses de relaciones sexuales regulares sin el uso de la anticoncepción en las mujeres de 35 años y mayores. Todas las TRA implican la participación de los gametos masculinos y femeninos en el proceso generativo, habitualmente a través de la fecundación, son por lo tanto técnicas de reproducción sexual. Las técnicas y manipulación de gametos en el laboratorio han mejorado significativamente, lo cual ha permitido obtener mejores tasas de fertilización y embarazo.

**Objetivo:** Conocer los Resultados de los Programas de Reproducción Asistida de alta complejidad de 2007 a 2014 en el Servicio de Medicina de la Reproducción en el Hospital Español de México.

**Material y Métodos:** El estudio se realizó en la Clínica HISPAREP del Hospital Español de México. Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, retrolectivo y analítico durante el periodo de 1 de noviembre del 2007 a diciembre 2014 en pacientes sometidas a un programa de reproducción asistido de alta complejidad. Se registró una hoja de recolección de datos, nombre, número de paciente, edad, peso, talla, IMC, infertilidad primario y/o secundaria, técnica de reproducción asistida utilizada, datos del recién nacido vivo. Los resultados fueron analizados mediante estadística descriptiva.

**Resultados:** Se estudiaron a 5939 pacientes. De éstas 237 fueron menores de 21 años que representa el 3.99%. El rango de edad de las mujeres comprendió menores de 14 a 21 años. Con una media de 19 años. En 62 pacientes menores de 21 años se reportó la presencia de Virus Papiloma Humano en la citología o biopsias. El 21% de las pacientes fuma al menos un cigarrillo al día. En relación al reporte de pacientes con NIC se presentó de la siguiente manera NIC 1 en 14 pacientes que representa el 6%, NIC 2 en 39 pacientes que representa el 16% mientras que NIC 3 en 9 pacientes que representa un 4%. Que corresponde a una frecuencia del 20% de Lesiones Intraepiteliales Cervicales de Alto Grado. Por último 1 de cada 3 mujeres que acuden a este centro a ser analizadas abandonan el tratamiento. Mientras que únicamente el 25% de ellas es dada de alta por mejoría.

**Conclusiones:** En la población estudiada de nuestro centro hospitalario la Infertilidad primaria se presenta con mayor frecuencia que la secundaria. Se observó que en la mujer el factor edad tiene mayor prevalencia ocupando el primer lugar como factor causal. A mayor edad menor tasa de embarazo así como menor calidad ovocitaria. Las técnicas más utilizadas fueron FIV, ICSI y FIV/ICSI.

### Palabras clave

Infertilidad, Infertilidad primaria y secundaria, Técnicas de Reproducción Asistida.

## 2.-MARCO TEÓRICO

La infertilidad es una condición médica única porque se trata de un par, en lugar de un solo individuo. Se define como el fracaso de una pareja para concebir después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin el uso de métodos anticonceptivos en mujeres de menos de 35 años de edad; y después de seis meses de relaciones sexuales regulares sin el uso de la anticoncepción en las mujeres de 35 años y mayores. Algunos médicos usan el término para describir la subfertilidad este fracaso para concebir a menos que la pareja ha demostrado ser estéril.

Fecundabilidad, la probabilidad de lograr un embarazo en un ciclo menstrual, es un descriptor más preciso porque reconoce diversos grados de infertilidad.

Todas las TRA implican la participación de los gametos masculinos y femeninos en el proceso generativo, habitualmente a través de la fecundación, son por lo tanto técnicas de reproducción sexual, en contraposición a posibles desarrollos futuros en los que se obvie el proceso de la fertilización, pocas áreas en el campo de la medicina han sufrido una evolución tan vertiginosa como la que se ha observado en la reproducción asistida. Aunado a estos avances, las técnicas y manipulación de gametos en el laboratorio han mejorado significativamente, lo cual ha permitido obtener mejores tasas de fertilización y embarazo. Hace una década el porcentaje rara vez excedía el 15%, actualmente algunos centros de reproducción han informado tasas de embarazo por arriba de 50%.

Numerosos son los estudios clínicos y experimentales que se han realizado para determinar los porcentajes de éxito y fracaso en las diferentes técnicas de la reproducción así como de los factores de riesgo que se han encontrado ser de gran importancia para lograr un embarazo con éxito.

Entendemos por técnicas de reproducción asistida (TRA), al conjunto de métodos biomédicos, que conducen a facilitar, o substituir, a los procesos biológicos naturales que se desarrollan durante la procreación humana, como la deposición del semen en la vagina, la progresión de los espermatozoides a través de las vías genitales femeninas, la capacitación del espermatozoide una vez eyaculado, la fertilización del óvulo por el espermatozoide, etc. No es pues adecuado referirse a estas técnicas como métodos de

reproducción artificial, ya que no suplantán mediante elementos artificiales o no biológicos al organismo masculino o femenino en la función procreativa, sino que pretenden ayudar o substituir en parte una función generativa deteriorada o inexistente (subfertilidad o infertilidad). (1)

Todas las TRA implican la participación de los gametos masculinos y femeninos en el proceso generativo, habitualmente a través de la fecundación, son por lo tanto técnicas de reproducción sexual, en contraposición a posibles desarrollos futuros en los que se obvie el proceso de la fertilización (clonación, artificial, etc.) y que integrarían elementos de reproducción asexual. (1)

Pocas áreas en el campo de la medicina han sufrido una evolución tan vertiginosa como la que se ha observado en la reproducción asistida. A partir del nacimiento de Louis Brown, el primer humano concebido a través de fertilización in vitro, se han desarrollado nuevas drogas que han favorecido la creación de protocolos de estimulación ovárica más eficientes al facilitar un mayor desarrollo en el número de folículos. Por otro lado, con la ultrasonografía vaginal se ha logrado realizar un seguimiento más estrecho del ciclo, además de permitir la captura ovular a través de esta vía en el momento en que las características foliculares indican madurez en el desarrollo y donde se ha evidenciado la presencia de endometrio bien desarrollado que será receptivo para la implantación del cigoto. (2)

Aunado a estos avances, las técnicas y manipulación de gametos en el laboratorio han mejorado significativamente, lo cual ha permitido obtener mejores tasas de fertilización y embarazo. Hace una década el porcentaje rara vez excedía el 15%, actualmente algunos centros de reproducción han informado tasas de embarazo por arriba de 50%. (2)

A pesar de estos avances, el éxito de las técnicas de reproducción asistida no se manifiestan en todos los grupos; por ejemplo, las mujeres mayores de 39 años continúan presentando tasas bajas de éxito. Por lo anterior existe un interés permanente en

desarrollar parámetros evaluatorios que permitan predecir la respuesta ovárica y las posibilidades de éxito en una pareja que se somete a cualquier técnica de reproducción asistida. Dentro de estos factores pronósticos se encuentran la ya comentada edad materna, los niveles basales de FSH, las concentraciones de inhibina sérica y estradiol sérico preovulatorio, desarrollo endometrial, número de folículos desarrollados y embriones transferidos, entre otros.

Es probable que la tasa de fertilización en los programas de reproducción asistida también pueda ser utilizada como factor pronóstico, ya que se ha correlacionado directamente con la posibilidad de lograr un embarazo.

En cuanto a la edad materna ésta ha demostrado ser la variable única más importante que afecta los resultados en reproducción asistida. El efecto de la edad avanzada en los programas de fertilización in vitro (FIV) se manifiesta únicamente en el patrón de respuesta ovárica a la estimulación hormonal, sino que también influye negativamente en la eficiencia de implantación, evidenciado por un incremento en las tasas de abortos espontáneos.

En algunos centros se ha demostrado que la tasa de embarazo es del 12% o menor y la tasa de aborto es de hasta 60%, en mujeres mayores de 39 años comparada con mujeres de menor edad. Los niveles de FSH no únicamente predicen la tasa de embarazo, sino que además son un factor pronóstico muy importante en cuanto a cancelación de ciclos por mala respuesta a la estimulación ovárica. Se ha observado una tasa de cancelación de 5% en aquellas mujeres con FSH <10.8 mUI/mL, y que se incrementa hasta 30% en aquellas mujeres con FSH >10.8 mUI/mL. De la misma forma los niveles elevados de FSH se relacionaron con mayor dosis de gonadotropina para la estimulación y un menor número de ovocitos recuperados.

El nivel de estradiol sérico por folículo maduro debe situarse entre 250-300 pg/mL; sin embargo, ha sido tema de controversia los niveles de estradiol séricos que pueden ser

deletéreos para la implantación del embrión. Debido a las observaciones de los posibles efectos nocivos de los niveles elevados de estradiol sobre el endometrio ha sido necesario identificar a las pacientes que presentan una respuesta excesiva a la estimulación ovárica. Éstas se caracterizan por presentar estradiol preovulatorio mayor a 3,000 pg/mL y más de 15 ovocitos recuperados durante el aspirado folicular. A pesar de que algunos autores no han encontrado efecto alguno de los niveles de estradiol sobre la calidad ovocitaria y embrionaria, ni de tasas de implantación o embarazo, otros autores han observado alteraciones en la receptividad endometrial.

Sin duda, la calidad embrionaria y el número de embriones son dos variables íntimamente relacionadas con posibilidades de lograr el embarazo. Especialmente cuando se utilizan puntajes acumulados donde se evalúan aspectos morfológicos del embrión como presencia o ausencia de fragmentación, irregularidades en blastómeras y cantidad de células.

El número de embriones transferidos es una variable independiente que influye sobre las tasas de embarazo. Cuando se transfiere un embrión se pueden esperar tasas de embarazo alrededor de 15%, se incrementa a 17% al transferir dos embriones y hasta 40% con tres o más.

Es un hecho que la maduración ovocitaria es un evento fundamental para que se lleve a cabo una fertilización exitosa; los ovocitos maduros son capaces de ser inmediatamente fertilizados mientras que aquellos en profase 1, requieren maduración in vitro antes de adquirir el potencial de fertilización. Por otro lado, aquellos inmaduros que aun poseen vesícula germinal intacta a pesar de que maduren in vitro serán incapaces de resultar en un embarazo normal. Otros estudios han demostrado que la madurez ovocitaria es la principal causa que favorece la falla en la fertilización. Además de la inmadurez nuclear existen otras características en los ovocitos que parecen reducir su capacidad de fertilización, dentro de estas se encuentran las condiciones de la zona pelúcida que difiere de la madura en su capacidad de preteólisis y unión espermática.

Sin considerar los primeros intentos del anatomista inglés Hunter en 1785 para conseguir la inseminación artificial en el hombre, hay que indicar que sólo a principios de este siglo se tienen datos de las primeras inseminaciones artificiales con éxito, más adelante en la década de los 50 del espermatozoide congelado, hace que los métodos de inseminación artificial intracorpórea puedan ser considerados como una tecnología eficaz de reproducción asistida en humanos. Hasta 1960, no se comienzan los primeros intentos de fecundación extracorpórea (fecundación In-Vitro con ovocitos madurados en cultivo). En 1969 comienzan los ensayos de cultivo de embriones humanos y a partir de 1970 se introduce el uso de la laparoscopia para la recogida de ovocitos, al año siguiente se realizan los primeros ensayos de transferencia embrionaria al útero materno y en 1975 se obtiene un primer embarazo, que resulta ser ectópico y es abortado a las 11 semanas. En 1978 tiene lugar el primer nacimiento de un ser humano procedente de fecundación In-Vitro y transferencia embrionaria (FIVTE), la famosa "niña probeta" (Stephoe et al, 1978). A partir de este momento asistimos a la expansión y diversificación de todo un grupo de tecnologías reproductivas.

### **TECNICAS INTRACORPÓREAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

Este conjunto de TRA abarca a todos aquellos métodos en los que, independientemente de las manipulaciones a las que puedan verse sometidos los gametos, el proceso de fecundación o fertilización del óvulo u ovocitos por el espermatozoide se efectúa en el interior del aparato reproductor femenino. Esto implica que en este grupo de técnicas el momento central de la procreación, el momento en el que se constituye una nueva persona humana, es decir la fecundación, queda fuera del alcance de posibles intervenciones tecnológicas. (1)

### **CLASIFICACIÓN DE LAS TÉCNICAS INTRACORPÓREAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

En primer lugar, y haciendo referencia al origen de los gametos, las TRA intracorpóreas pueden ser homólogas o heterólogas. Se entiende por técnica homóloga aquella en la que

tanto el espermatozoide como el óvulo proceden de la pareja que se somete a la técnica correspondiente. Se entiende por técnica heteróloga aquella en la que ya sea uno de los gametos (óvulo o espermatozoide) o ambos, proceden de donantes ajenos a la pareja, por ejemplo, en el caso de la inseminación artificial efectuada con espermatozoides procedentes de un banco de semen.

En segundo lugar, y haciendo referencia a la metodología seguida, podemos clasificar las TRA intracorpóreas según el esquema siguiente:

IA: Inseminación artificial.

IIUD: Inseminación intrauterina directa.

IIP: Inseminación intraperitoneal.

TIPEO: Transferencia intraperitoneal de espermatozoides y ovocitos.

GIFT: Transferencia intratubárica de gametos (Gamete IntraFallopian Transfert).

Todas ellas requieren la integridad del aparato genital femenino. Pueden ser homólogas o heterólogas. Habitualmente en las heterólogas se siguen algunos criterios para la selección de los donantes de semen: varones de más de 20 años, con fertilidad alta y sin historia de enfermedades hereditarias. La indicación más habitual es la infertilidad masculina ya sea debida a vasectomía, escasez o ausencia de producción de espermatozoides (oligo / azoospermia), presencia de anticuerpos anti-esperma, impotencia. (1)

La inseminación Artificial (IA) consiste en la introducción de los espermatozoides mediante un catéter en la vagina de la mujer. A continuación, la llegada de los espermatozoides hasta el óvulo y la fecundación se efectúan de modo idéntico a lo que sucede en el proceso fisiológico normal.

En el caso de la IA homóloga los espermatozoides, que se pueden obtener mediante diversos métodos (recogida del semen de la vagina tras un coito normal, utilización de un preservativo de material no espermicida, masturbación, aspiración mediante un catéter de espermatozoides de las vías espermáticas), precisan antes de la inseminación de un tratamiento en el laboratorio para mejorar su capacidad fecundante, ya que proceden habitualmente de un varón con alteraciones en la fertilidad.

Las demás TRA intracorpóreas, consisten en modificaciones de la IA, en las que se emplean métodos más agresivos para posibilitar la fecundación. En la IIUD, por ejemplo, los espermatozoides se depositan directamente en el útero, evitando su tránsito por la vagina. En la IIP, los gametos masculinos se introducen mediante una sonda guiada por ecografía en el interior de la cavidad peritoneal de la mujer haciéndolos llegar a la región de la trompa uterina más próxima al ovario (porción ampular), que es donde habitualmente tiene lugar la fecundación fisiológica.

Todos estos métodos requieren la normalidad anatómica y funcional del aparato reproductor femenino y por tanto estarán indicados en situaciones de infertilidad o sub fertilidad masculina. (1)

Dentro del grupo de TRA intracorpóreas, la GIFT (transferencia intratubárica de gametos), es quizás la que más interés puede suscitar desde un punto de vista bioético; se la ha presentado como una alternativa a la FIVTE y su metodología se puede resumir del modo siguiente:

1. Inducción de la ovulación por hiperestimulación ovárica y recogida de los ovocitos por vía transvaginal. En esencia consiste en la obtención de un número abundante de óvulos, en condiciones fisiológicas la mujer solo produce un óvulo cada 28 días, mediante un tratamiento hormonal adecuado.

2. Obtención de los espermatozoides y capacitación de los mismos en un medio apropiado, la metodología de recogida de los espermatozoides es similar a la IA.
3. Transferencia, mediante un catéter que se lleva hasta la porción ampular de la trompa por vía vaginal, del óvulo y los espermatozoides (separados por una burbuja, para evitar una posible fecundación dentro del propio catéter). En la zona ampular se liberan para que se produzca la fecundación de modo espontáneo en su lugar fisiológico.

Las indicaciones precisas del GIFT pueden darse en los siguientes casos: infertilidad por factores inmunológicos que impiden la capacitación natural del espermatozoide, existencia de un factor cervical femenino que altere a los espermatozoides, anovulación. Este método puede ser utilizado en situaciones de infertilidad femenina, ya que permite el uso de óvulos de donante (modalidad heteróloga). Los resultados son controvertidos y es difícil de comparar las estadísticas de los diversos grupos. (3)

### **TÉCNICAS EXTRACORPÓREAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

Se entiende por TRA extracorpóreas a todas aquellas modalidades de reproducción asistida en las que la fecundación se produce en el exterior del tracto reproductor femenino, es decir, todas aquellas en las que se efectúa la fertilización *In-vitro*, esto implica que en todas ellas se da la posibilidad de una manipulación del comienzo de la existencia de una nueva persona humana o de sus primeras etapas de desarrollo. (1)

#### Clasificación de las TRA extracorpóreas:

En primer lugar hay que indicar que de modo análogo a lo que sucede con las intracorpóreas, las extracorpóreas pueden ser homólogas o heterólogas, según se utilicen para la fecundación gametos de la pareja o procedentes de donantes. Además, y dado que en estos métodos el embrión obtenido *In-Vitro* debe de ser posteriormente transferido al

útero materno, existe la posibilidad de que esta transferencia no se lleve a cabo en el útero de la madre biológica sino en el de otra mujer (maternidad subrogada). (3)

Desde el punto de vista metodológico las TRA extracorpóreas se pueden clasificar del modo siguiente:

1. Técnicas sin micro manipulación de gametos
  - a. FIVTE (Fecundación *In-Vitro* con transferencia de embriones).
  
2. Técnicas con micro manipulación de gametos:
  - a. SUZI: Inserción subzonal de espermatozoides (Sub Zonal Insemination).
  - b. ICSI: Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (Intra-Cytoplasmatic Sperm Injection).
  - c. PICS: Inyección fisiológica intracitoplásmica de espermatozoides (Physiological Intra-Cytoplasmic SpermInjection).

La FIVTE es la técnica estrella dentro del grupo de las TRA extracorpóreas, además otras TRA extracorpóreas como las que implican la micro manipulación de gametos se basan en realidad en la FIVTE y son desarrollos más sofisticados de ésta. La FIVTE posibilita la manipulación del embrión previa a su implantación, tanto para fines diagnósticos, experimentales o terapéuticos. (1)

Metodología de la FIVTE:

1. Recogida de óvulos, previa hiperestimulación ovárica, por vía transvaginal (con sonda ecográfica). La hiperestimulación ovárica, con vistas a obtener un abundante número de óvulos, implica el tratamiento hormonal previo en la mujer para inducir en ésta una ovulación múltiple, estos tratamientos no están exentos de

complicaciones y debe de conocerse perfectamente la situación endocrina de la mujer, además no pueden repetirse de modo indiscriminado. La recolección de los ovocitos ya no se hace por laparoscopia, se realiza por medio de la punción del fondo de saco vaginal, mediante un catéter que, guiado por ecografía, puede ser dirigido exactamente para puncionar los folículos ováricos y aspirar su contenido, abundante en ovocitos.

2. Maduración de los ovocitos extraídos en un medio de cultivo.
3. Recogida y capacitación del espermatozoides (los procedimientos son análogos a los utilizados en las TRA intracorpóreas).
4. Co-cultivo de ovocitos y espermatozoides (fecundación *In-Vitro*).
5. Verificación bajo el microscopio de la fecundación y segmentación del cigoto.
6. Selección de los embriones más "aptos". Esta selección implica la aplicación de criterios morfológicos para escoger los embriones y supone una decisión externa a la pareja sobre cual embrión es mejor.
7. Transferencia intrauterina de los 3 embriones más adecuados.
8. Congelación de los embriones sobrantes por si es necesaria su posterior utilización en el caso de que el procedimiento no tenga éxito.

#### Indicaciones de la FIVTE:

- Infertilidad femenina por lesiones tubáricas
- Infertilidad femenina de origen desconocido
- Fallo ovárico o testicular (FIVTE heterólogas).(4)

### **Técnicas con micro manipulación de gametos (SUZI, ICSI)**

Consisten en un desarrollo posterior de la FIVTE y se realizan mediante la inserción mecánica del espermatozoide, su núcleo o de células espermáticas inmaduras (espermátides) en el espacio perivitelino (técnicas de inserción subzonal, SUZI) o en el interior del ovocitos (técnicas de inyección intracitoplásmica - ICSI).

En ambas modalidades se precisa la manipulación de los gametos mediante pipetas y agujas de punta extremadamente fina (capilares), que se manejan mediante instrumentos (micromanipuladores), que permiten desplazamientos del rango de micras de los utensilios que actúan sobre las células. Tanto en la SUZI como en la ICSI, se trata de facilitar al grado máximo la penetración de espermatozoides en el óvulo a fecundar.

En SUZI se depositan los gametos masculinos en el espacio perivitelino (hueco que queda entre la membrana citoplásmica del óvulo y la cubierta de éste, denominada zona pelúcida), de modo que los espermatozoides anómalos que de otro modo no podrían atravesar la zona pelúcida y penetrar en el óvulo y completar por si mismos la fecundación.

En ICSI, la asistencia a la fecundación es mucho más completa, ya que se introducen directamente los espermatozoides en el interior del óvulo mediante una inyección intracitoplásmica, así pues los espermatozoides que por sus importantes deficiencias fisiológicas, no podrían ni siquiera iniciar la fertilización, son forzados a penetrar en el óvulo.(5)

En las dos modalidades, el óvulo a fecundar es inmovilizado en el medio de cultivo en el que se encuentra flotando, mediante una suave aspiración con una micropipeta de punta roma para evitar la lesión de la célula, después, y bajo control microscópico, se inyecta un único espermatozoide contenido en una micropipeta capilar, que es desplazada de modo

que atraviese la zona pelúcida del ovocitos y deposite debajo de la misma al espermatozoide en el caso de la SUZI, o en la modalidad ICSI la punta de la pipeta conteniendo al espermatozoide perfora la membrana citoplásmica del óvulo y deposita al gameto masculino en el interior de su citoplasma. El resto de los acontecimientos de la fertilización (formación de los pronúcleos masculinos y femeninos, etc.), se producirán a continuación y de modo espontáneo.

Una vez efectuada la micro manipulación, los óvulos fecundados se cultivan durante unas horas y se continúan las etapas de la FIVTE convencional (verificación de la segmentación, selección de cigotos, etc.), hasta la transferencia de varios embriones al útero materno y la criopreservación de los restantes. (1)

Estas modalidades de las TRA se utilizan en la FIVTE con varones que presentan oligospermia (escasa producción de espermatozoides) o trastornos de la motilidad del espermio. El primer éxito tuvo lugar en 1988. Actualmente se realizan microinyecciones incluso con células más inmaduras que el espermatozoide (espermátides) cuando la patología reproductora del varón no permite la maduración normal del espermatozoide. Las espermátides se obtienen mediante biopsia testicular, ya que estas células precursoras del espermatozoide nunca salen del testículo.

En la ICSI hay un riesgo del 8% de lesión del ovocitos y en la SUZI un 2%. Sin embargo, en el momento actual y con un buen entrenamiento del técnico la ICSI parece aventajar a la SUZI, en cuanto al porcentaje de éxitos expresados como niños nacidos vivos por ciclos de hiperestimulación ovárica iniciados, sin embargo la eficacia del proceso es de un 12 a un 14%, es decir muy similar al de la FIVTE convencional. Estas técnicas no están exentas de riesgos para el embrión o feto. Recientemente, algunos autores (Aytoz A, et al, 1998), concluyen que las tasas de embarazos múltiples, partos pretérmino, bajo peso al nacimiento y alta mortalidad perinatal inmediata son más altas en estas técnicas cuando se comparan con la concepción natural. (6)

## **FACTORES PRONÓSTICOS**

Analizar los factores pronósticos que inciden en el éxito o fracaso de las técnicas de FIV-ICSI, supone realizar un estudio pormenorizado de todos los factores que pueden implicarse durante todo el ciclo de FIV, desde la llegada de la pareja a la clínica, hasta el regreso a casa tras la transferencia.

## **PESO CORPORAL**

El mantenimiento de las funciones reproductoras en la mujer está en dependencia directa con un peso corporal adecuado. El bajo peso (Índice de Masa Corporal o IMC<18,5), el sobrepeso (IMC>25), y la obesidad (IMC>30), se asocian con mayor probabilidad de esterilidad por anovulación, debido a un alterado metabolismo esteroideo y de la insulina, así como de la leptina, resistina y adiponectina. Las observaciones clínicas sobre los efectos del peso corporal en ciclos de FIV-ICSI son conflictivos, debido a que muchos estudios analizan pocos casos y están mal diseñados. Pero Fedorcsak *et al.*(7) en un estudio retrospectivo realizado con 2.660 parejas estériles sometidas a 5.019 ciclos de FIV-ICSI durante 6 años, concluye que las mujeres obesas tienen menor respuesta folicular a la estimulación ovárica, menor tasa de éxito tras FIV y mayor número de abortos.

Soderstrom (8) observó que con IMC superiores a 25 se precisa un mayor número de ámpulas de gonadotropina, mayor número de días de estimulación, consiguiéndose una inferior tasa de fertilización. También se ha comprobado que el peso corporal influye en la absorción de la hCG preovulatoria, observándose una importante correlación negativa entre los niveles de hCG sérica y el IMC.

## **EDAD MATERNA**

La edad de la mujer condiciona el éxito de la fertilización *in vitro*, obteniéndose buenos resultados hasta los 35 años, aunque a partir los 40 años los resultados son algo inferiores.

## **ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS**

La mujer que tras un tratamiento de FIV ha quedado embarazada, aunque aborte, tiene en otro ciclo de FIV mayor probabilidad de éxito, si la comparamos con aquella que nunca quedó gestante.

## **NÚMERO DE CICLOS PREVIOS**

El hecho de repetir varios ciclos de FIV-ICSI no supone una disminución en el número de ovocitos recuperados. En un estudio retrospectivo, multicéntrico, realizado con 330 mujeres holandesas, que habían efectuado, al menos, siete ciclos consecutivos de FIV, no se observaron diferencias significativas. (27)

Sin embargo, si la repetición de ciclos se efectúa a edades cada vez más elevadas, si se observa una disminución en la respuesta ovárica, precisando mayor dosis de gonadotropina.

## **PRESENCIA DE HIDROSALPINX**

El hidrosalpinx reduce a la mitad la tasa de embarazo, aumentando los abortos precoces. El mecanismo por el cual el hidrosalpinx afecta a la implantación es debatido: se estima que es debido a un efecto tóxico o mecánico directo sobre el embrión o a un efecto endometrial directo sobre la ventana de implantación.

## **TABACO**

Se estima que el 20% de mujeres en edad fértil son fumadoras tanto en Europa como en Estados Unidos. El proceso de la foliculogénesis precisa un correcto balance entre agentes pro-oxidantes y antioxidantes. Se ha estudiado el impacto del tabaco sobre los marcadores intrafoliculares de estrés oxidativo, observando que el tabaco altera el balance oxidativo en el folículo preovulatorio induciendo estrés oxidativo intrafolicular. Comparando a hombres estériles fumadores, estériles no fumadores y normales no

fumadores, se ha observado que los estériles fumadores tienen altos niveles de estrés oxidativo seminal, afectando negativamente a la calidad seminal. (9)

Analizando a 1.104 hombres estériles (fumadores y no fumadores) de modo prospectivo, se ha observado que el tabaco no afecta a los parámetros seminales convencionales (concentración, movilidad y morfología), pero si se ha observado un incremento de células redondas y leucocitos, las cuales generan estrés oxidativo. (9)

## **ALCOHOL**

El consumo, tanto en el hombre como en la mujer, de más de una bebida alcohólica diaria de alto grado, reduce el éxito de la fertilización *in vitro*. Se ha observado en un estudio prospectivo multicéntrico realizado con 221 parejas que ingerían alcohol, que el consumo de alcohol se asocia con una disminución en el 13% del número de ovocitos recuperados, con un riesgo aumentado en 2,86 veces de no alcanzar embarazo y un riesgo aumentado en 2,21 veces de abortar(10).

## **CAFEÍNA**

Klonoff-Cohen and cols. (11) realizaron un estudio prospectivo durante 5 años con 221 parejas que ingerían cafeína, bien en café, bebidas carbónicas o té. Se observó que aquellas parejas que consumían de modo habitual café, tenían peor pronóstico en la FIV.

## **ÓXIDO NÍTRICO**

El óxido nítrico es un importante modulador de las funciones reproductivas, afectando a la foliculogénesis, maduración ovocitaria, fertilización e implantación. En un estudio prospectivo caso-control, Lee y cols. 2004(8), evaluaron la relación entre el óxido nítrico sérico y folicular con el desarrollo embrionario y éxito de la FIV. Observaron que altos niveles se asocian con fragmentación embrionaria y alterada tasa de implantación. Concluyeron que pacientes con altos valores séricos no quedaban embarazadas, sugiriendo una alteración en la implantación.

## **ESTRÉS**

La esterilidad supone un trauma psicológico para muchas parejas. Las parejas sometidas a un elevado nivel de estrés, y que inician un ciclo de FIV-ICSI, tienen reducido el grado de implantación embrionaria, con peores resultados gestacionales. Si el embarazo no se consigue, es aconsejable diferir el segundo intento hasta conseguir una mejoría psicológica importante. Es aconsejable en estas parejas, apoyo y soporte psicológico por personal especializado dentro del equipo FIV.

Klonoff-Cohen y cols.(11) realizaron el primer estudio prospectivo analizando el estrés previo al ciclo FIV y durante el ciclo, relacionándolo con los resultados finales del ciclo FIV, observando unos peores resultados en cuanto a número de ovocitos recuperados, grado de fecundación y grado de embarazo. Gallinelli *et al.* (12) observaron en mujeres estresadas con una disminuida capacidad de adaptación asociada a una intensa ansiedad, una alteración en su sistema inmunológico.

El aumento significativo en el número de linfocitos T durante el periodo de estimulación ovárica en estas mujeres, se asocio a una reducida tasa de implantación.

## **INFECCIONES CERVICALES**

Salim y cols. (13), analizando los cultivos cervicales en 204 mujeres antes de realizarle la transferencia embrionaria, observaron que en aquellas con cultivos estériles la tasa de embarazo fue del 30,7%, pero cuando se detectaba cualquier microorganismo patógeno, la tasa de embarazo disminuyo al 16,3%.

Los resultados incompletos y diferentes de los estudios existentes, no permiten efectuar recomendaciones concretas con la finalidad de mejorar la tasa de embarazo.

## **INFECCIONES SISTÉMICAS VÍRICAS: HIV, HEPATITIS B Y C**

Se estima que más de 30 millones de personas están infectadas por el virus del SIDA en el mundo. Las técnicas de reproducción asistida, sobre todo la ICSI, en hombres HIV-1 seropositivos, ofrecen unos excelentes resultados minimizando el riesgo de transmisión a la descendencia, aunque las implicaciones de estas infecciones sobre el futuro niño deben considerarse. (14)

Debido a que hoy en día el periodo libre de enfermedad se ha incrementado, muchas parejas seropositivas que ya han alcanzado un embarazo tras FIV-ICSI pueden optar a tener su segundo hijo. Pena y cols. (14) describieron en el 2002 el primer caso de una pareja seropositiva que tras tener su primer hijo sano tras FIV-ICSI, consiguieron su segundo hijo sano al segundo intento de FIV.

Con técnicas apropiadas, el HCV RNA (virus de la hepatitis C) es detectado en el plasma seminal de un 12-38% de individuos afectados de hepatitis C crónica. La congelación de estas muestras seminales es un buen método de almacenamiento hasta ser evaluadas.

Ohl y cols. (15) analizaron los resultados de FIV-ICSI en 57 parejas HIV serodiscordantes (47 hombres y 10 mujeres). La tasa de embarazo por transfer en parejas con varones seropositivos fue del 48,8%, mientras que en mujeres HIV seropositivas la tasa fue del 9,1%. Garrido y cols., (16) realizaron lavado espermático de muestras de semen en 134 individuos infectados con HIV o hepatitis C, que deseaban descendencia. El lavado espermático fue efectivo en el 90% de las muestras, alcanzando tras ICSI una tasa de embarazo del 40-48% por ciclo, sin detectarse ninguna seroconversión en el seguimiento de los pacientes.

## **MARCADORES DE RESERVA OVÁRICA**

La determinación de la FSH y estradiol en el día 3 del ciclo, incluso la inhibina, como test predictivos de reserva ovárica, no debe considerarse rutinariamente eficaces en la

predicción del éxito o fracaso de la FIV. Su determinación tiene un limitado valor predictivo, sobre todo en mujeres jóvenes, y parece reflejar mas una disminución de la reserva ovárica que una mala calidad ovocitaria.

En un estudio retrospectivo realizado con 19.682 procesos de fecundación asistida efectuados en 135 clínicas (15), se observó que si además de la FSH se determina estradiol, el grado de predicción de éxito de la FIV es superior, independientemente de la edad y de otros factores clínicos pronósticos. Levi *et al.* (16) estudiando retrospectivamente a 9.802 pacientes que iniciaban un ciclo de FIV, encontraron una FSH>14,2 IU/L en el 11,6% de ellas. En este grupo de baja reserva ovárica la tasa de embarazo fue significativamente inferior que en un grupo control, y la tasa de aborto muy superior.

Se necesita desarrollar otras pruebas que puedan valorar con mayor exactitud la respuesta ovárica.

### **FLUJO SANGUÍNEO FOLICULAR**

La angiogénesis ovárica juega un importante papel en la fisiología reproductiva, y un buen flujo vascular folicular es esencial para una correcta maduración ovocitaria. Se ha realizado el primer estudio prospectivo relacionando el flujo folicular el día de la hCG con el VEGF y el oxido nítrico, como parámetros predictivos de éxito de la FIV, observando que el flujo folicular fue significativamente superior en el grupo de mujeres embarazadas comparadas con las no embarazadas.

### **ESTRADIOL EL DÍA DE LA HCG**

Reljic *et al.* (17) determinaron de modo prospectivo la probabilidad de ovulación precoz y tasa de embarazo, determinando estradiol el día de la hCG y un día después, sugiriendo que si es posible predecir el éxito de un ciclo FIV en base a la dinámica del estradiol en esos dos días, aunque estas observaciones tenían que ser confirmadas con otros estudios

prospectivos. Valbuena *et al.*(13) analizaron de modo prospectivo en un estudio *in vitro* controlado si los niveles elevados de estradiol se relacionaban con la tasa de implantación, concluyendo que existe un efecto deletéreo de estos altos niveles de estradiol sobre la adhesión embrionaria, debido principalmente a que ejercen un efecto tóxico directo sobre la división embrionaria.

Pena *et al.* (18) analizaron de modo retrospectivo en 330 ciclos de ovodonación los efectos de niveles suprafisiológicos de estradiol sobre la calidad del ovocitos y embrión. No observaron diferencias en la calidad del ovocitos y embrión, ni en el grado de fertilización, en tres grupos de estudio: estradiol < 1.500 pg/ml; estradiol 1.500-3.000 pg/ml, y estradiol > 3000 pg/ml. Concluyen que niveles suprafisiológicos no solo no afectan al grado de fertilización, sino que indican la existencia de mayor número de ovocitos y de embriones de alta calidad para transferir o crio preservar, mejorando la tasa de implantación.

Kosmas y Devroey (19), han realizado una revisión sistemática de la literatura analizando: Medline, Embase y Cochrane Library, sobre la importancia del estradiol el día de la hCG y la tasa de embarazo tras ciclos FIV con análogos del GnRH. Tras revisar de modo retrospectivo 9 publicaciones con más de 6.000 parejas, concluyen que no existen actualmente evidencias que afirmen una asociación positiva entre el estradiol el día de la hCG y la tasa de embarazo.

### **MONITORIZACIÓN DE LA RESPUESTA FOLICULAR**

Habitualmente, el control del desarrollo multifolicular se efectúa realizando ecografía vaginal y determinando estradiol plasmático. Se han efectuado estudios prospectivos, multicéntricos y randomizados, que ponen en duda la necesidad de realizar determinaciones seriadas de estradiol plasmático a lo largo del ciclo, precisando que la valoración ecográfica de los folículos, puede ser criterio suficiente para fijar el *timing* de la hCG, sobre todo en pacientes de respuesta normal.

## **MORFOLOGÍA Y MOTILIDAD ESPERMÁTICA**

Shen y cols.(20) realizaron un análisis estadístico en un estudio retrospectivo sobre los factores que con mayor incidencia afectan a la tasa de fertilización y de embarazo tras ICSI. Analizaron como variables pronósticas: los parámetros seminales, la edad de la mujer, el estradiol el día de la hCG, las condiciones del cultivo, la calidad embrionaria, el número de embriones transferidos, la técnica ICSI y la experiencia del biólogo en ICSI. De todos estos factores, uno de los más importantes fue la motilidad espermática, observando una correlación significativa entre una buena movilidad y la formación de dos pronúcleos.

## **ASPIRACIÓN OVOCITARIA**

En estudios randomizados comparando sólo aspiración, con aspiración y lavado, se obtuvieron más ovocitos en el grupo de aspiración sola, aunque sin diferencias significativas. (26)

Por otra parte, el lavado puede romper la pared folicular o incluso la corteza ovárica, e incrementar la duración de la intervención.

## **CONTROL DE CALIDAD DEL LABORATORIO**

Todo centro dedicado a la fecundación *in vitro* debe disponer de sistemas de control de su calidad. Los controles más importantes a realizar son:

- Calidad del aire del laboratorio e incubadores, determinando aldehídos y otros compuestos orgánicos volátiles (alcoholes).
- Materiales de contacto: discos de cultivo, catéteres.
- Condiciones de los incubadores: pH y temperatura.
- Luz tenue.
- Medios de cultivo: de todos los materiales de contacto, la integridad de los medios de cultivo es lo más importante.

### **ASSISTED HATCHING**

Se estima que una de las causas de la baja tasa de implantación de embriones humanos tras FIV puede estar en la incapacidad del blastocisto para escapar de su zona pelúcida. La apertura de esta zona (*assisted hatching*) podría mejorar el grado de división embrionaria. Esta técnica se está realizando en los centros FIV desde 1992 con resultados dispares. Por otra parte, las indicaciones para realizar esta técnica no están definidas, y muchos estudios prospectivos y retrospectivos han fracasado en demostrar cuando está realmente indicado realizarla.

Primi *et al.* han (21) publicado recientemente un estudio europeo, multicéntrico, prospectivo y randomizado, valorando la utilidad del *assisted hatching* según cuatro posibles indicaciones: grupo I, primer ciclo de criotransfer; grupo II, fracaso en al menos 2 ciclos de criotransfer; grupo III, pacientes con mal pronóstico (edad > 37 años o FSH > 10 UI/L) en su primer transfer de embriones frescos, y grupo IV, tres fallos previos de implantación con transfer de dos embriones de alta calidad e iniciaban su cuarto ciclo. Cuatro centros FIV europeos randomizaron a 426 pacientes. Concluyen que de todas las indicaciones, solo el grupo IV (fallo implantatorio repetido tras transferir embriones de buena calidad), puede constituir indicación de *assisted hatching*, siendo esencial asociar tratamiento inmunosupresor y antibiótico.

### **CALIDAD EMBRIONARIA**

La selección de embriones humanos para transferir depende del examen de la morfología embrionaria en el día 2 o 3 postfertilización. Diferentes factores afectan a la calidad embrionaria e influyen en la tasa de embarazo: presencia de fragmentos, blastómeras irregulares, número de blastómeras y rapidez en la división. Terriou *et al.* (22) Comparan variables que inciden en un ciclo de FIV, incluida la calidad embrionaria, y las relacionan con su capacidad predictiva de embarazo. Analizando retrospectivamente 10.000

embriones transferidos, llegan a la conclusión de que, de todas las variables analizadas, la valoración de la calidad embrionaria es el mejor predictor de embarazo.

Otros autores han observado que efectuar una valoración embrionaria gradual tiene más valor predictivo de embarazo que efectuar una única valoración morfológica en el día 3 (> 7 células y < 20% de fragmentación). También se ha sugerido valorar la calidad embrionaria utilizando un puntaje combinado para el cigoto y el embrión y su grado de crecimiento.

De Placido *et al.* (23) sugieren que si combinamos el grado de crecimiento *in vitro* junto al análisis morfológico de los cigotos y embriones, la tasa de predicción de embarazo es superior.

La velocidad de división embrionaria también se ha relacionado con la tasa de embarazo. Windt *et al.* (24) Comparan de modo retrospectivo el grado de embarazo después de transferir embriones de división precoz (26 horas post-inyección) y de división tardía. La tasa de embarazo clínico fue significativamente superior cuando se transfieren embriones precoces (41,3% vs 20,0%), sugiriendo que este dato embrionario es otro factor a considerar al evaluar la calidad del embrión.

## **NÚMERO DE EMBRIONES A TRANSFERIR**

El embarazo múltiple (fundamentalmente el triple) es un efecto no deseable en las técnicas de fecundación asistida. En pacientes menores de 35 años no se deberían transferir más de dos embriones, a no ser que existan circunstancias extraordinarias. En los casos más favorables, se debe considerar transferir un único embrión, y en aquellos casos con excelente calidad embrionaria y elevado número de embriones, estaría indicada la criopreservación. En pacientes entre 35 y 37 años con un buen pronóstico no se deberían transferir más de dos embriones. Si el pronóstico no es muy favorable, se pueden transferir hasta tres embriones. Entre los 38 y 40 años en USA aconsejan transferir hasta cuatro embriones. (25)

En un programa de donación de ovocitos, la reducción en el número de embriones transferidos, puede reducir la incidencia de triples, sin afectar a la tasa total de embarazo.

Matorras y cols. (25) Han propuesto individualizar cada caso, mediante el empleo de un modelo matemático que considera el número de embriones que se pretende transferir y las tasas de implantación. Con esto se puede predecir la posibilidad de embarazo y embarazo múltiple.

### **EXPERIENCIA DEL BIÓLOGO EN ICSI**

La ICSI es un procedimiento esencial hoy día para tratar los problemas que afectan al varón, así como los fallos de fertilización tras FIV. El grado de éxito de la ICSI está influido por múltiples factores. Shen *et al.* 2003(21), valorando retrospectivamente 441 pacientes en su primer ciclo de ICSI, observaron que el entrenamiento y la experiencia en ICSI del biólogo, era uno de los factores más importantes predictivos de éxito o fracaso. De los cuatro biólogos evaluados, aquel que localizaba el corpúsculo polar a las 6 horas y puncionaba en la porción superior del ovocitos, tenía una mayor tasa de embarazo de modo significativo.

### **APOYO DE LA FASE LÚTEA**

Los estudios randomizados analizados confirman que la utilización de progesterona durante la fase lútea de los ciclos de FIV-ICSI tras estímulo con gonadotropina y desensibilización con análogos de la GnRh, se asocia con una mayor tasa de implantación y de embarazo.

## PREVALENCIA DE INFERTILIDAD

La Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar (NSFG) entrevistó a 12.279 mujeres de 15 a 44 años para estimar la prevalencia de la infertilidad en los Estados Unidos. Una mujer fue considerada infértil si denunciaba que ella y su esposo o pareja eran continuamente casada o en unión libre durante los 12 meses anteriores o más, eran sexualmente activos cada mes, no había usado la anticoncepción, y no había quedado embarazada. Desde 1982 a 2006-2010, el porcentaje de mujeres en cumplimiento de estos criterios para la infertilidad cayó 8,5 a 6,0 por ciento. Esta cifra es inferior a la incidencia de la infertilidad estimada a partir de los estudios prospectivos en los Estados Unidos, que va del 12 al 18 por ciento. También es inferior a la tasa en mujeres nulíparas casadas, que representa la infertilidad primaria. La frecuencia de la infertilidad primaria en mujeres casadas por grupos de edad fue: mujeres de 15 a 34 años (7.3 a 9.1 por ciento), 35 a 39 años (25 por ciento), 40 a 44 años (30 por ciento), (26).

Las razones de estas tendencias discordantes no se pueden explicar completamente. Sin embargo, es claro que muchas mujeres buscan consejo médico y la intervención para ayudarles a ser embarazada. En un informe NSFG 2002, un 2 por ciento de las mujeres en edad reproductiva tenían una o más visitas con un proveedor de atención médica para esta indicación y el 10 por ciento había recibido servicios de infertilidad en algún momento de su vida. En el informe más reciente en 2013, el 64 por ciento de las mujeres casadas nulíparas con infertilidad tienen la intención de tener un niño, al igual que 53 por ciento de las mujeres que tuvieron hijos, casadas, infértiles.

A nivel mundial, la prevalencia de la infertilidad es más alto de Europa del Este, el Norte de África / Oriente Medio, Oceanía y África subsahariana. A nivel mundial, en 2010, el 1,9 por ciento de las mujeres de 20 a 44 años que querían tener hijos no fueron capaces de tener su primer hijo nacido vivo y 10.5 por ciento de las mujeres con un nacimiento vivo anterior no fueron capaces de tener un nacimiento vivo adicional. Sin embargo, las

definiciones y metodología de la encuesta de la infertilidad varían notablemente entre los Estados Unidos y otros países.

El grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad a cabo un estudio de 8.500 parejas infértiles y los criterios de diagnóstico estándar utilizados para determinar las condiciones médicas que contribuyen a la infertilidad. En los países desarrollados, el factor femenino se informó en un 37 por ciento de las parejas infértiles, factor masculino en un 8 por ciento, y tanto la infertilidad por factor masculino y femenino en un 35 por ciento. El cinco por ciento de las parejas tenía infertilidad inexplicada y 15 por ciento quedó embarazada durante el estudio (26).

La relación causal incierta entre una anomalía en las pruebas de la infertilidad y la verdadera causa de la infertilidad hace que sea difícil estimar la frecuencia relativa de las causas de la infertilidad. Un estudio basados en la población reportó los siguientes resultados:

- Factor masculino: 26%
- Disfunción ovulatoria: 21%
- Factor tubario: 14%
- Endometriosis: 6%
- Problemas coitales: 6% ● Factor cervical: 3% ● Inexplicable: 28%.

La frecuencia de estos factores en la infertilidad es similar si la infertilidad es primaria o secundaria, y no ha cambiado significativamente en los últimos 25 años en los países desarrollados.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Las Técnicas de Reproducción Asistida en humanos surgen con el principal objetivo de conseguir un embarazo y por último un recién nacido sano. El avance de la ciencia y las nuevas tecnologías permiten que continuamente estén aumentando el número de técnicas de reproducción asistida y al mismo tiempo se mejoren los protocolos y los métodos de las ya existentes.

Los programas de reproducción asistida de alta complejidad hoy en día representan una alternativa que es cada vez más viable para las mujeres en edad fértil que no pueden concebir o lograr un embarazo con éxito,

Se ha visto que las tasas de embarazo y éxito varían de acuerdo a la edad y factor predisponente de la mujer.

El conocer cuáles son las tasas de embarazo y los factores que predisponen a lograr el éxito del programa, permite incidir sobre aquellos factores que se demuestren que se consideran de riesgo o protectores para que el programa de reproducción de alta complejidad cumpla su objetivo.

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

Aunque estas técnicas son actualmente admitidas como una parte del arsenal terapéutico del médico, continúan existiendo en ellas elementos que son objeto de discusión ya que no se conoce con exactitud las tasas de éxito y los factores que tendrían que presentar las pacientes para lograr su objetivo.

Las técnicas de reproducción asistida tienen como objetivo principal la solución de los problemas de esterilidad humana, para facilitar la procreación, cuando otras terapéuticas se hayan descartado por inadecuadas o ineficaces.

También pueden utilizarse en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético o hereditario, cuando sea posible recurrir a ellas con suficientes garantías diagnósticas y terapéuticas y estén estrictamente indicadas.

Sólo pueden llevarse a cabo cuando haya posibilidades razonables de éxito y no supongan riesgo grave para la salud física o psíquica de la mujer o de la posible descendencia; y siempre en mujeres mayores de edad, con plena capacidad de obrar, con independencia de su estado civil y orientación sexual, que deben haber sido anterior y debidamente informadas de sus posibilidades de éxito, así como de sus riesgos y de las condiciones de dicha aplicación.

Derivado de esto y debido a que en el Hospital Español no se conocen las tasas de embarazo y los resultados que se han tenido durante varios años nos planteamos las siguientes preguntas de investigación.

##### **4.1.-PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los resultados de un programa de reproducción asistido de alta complejidad en el Hospital Español de México durante los años 2007 a 2014?

¿Cual es la tasa de embarazo en pacientes sometidas al programa de reproducción asistida de alta complejidad?

## **5. OBJETIVO**

Describir los resultados que el programa de reproducción asistido de alta complejidad en el Hospital Español de México así como estimar las tasas de embarazo y éxito del programa durante el periodo establecido.

### **5.1 GENERAL**

Describir los resultados que el programa de reproducción asistido de alta complejidad en el Hospital Español de México.

### **5.2 ESPECÍFICOS**

Estimar las tasas de embarazo en las pacientes por grupo de edad e indicaciones principales.

Identificar factores pronóstico para el éxito del programa.

Describir las complicaciones más frecuentes que se presentan.

## **6. HIPÓTESIS**

No es necesario por tratarse de un estudio descriptivo.

## **7. MATERIAL Y MÉTODO**

Estudio transversal, retrospectivo, retrolectivo y analítico que se realizó en el periodo de 1 de noviembre del 2007 a diciembre 2014 en el Hospital Español de México en pacientes sometidas a un programa de reproducción asistido de alta complejidad; se realizó un muestreo consecutivo no probabilístico no aleatorio, para el análisis estadístico se utilizó un análisis univariado mediante estadística descriptiva representada mediante frecuencias simples y porcentajes y un análisis bivariado donde se realizaron tablas de 2x2 con prueba de  $\chi^2$  considerando un valor de  $p < 0.05$  estadísticamente significativo así como estimación de tasas.

### **7.1 Tipo de estudio**

Estudio transversal, retrospectivo, retrolectivo y analítico.

### **7.2 Grupo de estudio**

Tiempo: El estudio se realizó durante el periodo de 1 de noviembre del 2007 a diciembre 2014.

Lugar: Hospital Español de México.

Universo de Estudio: Pacientes del servicio de Medicina de la Reproducción atendidas en el periodo de estudio.

Persona: Pacientes quien haya sido sometido a un programa de reproducción asistida de alta complejidad en el periodo de estudio.

### **7.3 Tamaño de la muestra y muestreo.**

Para la elaboración del estudio se realizará un muestreo no probabilístico consecutivo, no aleatorio de todas las pacientes que ingresen al servicio que cumplan con los criterios de selección para el estudio.

#### **7.4 Criterios de selección para el estudio**

Criterios de inclusión: Mujeres, de 18 o más años de edad, que ingresen al servicio de Medicina de la Reproducción para un programa asistido de alta complejidad.

Expedientes de pacientes que cuenten con la información completa de las variables de estudio.

Criterios de no inclusión:

Expedientes que no contengan alguna de las variables de interés.

Expedientes de pacientes sin seguimiento.

Criterios de eliminación: *no existen*.

#### **7.5 Análisis estadístico:**

El análisis estadístico se realizó mediante las siguientes etapas:

Análisis univariado: Se realizó mediante estadística descriptiva de las variables de estudio expresada con frecuencias simples y porcentajes, así como de medidas de tendencia central y dispersión (DE, media, mediana) y elaboración de tasa.

Para la obtención de los factores de riesgo y pronóstico, se estimaron riesgos mediante (OR), tablas de contingencia para la obtención del estadístico  $\chi^2$  considerando valor de  $p < 0.05$  estadísticamente significativa.

## 7.6 Determinación de variables

| <b>Variable</b>                | <b>Definición Conceptual</b>  | <b>Definición operacional</b>  | <b>Tipo de variable</b> | <b>Escala de medición</b> |
|--------------------------------|---|--|-------------------------|---------------------------|
| <b>Edad</b>                    | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha  | Se preguntará la edad de la paciente                                       | Cuantitativa            | Discreta                  |
| <b>Talla</b>                   | Altura en centímetros de la paciente  | Se preguntara cuánto mide la paciente                                      | Cuantitativa            | Continua                  |
| <b>Índice de masa corporal</b> | Relación músculo grasa corporal de la paciente  | Se obtendrá al multiplicar la talla al cuadrado dividido por el peso       | Cuantitativa            | Continua                  |
| <b>Embarazo</b>                | Es el período que transcurre entre la implantación del cigoto en el útero, hasta el momento del parto | Se verificara si la paciente resultado embarazada posterior al tratamiento | Cualitativa             | Nominal                   |
| <b>Tipo de PETE</b>            | Tipo de transferencia embrionaria ciclo natural o artificial  | Se investigará que tipo de transferencia se realizó                        | Cualitativa             | Nominal                   |
| <b>Aborto</b>                  | Es la interrupción y finalización prematura del embarazo  | Se investigará si el embarazo terminó en aborto                            | Cualitativa             | Nominal                   |

|                          |   |   |              |          |
|--------------------------|---|---|--------------|----------|
| <b>RNV</b>               | Recién nacido que al momento del nacimiento lloró y respiró   | Se investigará si el recién nacido nació vivo   | Cualitativa  | Nominal  |
| <b>T de implantación</b> | Es la adhesión a la pared del útero   | Se investigará número de sacos gestacionales observados, dividido por el número de embriones transferidos | Cuantitativa | Continua |
| <b>Edad gestacional</b>  | Es la edad de un embrión o feto calculada al sumar dos semanas (14 días) al número de semanas completadas después de la fecundación | Se investigará el número de semana posterior a la fecundación   | Cuantitativa | Continua |

## **8.-RECURSOS FINANCIEROS Y MATERIALES**

- El presente estudio es factible porque se cuenta con los pacientes, expedientes clínicos y el material necesario para la realización del estudio.
- Recursos Humanos
  - Médico Residente de Biología de la Reproducción, que es el investigador principal.
  - Personal médico que coordine las actividades a realizar.
- Recursos financieros
  - No requirió apoyo financiero.
- Recursos Materiales
  - Se cuenta con insumos necesarios para toma y procesamiento de muestra.
- Materiales de papelería (lápices, plumas, borradores).
- Papel.
- Laptop.

## **9.- ASPECTOS ÉTICOS**

Se trata de un estudio epidemiológico retrospectivo en que las pacientes ya fueron estudiadas. La información se manejó con confidencialidad. Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

El presente estudio de investigación se trata de un estudio, transversal, retrospectivo el cual se realizó bajo el criterio de revisión de expedientes clínicos de manera retrospectiva por lo que no es indispensable un consentimiento informado para la realización del mismo ya que no involucra sujetos de investigación como en un diseño experimental, siguiendo los lineamientos del investigador de acuerdo a la Ley General de Salud en su título sexto, artículos 116, 117, 118, 119, y 120.

## **10.- DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO Y PLAN GENERAL**

Una vez aceptado el protocolo por el comité de investigación, se procedió a revisar los expedientes de las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio quienes hayan sido sometidas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad, se revisaron cada una de las variables de estudio y se capturaron en la hoja de recolección de datos una vez obtenido toda la información se vació en una base de datos tipo Excel (Office 2010). Y para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS V 19, así como EPIDAT v3.0.

### **ANÁLISIS DE DATOS:**

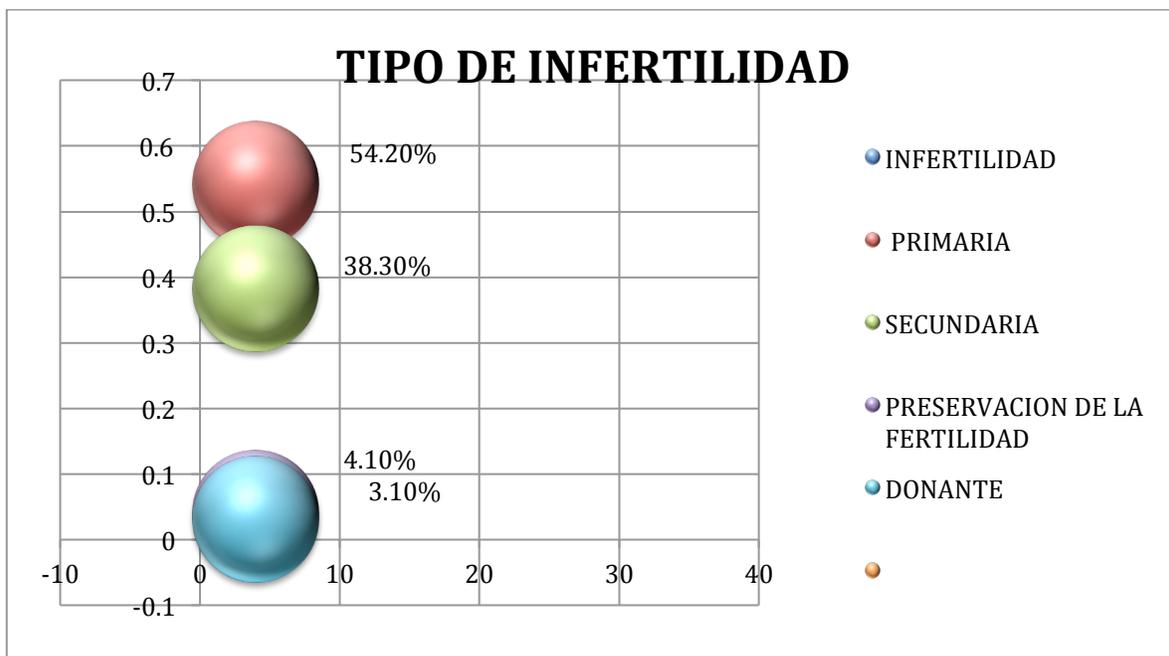
- Se realizó estadística descriptiva, frecuencia, media, mediana moda, porcentajes.
- La base de datos y el análisis se realizó en el programa SPSS.

## RESULTADOS

Estudio realizado en La clínica de Reproducción Asistida, HISPAREP, del Hospital Español de México.

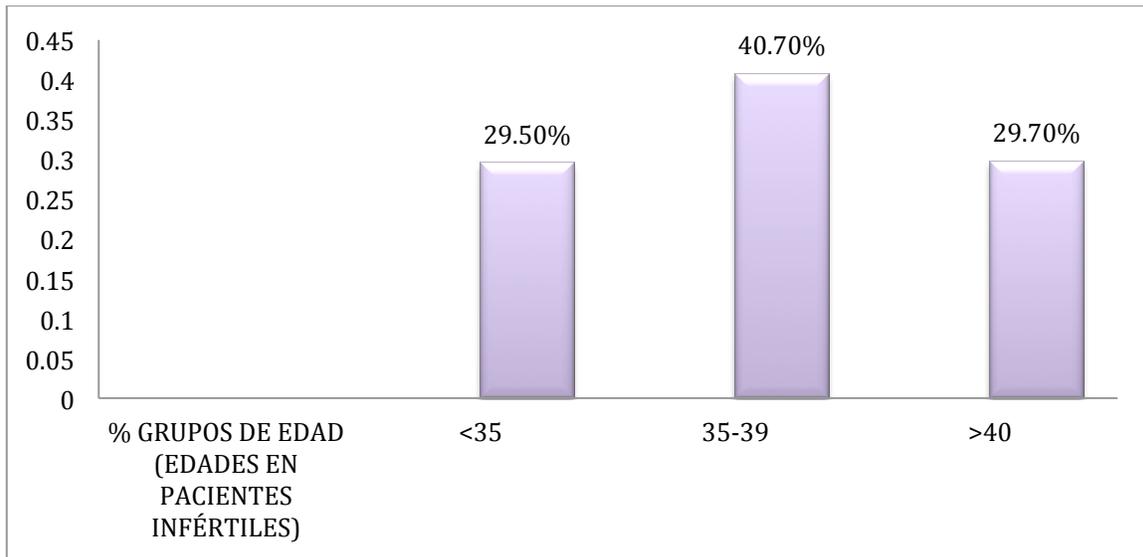
En la consulta de infertilidad que comprende el periodo de 1 de noviembre del 2007 a diciembre del 2014 se estudiaron a 1076 pacientes. De éstas infertilidad primaria corresponde al 54.2%, infertilidad secundaria 38.3%, preservación de la fertilidad 4.1%, donante 3.1%. Se muestra a continuación.

**GRÁFICA 1 DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A LA POBLACIÓN ESTUDIADA**



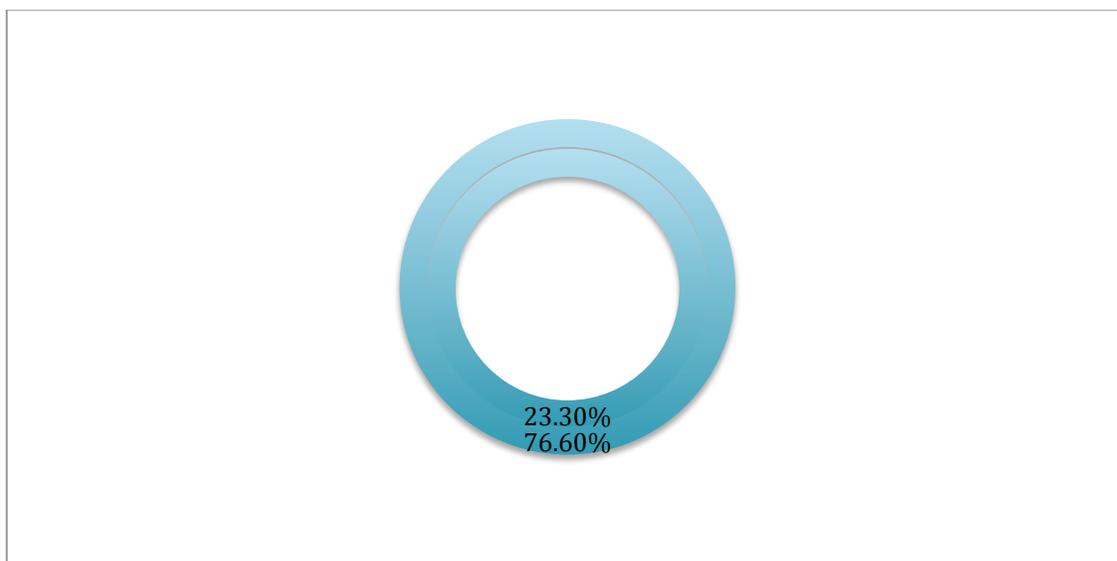
El rango de edad de las mujeres se dividió en tres grupos que corresponden a menores de 35 años, de 35 a 39 años y mayores de 40 años y se describe de la siguiente manera.

### GRÁFICA 2 DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD EN PACIENTES INFÉRTILES



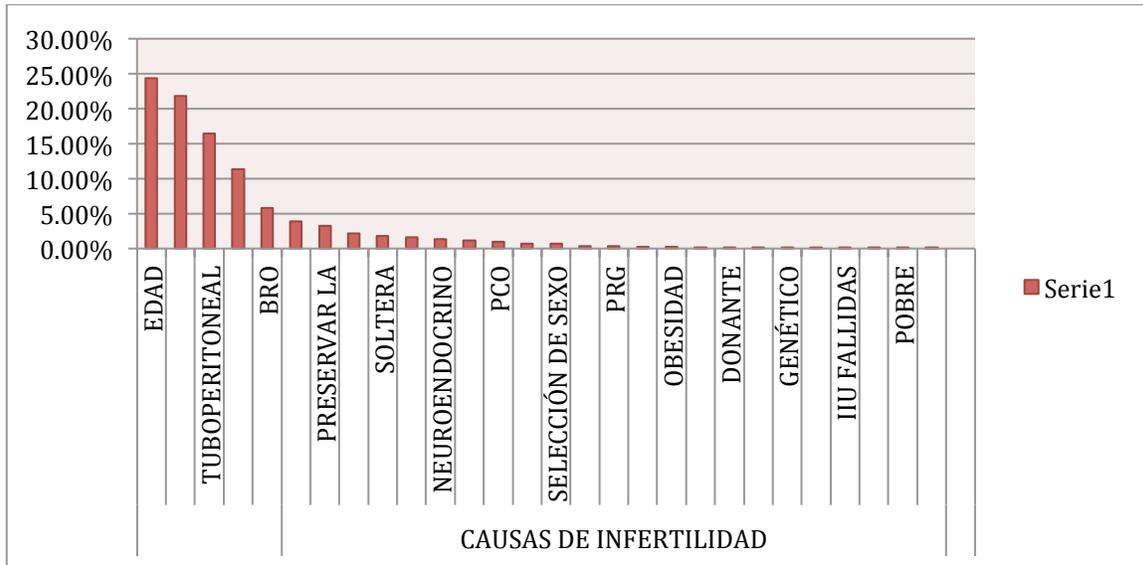
En relación si se asocia un diagnóstico corresponde al 23.3% o más que corresponde al 76.60%, con la Infertilidad se puede ver en la siguiente gráfica 3.

### GRÁFICA 3 DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A UN DIAGNÓSTICO O MÁS ASOCIADO A INFERTILIDAD



Las causas asociadas con infertilidad se pueden apreciar en la gráfica 4. En donde el factor edad ocupa el primer lugar con el 24.37%, en segundo lugar el factor masculino con el 21.8%, tercer lugar el factor tuboperitoneal con el 16.43%, en cuarto lugar la endometriosis con el 11.33% y quinto lugar baja reserva ovárica con el 5.8%.

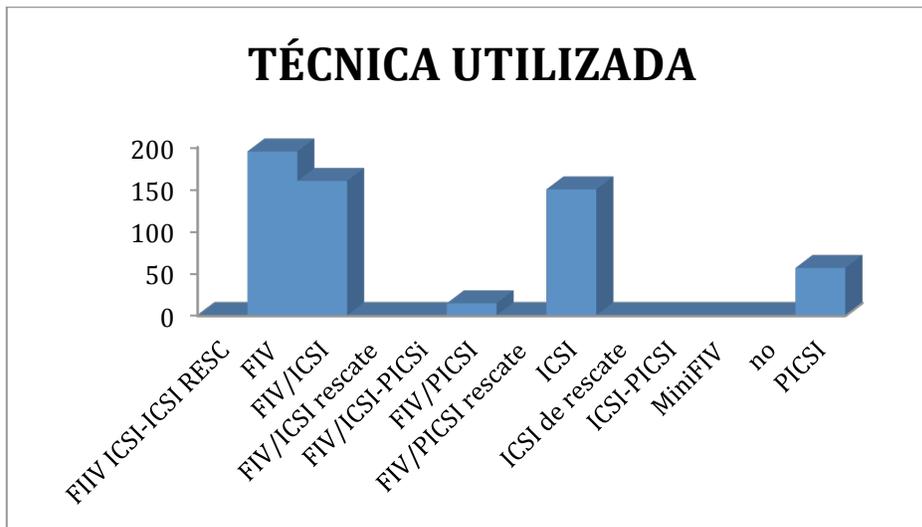
**GRÁFICA 4 DISTRIBUCIÓN DE CAUSAS ASOCIADAS A INFERTILIDAD**



De los 1076 registros, contamos con 346 pacientes (32.15%) las cuales no fueron transferidos cuyas causas fueron múltiples.

En relación a los registros de las pacientes con óvulos propios se registraron 585 casos (54.36%) de los cuales se estudiaron las características de la técnica utilizada para reproducción asistida, siendo la FIV, ICSI y la FIV/ICSI las que se presentaron con mayor frecuencia ( 86.32%) del total de los casos.

**GRÁFICA 5 DISTRIBUCIÓN DE LA TÉCNICA UTILIZADA PARA REPRODUCCIÓN ASISTIDA**



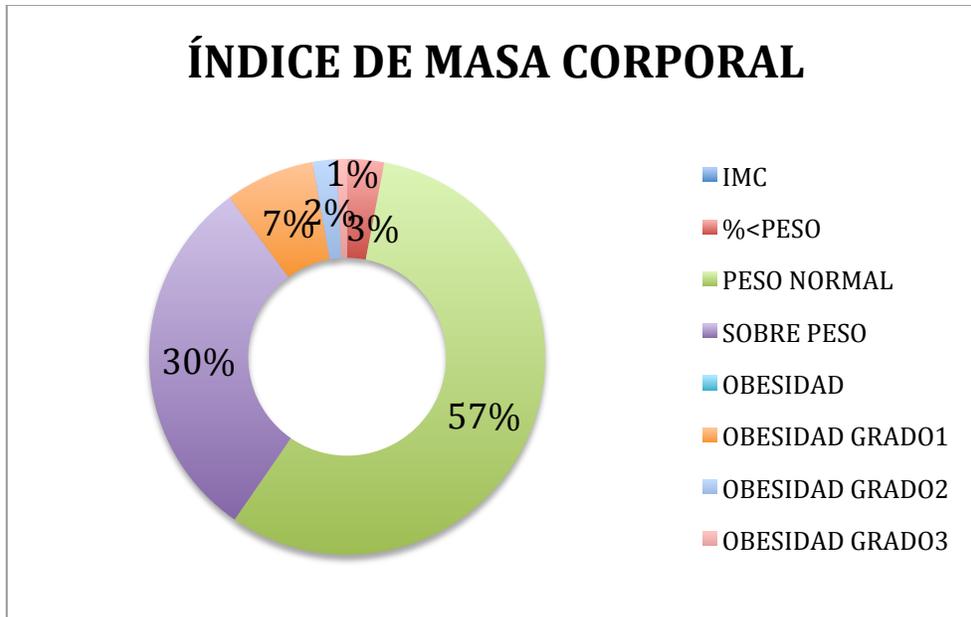
De los 585 registros de pacientes con óvulos propios se investigó la fracción beta positiva, para determinar la presencia o no de embarazo; para fracción beta positiva se encontró que solo el 33.5% (196 pacientes) fueron positivas y el resto 66.5% no tuvieron respuesta favorable.

Una vez establecido, los pacientes que habían resultado con fracción beta se buscó aquéllas que la tenían positiva pero que no se había presentado saco (% Embarazo bioquímico), encontrando el 13% (26 pacientes), el resto de los 196 pacientes por lo menos presentó un saco.

Si presentaron al menos un sólo saco se identificó que 74 pacientes (34.78%) que corresponde % Embarazo clínico, 85 pacientes (43.3%) obtuvieron un recién nacido vivo, 26 paciente obtuvieron dos recién nacidos vivos, en cinco pacientes se presentaron trillizos y en 6 pacientes fueron 5.

En relación al Índice de masa corporal, nuestras pacientes, en general, cuentan con un IMC peso normal correspondiendo al 57% y se muestra en la siguiente gráfica 6.

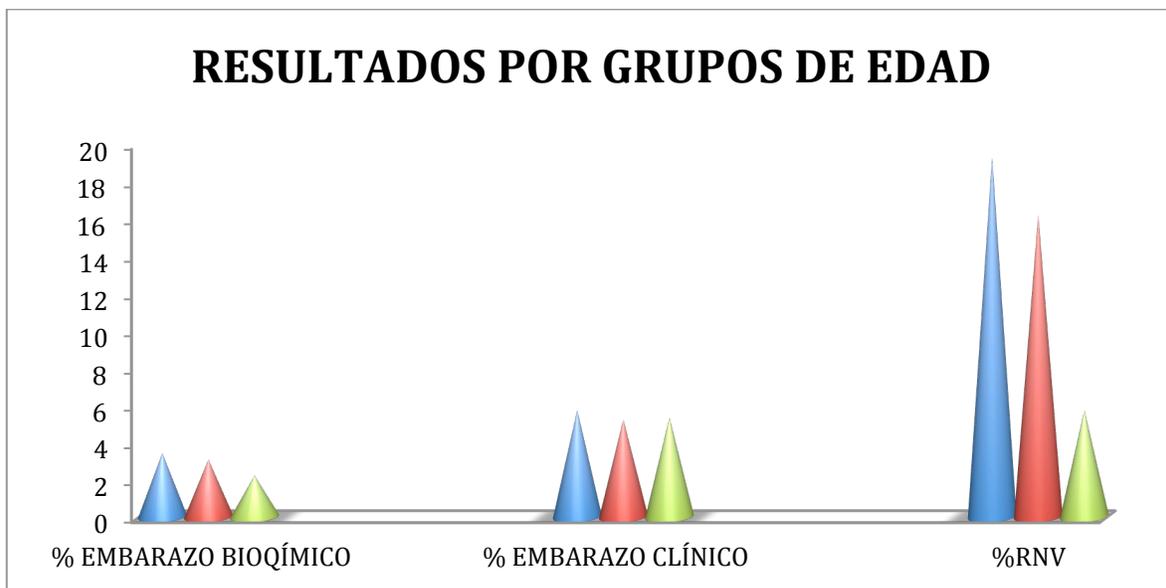
**GRÁFICA 6 DISTRIBUCIÓN DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL**



De las pacientes estudiadas se presentan los resultados de tasa de embarazo de acuerdo al grupo etéreo.

La tasa de embarazo de acuerdo a los grupos de edad se muestra en la gráfica 7.

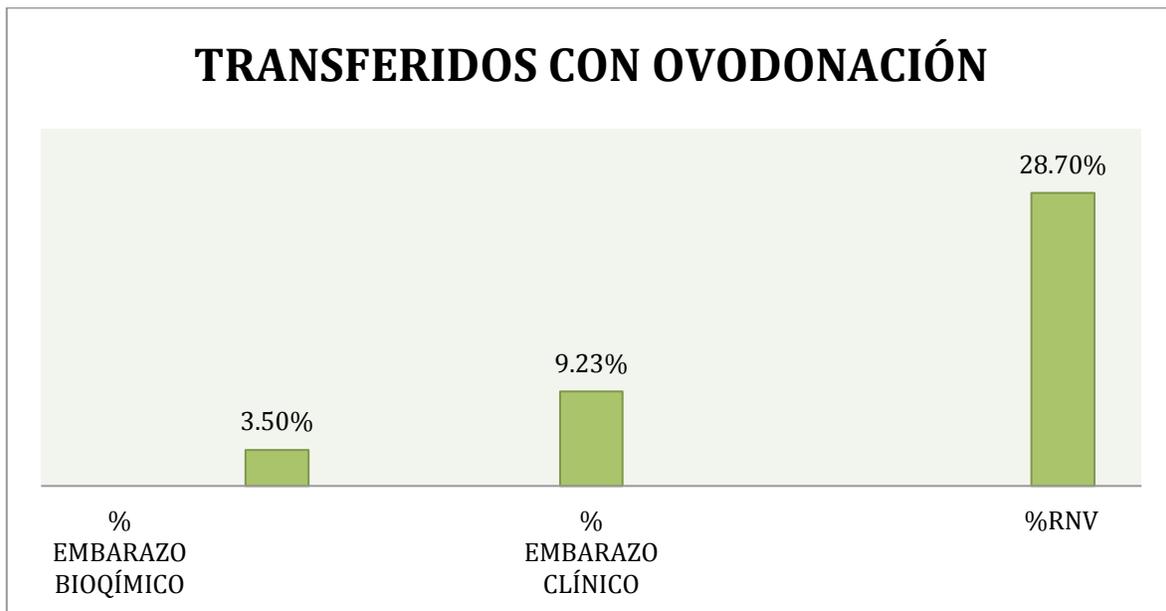
**GRÁFICA 7 DISTRIBUCIÓN DE TASA DE EMBARAZO POR GRUPOS DE EDAD**



De las 195 donantes que corresponde al 18% del total de las pacientes analizadas, 7 pacientes (3.5%) presentaron fracción beta positiva sin presencia de saco gestacional, 18 pacientes (9.23%) fracción beta positiva con presencia de saco gestacional que culminó en aborto, 56 pacientes (28.7%) que terminó con un recién nacido vivo. Se obtuvieron las siguientes tasas de embarazo.

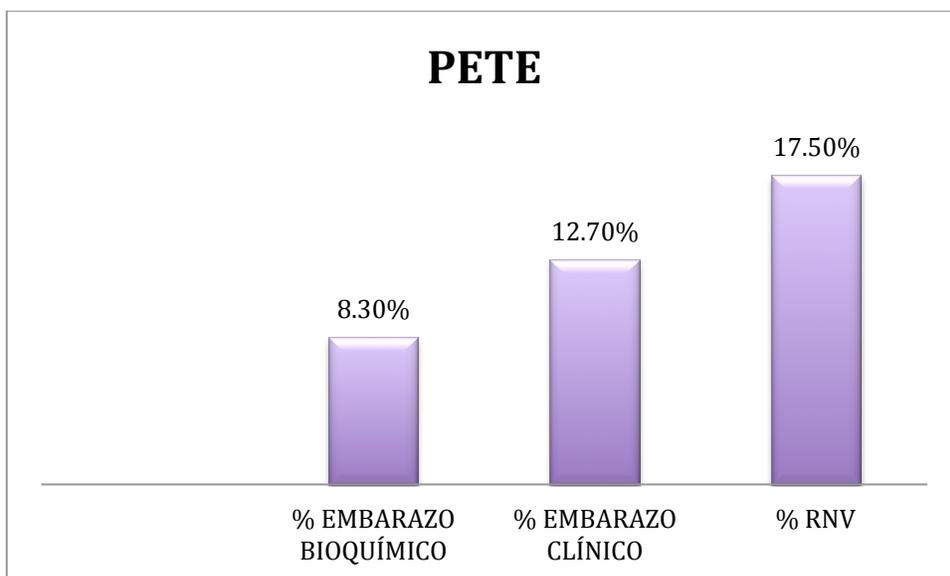
La tasa de embarazo de acuerdo a los embriones transferidos por ovodonación se muestra en la gráfica 8.

**GRÁFICA 8 DISTRIBUCIÓN DE TASA DE EMBARAZO CON OVODONACIÓN**



A continuación, la tasa de embarazo en las pacientes con preparación endometrial para transferencia de embriones se muestran en la siguiente gráfica 9.

**GRÁFICA 9 DISTRIBUCIÓN DE TASA DE EMBARAZO CON PETE**



Al establecer por grupo de edad el porcentaje de recién nacidos vivos encontramos que en el grupo de 35-39 años presentó el 45.9% de los recién nacidos vivos.

**GRÁFICA 10 DISTRIBUCIÓN DE EMBARAZO ÚNICO O MÚLTIPLE**

|                      |                  | EMBARAZO    |         |           |              |        | Total  |
|----------------------|------------------|-------------|---------|-----------|--------------|--------|--------|
|                      |                  | UNICO       | GEMELAR | TRILLIZOS | QUINTILLIZOS |        |        |
| <b>GRUPO DE EDAD</b> | MENOR DE 35 AÑOS | Recuento    | 32      | 15        | 4            | 1      | 52     |
|                      |                  | % del total | 26.23%  | 12.3%     | 3.3%         | 0.8%   | 42.6%  |
|                      | 35 A 39 AÑOS     | Recuento    | 44      | 8         | 1            | 3      | 56     |
|                      |                  | % del total | 36.07%  | 6.56%     | 0.82%        | 2.46%  | 45.90% |
|                      | MAYOR DE 40 AÑOS | Recuento    | 9       | 3         | 0            | 2      | 14     |
|                      |                  | % del total | 7.38%   | 2.46%     | 0.00%        | 1.64%  | 11.48% |
| <b>Total</b>         | Recuento         | 85          | 26      | 5         | 6            | 122    |        |
|                      | % del total      | 69.7%       | 21.3%   | 4.1%      | 4.9%         | 100.0% |        |

## DISCUSIÓN

En la actualidad se ha incrementado el uso de Técnicas de Reproducción Asistida y con mayor prevalencia en mujeres mayores de 40 años ya que la maternidad se posterga en la actualidad, pues deciden posponerla hasta cumplir sus proyectos personales.

En nuestro estudio encontramos que en base a la referencia (2), encontramos que el éxito de las técnicas de reproducción asistida en las mujeres mayores de 39 años continúan presentando tasas bajas de éxito que equivale al 30% de nuestra población.

Sabemos que entre los factores relacionados con infertilidad encontramos el peso corporal, nuestras pacientes presentan un IMC en rangos normales que corresponde al 57%, peso bajo en un 3% y obesidad que representa el 10.1% con menores tasas de embarazo en pacientes obesas y/o bajo peso, situación similar a lo publicado por Soderstrom (8).

Varios estudios concluyen mayores tasas de embarazos múltiples, bajo peso al nacer y alta mortalidad perinatal (6), sin embargo en nuestra población difiere ya que el 43% de las pacientes obtuvieron un recién nacido vivo de término, el 13% tuvieron dos recién nacidos vivos y el 2.5% presentaron trillizos.

Nuestra frecuencia de infertilidad de acuerdo al grupo etáreo es similar a lo publicado por Kuohung (26) en el cual reportan que a mayor edad mayor infertilidad. En nuestra población de estudio la tasa de infertilidad en mayores de 40 años es de 30% mientras que en el grupo de 35-39 años es de 40% esto es debido a que es mayor la población en éste grupo.

Entre las causas de infertilidad en nuestro grupo de estudio si está asociado un diagnóstico corresponde al 23% mientras si son dos o más diagnósticos corresponde al 77%. De acuerdo a las causas analizadas la de mayor prevalencia fue el factor edad (mujeres) con un 24% seguido del factor masculino con un 22%, en tercer lugar el factor tuboperitoneal con un 16%, en cuarto lugar la endometriosis con un 11% y finalmente la baja reserva ovárica con un 6%. Este análisis difiere con lo publicado por Kuohung (26) por el tipo de población estudiada por lo que es de suma importancia no generalizar estos datos a la población en general.

## **CONCLUSIONES**

54 de cada 100 pacientes presentan infertilidad primaria, 38 de cada 100 con infertilidad secundaria, 4 de cada 100 pacientes desean preservar su fertilidad y 3 de cada 100 son donadoras.

El grupo etáreo que presentó mayor tasa de infertilidad, es el que corresponde al de 35-39 años, esto es relacionado ya que la mayor población corresponde a éste grupo.

El factor edad es el que está más relacionado con la infertilidad, a mayor edad menor calidad ovocitaria.

De las pacientes estudiadas con menores resultados en tasa de embarazo con un recién nacido vivo fue en el grupo de más de 40 años, mientras que en el grupo de menores de 35 años se obtuvieron los mejores resultados que es lo esperado.

Actualmente se presenta un cambio radical en cuanto a postergar la maternidad ya que la mujer desea seguir estudiando o cumpliendo metas personales lo cual coloca al embarazo en un segundo o tercer plano.

La importancia de concientizar a las mujeres para preservar la fertilidad en edades reproductivas óptimas con la mejor calidad ovocitaria.

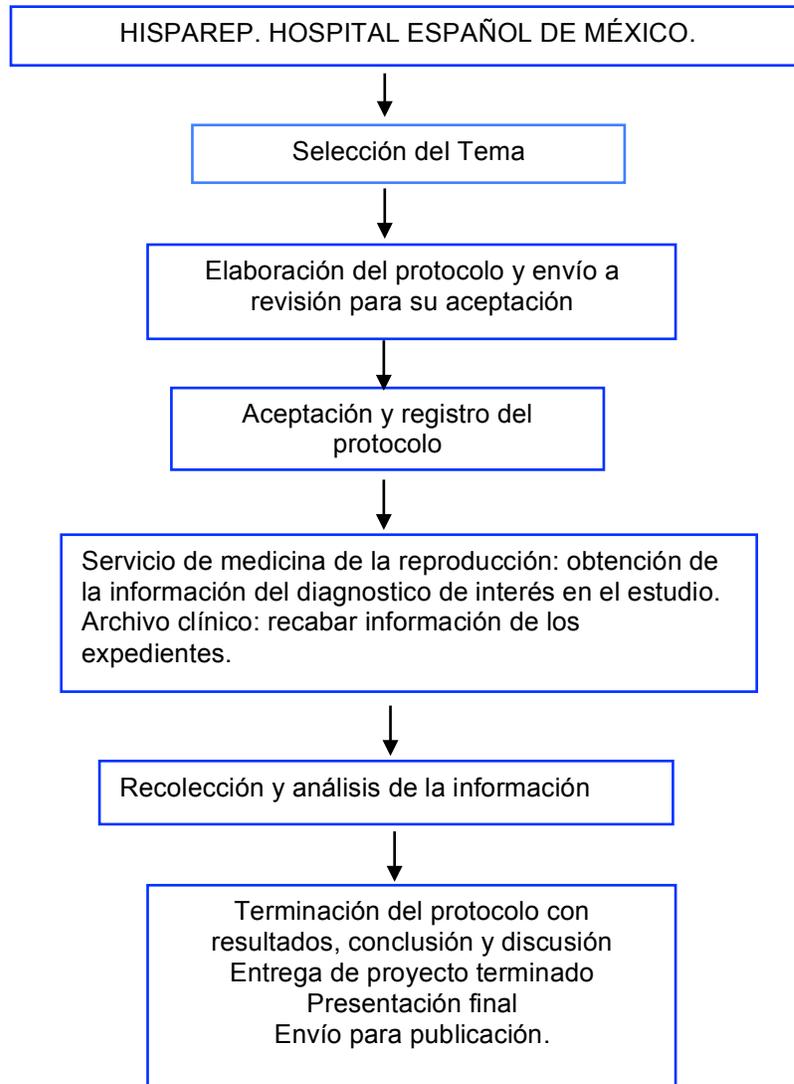
Los programas de ovodonación mejoran las tasas de embarazo en pacientes mayores de 40 años.

### 11.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

|   | Septiembre<br>Octubre<br>2014 | Noviembre<br>Diciembre<br>2014 | Enero<br>2015 | Febrero<br>2015 | Marzo<br>2015 | Abril<br>2015 | Mayo<br>2015 | Junio<br>2015 | Julio<br>2015 |
|---|-------------------------------|--------------------------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|--------------|---------------|---------------|
| Revisión Bibliográfica y elaboración de protocolo |                               |                                |               |                 |               |               |              |               |               |
| Registro de proyecto                              |                               |                                |               |                 |               |               |              |               |               |
| Revisión de expedientes e intervención            |                               |                                |               |                 |               |               |              |               |               |
| Análisis de datos                                 |                               |                                |               |                 |               |               |              |               |               |
| Resultados y conclusión                           |                               |                                |               |                 |               |               |              |               |               |
| Reporte para fines de titulación                  |                               |                                |               |                 |               |               |              |               |               |

## FLUJOGRAMA

### DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO



## **12. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Este estudio no requiere consentimiento informado, por tratarse de un estudio retrospectivo, en el cual, toda la información será obtenida del expediente clínico.

### 13. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1.-Castilla JA, Hernandez E, Cabello Y, Navarro JL, Hernandez J. et al. Assisted reproductive technologies in public and private clinics. Reproductive BioMedicine Online Vol 19. No 6. 2009 872–878.

2.- Arnott I, Cano I, Castro-Pita FJ, Diez E, Expósito A, et al .La reproducción asistida en el sistema sanitario español Revista Iberoamericana de Fertilidad .Vol. 19 - nº 2 - Marzo-Abril 2002.

3.- Galache-Vega P- Resultados obtenidos en un programa de reproducción asistida relacionada con el día de aspiración folicular: Análisis retrospectivo Ginecología y Obstetricia de México Vol. 74 2006 13-19.

4.-Matorras R. La fertilización in Vitro y la ICSI en el Hospital Universitario Cruces. Folleto Departamento del Salud del Gobierno Vasco Mayo 2013.

5.- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. Hum Reprod. 2008;23:324—8.

6.- Gaviño-Gaviño F, Guzmán-González E, Reyes-Muñoz E, Villalpando-Bravo JJ, Jáuregui-Meléndez RA Repercusión de la histeroscopia de consultorio en pacientes con antecedente de dos o más ciclos fallidos de fertilización in vitro, transferencia embrionaria e inyección intracitoplasmática del espermatozoide en un centro de reproducción asistida Vol 78, núm. 1, Enero 2010 1-9.

7.- Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. Hum Reprod 2004; 19: 2523-8.

- 8.- Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Mini review-developments in reproductive medicine. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. Hum Reprod 2006;21:3036-3043.
9. - Soderstrom-Anttila V, Foudila T, Hovatta O. A randomized comparative study of highly purified follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotrophin for ovarian hyperstimulation in an oocyte donation programme. Hum Reprod 1996; 11: 1864-70.
- 10.- Gil Raga F, Monzó A, Peinado I, Gil Gracia F, Cabo A, Romeu A. .Análisis de los resultados de ciclos de FIV-ICSI en parejas que no gestan tras cuatro inseminaciones Revista Iberoamericana de Fertilidad. Vol. 22- nº 2 - Marzo-Abril 2005.
- 11- Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. Fertil Steril 2003; 79: 330-9.
- 12.- Gallinelli A, Roncaglia R, Matteo ML, Ciaccio I, Volpe A, Facchinetti F. Immunological changes and stress are associated with different implantation rates in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2001; 76: 85-91.
- 13.- Salim R, Ben-Shlomo I, Colodner R, Keness Y, Shalev E. Bacterial colonization of the uterine cervix and success rate in assisted reproduction: results of a prospective survey. Hum Reprod 2002; 17: 337-40.
14. Pena JE, Klein J, Thornton M 2nd, Chang PL, Sauer MV. Successive pregnancies with delivery of two healthy infants in a couple who was discordant for human immunodeficiency virus infection. Fertil Steril 2002; 78: 421-3.

15.- Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Schmitt MP, Cranz C, Stoll-Keller F, Rongieres C, Bettahar-Lebugle K, Lang JM, Nisand I. Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. Hum Reprod 2003 ; 18 : 1244-9.

16.- Garrido N, Meseguer M, Bellver J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Report of the results of a 2 year programme of sperm wash and ICSI treatment for human immunodeficiency virus and hepatitis C virus serodiscordant couples. Hum Reprod 2004; 19: 2581-6.

17.- Reljic M, Vlaisavljevic V, Gavric V, Kovacic B, Cizek- Sajko M. Value of the serum estradiol level on the day of human chorionic gonadotropin injection and on the day after in predicting the outcome in natural in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil Steril 2001; 75: 539-43.

18.- Pena JE, Klein J, Thornton M 2nd, Chang PL, Sauer MV. Successive pregnancies with delivery of two healthy infants in a couple who was discordant for human immunodeficiency virus infection. Fertil Steril 2002; 78: 421-3.

19.- Kosmas IP, Kolibianakis EM, Devroey P. Association of estradiol levels on the day of hCG administration and pregnancy achievement in IVF: a systematic review. Hum Reprod 2004 ; 19: 2446-53.

20.- Shen S, Khabani A, Klein N, Battaglia D. Statistical analysis of factors affecting fertilization rates and clinical outcome associated with intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril 2003; 79: 355-60.

21.- Primi MP, Senn A, Montang M, Van der Ven H, Mandelbaum J, Veiga A, Barri P, Germond M. A European multicentre prospective randomized study to assess the use of assisted hatching with a diode laser and the benefit of an immunosuppressive antibiotic treatment in different patient populations. Hum Reprod 2004; 19: 2325-33.

- 22.- Terriou P, Sapin C, Giorgetti C, Hans E, Spach JL, Roulier R. Embryo score is a better predictor of pregnancy than the number of transferred embryos or female age. *Fertil Steril* 2001; 75: 525-31.
23. De Placido G, Wilding M, Strina I, Alviggi E, Alviggi C, Mollo A, Varicchio MT, Tolino A, Schiattarella C, Dale B. High outcome predictability after IVF using a combined score for zygote and embryo morphology and growth rate. *Hum Reprod* 2002; 17: 2402-9.
24. Windt ML, Kruger TF, Coetzee K, Lombard CJ. Comparative analysis of pregnancy rates after the transfer of early dividing embryos versus slower dividing embryos. *Hum Reprod* 2004 19: 1155-62.
25. Matorras R, Matorras F, Mendoza R, Rodriguez M, Remohi J, Rodriguez-Escudero FJ, Simon C. The implantation of every embryo facilitates the chances to implant in IVF programme: a mathematical model to predict pregnancy and multiple pregnancy rates. *Hum Reprod* 2005; 20: 2923-31.
26. Kuohun W, Hornstein M. Overview of infertility. *Uptodate* 2015.

## 14. ANEXO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO



RESULTADOS DE LOS PROGRAMAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDO DE ALTA COMPLEJIDAD DE 2007 A 2014 EN EL SERVICIO DE MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

### HOJA DE CONCENTRACIÓN DE DATOS:

#### DATOS DE LA PACIENTE:

Nº Paciente \_\_\_\_\_

IMC: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_

Semanas de Gestación: \_\_\_\_\_

Fecha de Inicio del ciclo: \_\_\_\_\_

Tipo de Pete: \_\_\_\_\_

#### TECNICA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Tipo de Técnica: \_\_\_\_\_

Recuperados \_\_\_\_\_

Ovocitos  
GI \_\_\_\_\_  
MI \_\_\_\_\_  
MII \_\_\_\_\_  
PM \_\_\_\_\_  
Maduros \_\_\_\_\_

Infertilidad: tipo 1 \_\_\_\_\_

tipo 2 \_\_\_\_\_

Espermatobioscopia Directa: \_\_\_\_\_

GnRHA \_\_\_\_\_

Embriones Vitrificados: \_\_\_\_\_

Dias de Transferencia: \_\_\_\_\_

% Fertilización: \_\_\_\_\_

Frracción Beta: \_\_\_\_\_

#### DATOS DEL PRODUCTO

Numero de Fetos: \_\_\_\_\_

RNV: \_\_\_\_\_

Edad Gestacional: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Elaboró: Dra Silvia Escalera de la Hoz  
Médico Residente.

## 15. LISTA DE ABREVIATURAS

|               |  |
|---------------|--|
| <b>FIV</b>    | Fertilización <i>in vitro</i>  |
| <b>FIV-TE</b> | Fecundación <i>in vitro</i> con transferencia de embriones   |
| <b>FSH</b>    | Hormona estimulante de folículos   |
| <b>GIFT</b>   | Transferencia intratubárica de gametos (Gamete IntraFallopian Transfert)                                       |
| <b>GnRH</b>   | Hormona liberadora de gonadotropinas   |
| <b>hCG</b>    | Hormona gonadotrofina coriónica  |
| <b>HCV</b>    | Virus de la Hepatitis C  |
| <b>IA</b>     | Inseminación artificial  |
| <b>ICSI</b>   | Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (Intra-Cytoplasmatic Sperm Injection)                           |
| <b>IIP</b>    | Inseminación intraperitoneal   |
| <b>IIUD</b>   | Inseminación intrauterina directa  |
| <b>IMC</b>    | Índice de masa corporal  |
| <b>PETE</b>   | Preparación endometrial para la transferencia de embriones   |
| <b>pH</b>     | Potencial de hidrógeno   |
| <b>PICSI</b>  | Inyección fisiológica intracitoplasmática de espermatozoides (Physiological Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) |
| <b>RNA</b>    | Ácido ribonucleico   |
| <b>RNV</b>    | Recién nacido vivo   |
| <b>SUZI</b>   | Inserción subzonal de espermatozoides (Sub Zonal Insemination)   |
| <b>TIPEO</b>  | Transferencia intraperitoneal de esperma y ovocitos  |
| <b>TRA</b>    | Técnicas de reproducción asistida  |
| <b>VIH</b>    | Virus de inmunodeficiencia adquirida   |