



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA

---

**Instituto Nacional de Perinatología**  
Isidro Espinosa de los Reyes

**RESPUESTA A LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN CICLOS FIV/  
ICSI Y SU RELACIÓN CON LA TASA DE EMBARAZO CLÍNICO Y  
DE RECIÉN NACIDO VIVO.**

**TESIS**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**  
**ESPECIALISTA EN**  
**“BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA”**

**PRESENTA:**  
Dr. Ángel Adrián Astorga Acevedo

Dra. Patricia Aguayo González  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION  
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN  
HUMANA**

Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo  
**DIRECTOR DE TESIS**

CIUDAD DE MÉXICO, 2019





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

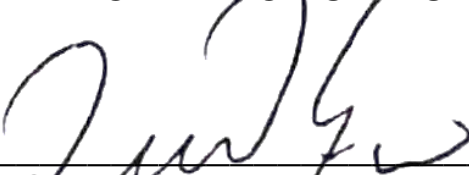
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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


## AUTORIZACIÓN DE TESIS

### RESPUESTA A LA ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN CICLOS FIV/ ICSI Y SU RELACIÓN CON LA TASA DE EMBARAZO CLÍNICO Y DE RECIÉN NACIDO VIVO.



---

**Dra. Viridiana Gorbea Chávez**

Directora de Educación en Ciencias de la Salud 

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



---

**Dra. Patricia Aguayo González**

Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la  
Reproducción Humana

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



---

**Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo**

Director de tesis

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

## ÍNDICE

Resumen .....	iii
Abstrac .....	iv
Introducción.....	5
Planteamiento del problema.....	9
Justificación .....	9
Pregunta de Investigación.....	10
Hipótesis .....	10
Objetivos	
Objetivo General .....	11
Objetivos Específicos.....	11
Diseño de Estudio	
Tipo de Estudio .....	12
Características del estudio .....	12
Universo .....	12
Criterios de Inclusión .....	12
Criterios de Exclusión .....	12
Material y Métodos .....	13
Análisis Estadístico .....	20
Resultados .....	21
Discusión .....	31
Conclusión.....	40
Referencias .....	42

## RESUMEN

**Antecedentes:** La meta principal de las técnicas de reproducción asistida es el nacimiento de un recién nacido vivo y sano. El número de ovocitos capturados en ciclos de fertilización in vitro es un posible predictor para recién nacido vivo. Se ha sugerido que una cantidad de ovocitos capturados entre 6 y 15 podría aumentar la tasa de nacido vivo.

**Objetivo:** Determinar la tasa de recién nacido vivo y su relación con la respuesta a la estimulación ovárica controlada en pacientes sometidas a ciclo de FIV / ICSI.

**Material y Métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva, se analizaron 1186 ciclos de hiperestimulación ovárica controlada de los cuales 1020 llegaron a la transferencia embrionaria. Se analizó tasa embarazo clínico y de recién nacido de acuerdo con la respuesta ovárica (pobre respuesta, respuesta subóptima, óptima e hiperrespuesta)

**Resultados:** La tasa de embarazo clínico fue del 33.3% y de recién nacido fue de 22.9% por ciclo de FIV con transferencia de embriones en fresco. Se encontró asociación entre el número de ovocitos capturados, la tasa de embarazo clínico y de nacido vivo la cual aumentó con el incremento del número de ovocitos capturados siendo mayor cuando se capturaron entre 10 y 15 ovocitos (OR 1.333 IC 95% 1.33 – 2.41)

**Conclusiones:** El número de ovocitos capturados es un indicador pronóstico de éxito clínico. Los resultados mostraron una relación entre el número de ovocitos y la tasa de nacido vivo en ciclos de FIV. El rango óptimo de ovocitos para maximizar la tasa de nacido vivo es entre 10 y 15.

**Palabra clave:** número de ovocitos, fertilización in vitro, embarazo clínico, tasa de nacido vivo.

## ABSTRACT

**Background:** The main goal of assisted reproduction techniques is the birth of a healthy and living newborn. The number of oocytes captured in in vitro fertilization cycles is a possible predictor for live newborns. It has been suggested that an amount of oocytes captured between 6 and 15 could increase the live birth rate.

**Objective:** To determine the rate of live newborn and its relationship with the response to controlled ovarian stimulation in patients undergoing IVF / ICSI cycle.

**Material and Methods:** Retrospective cohort study, 1186 cycles of controlled ovarian hyperstimulation were analyzed, of which 1020 reached the embryo transfer. The clinical and newborn pregnancy rate was analyzed according to the ovarian response (poor response, suboptimal response, optimal response and hyperresponsiveness)

**Results:** The clinical pregnancy rate was 33.3% and the newborn was 22.9% per IVF cycle with fresh embryo transfer. An association was found between the number of captured oocytes, the clinical pregnancy rate and the live birth rate, which increased with the increase in the number of oocytes captured, being higher when 10-15 oocytes were captured (OR 1.333 IC 95% 1.33 - 2.41).

**Conclusions:** The number of oocytes captured is a prognostic indicator of clinical success. The results showed a relationship between the number of eggs and the live birth rate in IVF cycles. The optimal range of oocytes to maximize the live birth rate is between 10 and 15.

**Keywords:** number of oocytes, in vitro fertilization, clinical pregnancy, live birth rate

## INTRODUCCIÓN

La infertilidad se define como una enfermedad del sistema reproductivo que se caracteriza por la incapacidad de lograr un embarazo clínico tras 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin anticoncepción <sup>(1)</sup>. De acuerdo con la OMS la infertilidad tiene una incidencia de entre el 10 al 15 % de las parejas en edad reproductiva, cifra que equivale a 80 millones de parejas en el mundo; en México cifras presentadas por el Consejo Nacional de Población indican que el 17 por ciento de las parejas mexicanas en edad reproductiva cursa con algún trastorno relacionado con la infertilidad <sup>(2)</sup>.

En las parejas con fertilidad comprobada, la tasa promedio mensual de concepción es sólo de 20 a 25%; la tasa máxima es de 33% en el primer mes de intentarlo, y desciende rápidamente, alrededor de 5% cada mes a partir de entonces <sup>(2)</sup>, por lo que la expectativa de cualquier tratamiento para la infertilidad debería juzgarse contra esas cifras.

Desde hace más de 30 años, el uso de las técnicas de reproducción asistida ha aumentado dramáticamente en todo el mundo haciendo posible el logro de un embarazo para muchas parejas infértiles. El mayor porcentaje de los embarazos logrados por FIV se producen dentro de los tres primeros ciclos, no obstante, son pocas, relativamente, las transferencias que se siguen de un embarazo que llegue a término <sup>(3)</sup>. Las estadísticas más favorables afirman que sólo entre el 35 al 45% de las parejas terminan con un hijo en casa <sup>(4)</sup>.

La introducción de la estimulación ovárica en la FIV ha sido un hito clínico vital para aumentar las tasas de éxito y actualmente la mayoría de los ciclos de FIV implican la estimulación ovárica destinada a optimizar el número de ovocitos recuperados <sup>(5)</sup>.

Diversos estudios han demostrado que el número de ovocitos capturados en ciclos de fertilización in vitro es un posible predictor para recién nacido vivo, y se ha sugerido que entre 6 y 15 ovocitos es la cantidad óptima para ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones en fresco, y que, la tasa de recién nacidos disminuye si el número de ovocitos capturados es menor o mayor a esas cifras. <sup>(6)</sup>

En el año 2011 Sesh Sunkara y colaboradores realizaron un estudio cuyo objetivo fue reportar la asociación entre el número de ovocitos capturados y la tasa de nacido vivos en 400 135 ciclos de fertilización in vitro, los resultados de este estudio sugieren que el número de ovocitos capturados para maximizar la tasa de nacido vivo es de 15. <sup>(7)</sup> Esta misma autora, en un estudio realizado en el año 2013, en el cual explora la asociación entre la respuesta a la estimulación ovárica y la tasa de aborto en 124 351 ciclos de fertilización in vitro, reporta que la tasa de aborto cae de 20 % a 13 % conforme aumenta el número de ovocitos capturados. <sup>(8)</sup>

En un estudio más reciente, publicado por Denis Vaughan y colaboradores en 2016, reportan que la tasa de embarazo y nacido vivo es superior cuando se logra la captura de más de 15 ovocitos y que incluso, gracias a los métodos actuales de criopreservación, un solo ciclo de estimulación podría dar lugar a 2 recién nacidos en el 25 % de los pacientes. <sup>(9)</sup> Resultados similares han sido reportados por



Magnusson <sup>(10)</sup>, Baker <sup>(11)</sup>, Drakopoulos <sup>(12)</sup> y Stewars <sup>(13)</sup>. Sin embargo, algunos de estos autores también han reportado que en tanto mayor sea el número de ovocitos capturados también aumenta el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica <sup>(13)</sup> y de recién nacidos con bajo peso <sup>(12)</sup>.

Debido a que en la actualidad el éxito de las técnicas reproducción asistida, se enfoca más, que solo lograr un embarazo, en el nacimiento de un **recién nacido** sano, es conveniente identificar variables dentro del proceso de estimulación ovárica y como resultado de ella para lograr un recién nacido vivo.

Por lo anterior, consideramos que es importante identificar factores pronósticos (desde la estimulación ovárica) asociados con el éxito de las técnicas de reproducción asistida, y esta es la razón por la cual nos propusimos realizar un estudio para determinar la **tasa de recién nacido vivo y su relación con la respuesta a la estimulación ovárica en pacientes sometidas a ciclo de FIV / ICSI. Así mismo, como objetivos secundarios se analizó la tasa de fertilización y de embarazo clínico de acuerdo con el número de ovocitos capturados y se analizarán las variables asociadas al proceso de hiper estimulación ovárica controlada.**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido a que cada vez son más las parejas con diagnóstico de infertilidad que requieren de técnicas de reproducción asistida para tratar de lograr un embarazo, es necesario identificar los factores que pueden estar relacionados al pronóstico y sobre todo a la obtención de un recién nacido sano el cual es el objetivo de las técnicas de reproducción asistida. Entre algunos los factores que pueden estar asociados a un desenlace favorable del TRA se encuentran los relacionados a la mujer como edad, índice de masa corporal, tipo de infertilidad; los asociados a la técnica de reproducción como tipo de ciclo, duración y dosis de gonadotropinas, número de ovocitos capturados, ovocitos fertilizados, número de embriones transferidos entre otros.

## **JUSTIFICACIÓN**

El conocer la influencia que podrían tener ciertos factores (entre ellos la respuesta a la estimulación ovárica) con la tasa de embarazo y de recién nacido vivo en un programa institucional de reproducción asistida, podrá permitir ofrecer un pronóstico sobre el resultado esperado para determinado grupo de pacientes, y también elaborar estrategias de tratamiento de acuerdo a las características de las pacientes con la finalidad de maximizar los resultados de acuerdo a las características de las pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la relación entre la tasa de recién nacido vivo y la respuesta a la estimulación ovárica controlada (número de ovocitos capturados) en pacientes sometidas a ciclo de FIV / ICSI en el Instituto Nacional de Perinatología?

## **HIPÓTESIS**

La tasa de embarazo clínico y de recién será distinta de acuerdo con la respuesta ovárica (respuesta pobre, respuesta subóptima, respuesta optima e hiperrespuesta) a la estimulación ovárica controlada.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Principal:**

Determinar la tasa de recién nacido vivo y su relación con la respuesta a la estimulación ovárica controlada en pacientes sometidas a ciclo de FIV / ICSI en el Instituto Nacional de Perinatología.

### **Objetivos Específicos**

Determinar la tasa de fertilización, tasa de embarazo clínico y tasa de nacido vivo de acuerdo con el número de ovocitos capturados en pacientes sometidas a ciclo de FIV / ICSI en el Instituto Nacional de Perinatología.

Analizar la relación entre edad y la tasa de nacido vivo de acuerdo con el número de ovocitos capturados.

Determinar la relación entre la tasa de recién nacido vivo y número de ovocitos capturados de acuerdo con el índice de masa corporal, dosis de FSHr y tasa de fertilización.

**Tipo de Estudio:**

Cohorte Retrospectiva (Cohorte histórica)

**Características del estudio:**

- a) Por la participación del investigador Observacional
- b) Por temporalidad del estudio Longitudinal
- b) Por la lectura de los datos Retro lectivo
- d) Por el análisis de datos Analítico

**Universo:**

Pacientes con diagnóstico de infertilidad que fueron sometidas a técnicas de reproducción asistida (FIV / ICSI) en el Instituto Nacional de Perinatología.

**Población Elegible:**

Mujeres con diagnóstico de infertilidad que fueron sometidas a técnicas de reproducción asistida (FIV / ICSI), en las cuales se realizó transferencia de embriones en fresco, quienes lograron un embarazo y dieron lugar a un recién nacido vivo durante el periodo de enero de 2012 a marzo de 2017 en el Instituto Nacional de Perinatología.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Mujeres mayores de 18 años sometidas a ciclo de FIV / ICSI.

Mujeres en quienes se realizó transferencia en fresco de embriones.

Control prenatal y resolución de embarazo en el INPer.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Mujeres con enfermedad sistémica no controlada

Control prenatal o resolución embarazo fuera del INPer

## **MATERIAL Y METODOS**

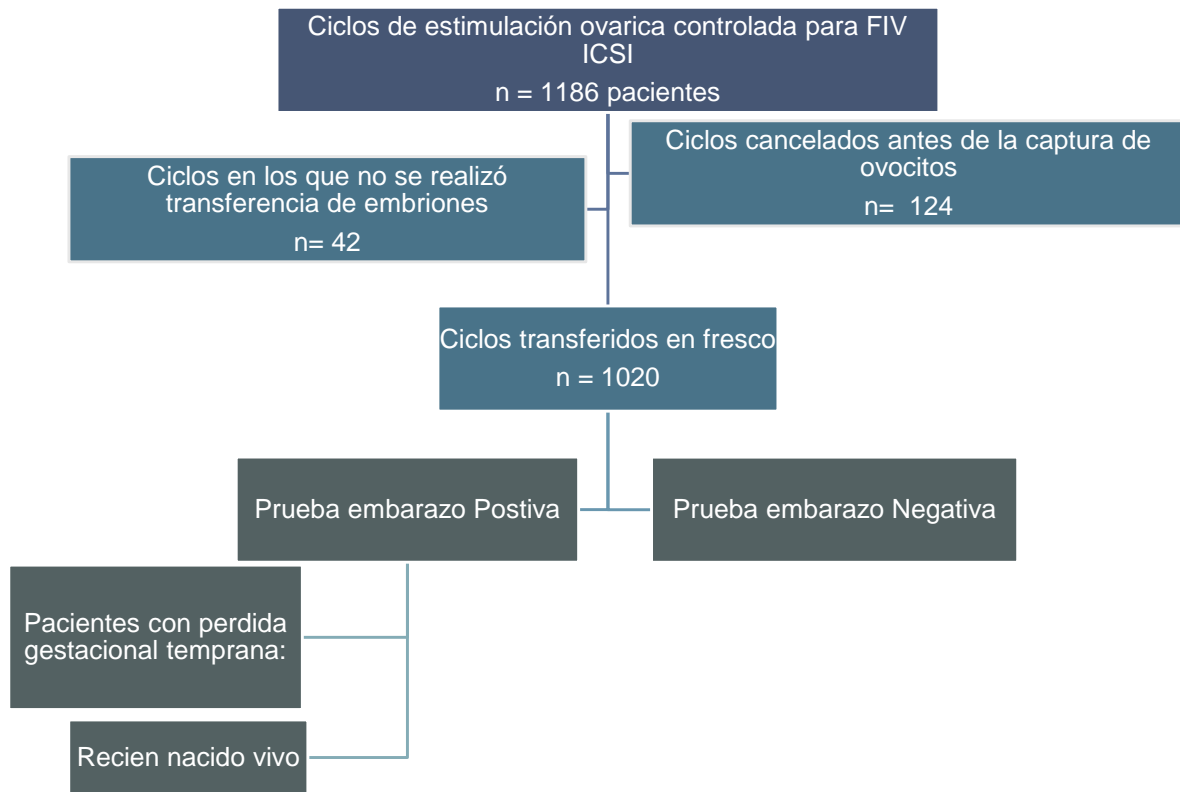
Se realizó un estudio retrospectivo, en el cual se incluyeron a 1020 pacientes que se sometieron ciclo de estimulación ovárica controlada para FIV / ICSI y que llegaron a la transferencia embrionaria, en el periodo de enero de 2012 a marzo de 2017.

Se incluyeron todas las mujeres que iniciaron con estimulación ovárica controlada dentro del periodo descrito, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron excluidas las mujeres que no concluyeron el protocolo de estimulación ovárica controlada, o no se realizó la transferencia de embriones.

Para su estudio, las mujeres fueron divididas en cuatro grupos de acuerdo con la respuesta ovárica a la estimulación: Grupo I baja respuesta (< 4 ovocitos recuperados), Grupo II respuesta sub óptima (4-9 ovocitos recuperados), Grupo III respuesta óptima (entre 10 y 15 ovocitos recuperados) y grupo IV hiper respuesta (> 15 ovocitos recuperados).

En la población general, así como en cada grupo de estudio, se estudiaron como variables primarias la tasa de nacido vivo y el número de ovocitos capturados de acuerdo con la respuesta ovárica y como variables secundaria se analizó la tasa de fertilización, tasa de embarazo clínico, y tasa de recién nacido; así mismo, se describieron variables secundarias como edad, protocolo de estimulación, nivel de estradiol el día de disparo, número de folículos totales, número de folículos maduros, número de ovocitos capturados, tipo de respuesta a la estimulación, dosis de FSH, nivel de P4 el día de aplicación de hCG entre otras.

Ilustración 1.- Diagrama de flujo de selección de pacientes



### Protocolo de estimulación

Las mujeres fueron sometidas a distintos protocolos de estimulación ovárica, el cual fue seleccionado de acuerdo con las características de cada paciente en relación con la edad, tiempo y tipo de infertilidad, y factor causante de infertilidad.

Para los protocolos con agonista de GnRH largo y corto (flare), se utilizó Acetato de Leuprolide (Lucrin, Abbott). En el protocolo largo se inició el agonista de GnRH en la mitad de la fase lútea del ciclo previo (día 21) a dosis de 1 mg/día aplicado de

manera subcutánea (SC), se comprobó desensibilización hipofisaria el primero o segundo día de menstruación (FSH y LH < 5 UI/ml); una vez alcanzada, se disminuyó la dosis a 0.5 mg/día SC y se inició el protocolo de estimulación ovárica respectivo. Para el protocolo corto (flare) se inició el primer día del ciclo a dosis de 1 mg/día SC disminuyendo la dosis a 0.5 mg/día a partir del cuarto día. En ambos protocolos, se aplicó el agonista hasta el día de la aplicación de hormona gonadotropina coriónica humana recombinante (hCGr).

En los ciclos con antagonista de GnRH se utilizó Cetrorelix (Cetrotide, Merck Serono) en esquema de flexible. Se inició con dosis de 0.25 mg /día SC a partir del día en que se encontró un folículo  $\geq$  a 14 mm, o niveles de estradiol por arriba de 400 pg/ ml, prolongándose la aplicación del antagonista de GnRH hasta el día de la aplicación de hCGr.

Previa realización de ultrasonido basal (día 2 o 3 del ciclo menstrual), en el cual se realizó cuenta de folículos antrales, medición de volumen ovárico y grosor endometrial; las mujeres iniciaron la estimulación ovárica; así mismo, en ese día se realizó determinación del nivel de FSH, LH, estradiol y progesterona séricos. El seguimiento folicular se realizó a partir del quinto día de iniciada la estimulación ovárica controlada y luego cada tercer día o antes en caso necesario. En cada visita de seguimiento folicular se tomaron determinaciones de LH, FSH, estradiol y progesterona sérica.



Para la estimulación ovárica, se utilizó Hormona Folículo Estimulante recombinante (FSHr) en forma de Folitropina Alfa (Gonal F, Merck Serono) con dosis inicial entre 150 – 300 UI/día SC y/o Hormona Gonadotropina Menopáusica Humana (hMG) (Merapur, de Ferring) con dosis de inicio entre 75- 300 UI/día; de acuerdo a edad, IMC, número de folículos antrales y niveles hormonales. Las dosis se ajustaron a los 5 días de iniciada la estimulación ovárica controlada y luego cada tercer día, aumentando o disminuyendo la dosis de acuerdo a la respuesta ovárica de cada paciente. La inducción de la ovulación se realizó con hCGr 250 mcg SC (Ovidrel, Merck Serono).

La aplicación de la hCGr se indicó al contar con 3 folículos  $\geq$  18 mm de diámetro. La captura ovular se realizó 34 a 35 horas posterior a la aplicación de hCGr bajo guía ultrasonográfica y sedación. Los ovocitos capturados fueron fertilizados In Vitro por FIV o ICSI de acuerdo con la técnica habitual<sup>(14)</sup> y la transferencia embrionaria se realizó el día 3 ó 5 posterior a la captura de ovocitos.

A todas las mujeres se les administró soporte de la fase lútea con progesterona micronizada (Geslutin, Asofarma) 600 mg/día vía vaginal. A partir del día 14 posterior a la transferencia embrionaria se realizó determinación de los niveles séricos de  $\beta$ -hCG, a las mujeres con resultados positivos se les realizó seguimiento con ultrasonido para determinar la tasa de implantación y de embarazo clínico.

## **Análisis de niveles hormonales**

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

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de Variable	Nivel de Medición
Nacido Vivo	Producto de la concepción expulsado o extraído de forma completa del cuerpo de su madre, independientemente de la duración del embarazo, que después de dicha separación respire y presente signos vitales como frecuencia cardíaca, pulsaciones del cordón umbilical o movimientos efectivos de los músculos de contracción voluntaria.	Nominal Dicotómica	0 no 1 Si
Embarazo Clínico	Gestación en la que se observa embrión con latido cardíaco presente por ecografía.	Nominal Dicotómica	0 no 1 Si
Prueba embarazo	Medición de niveles de hCG mayor a 5, medidos el día 14 post transferencia de embriones	Nominal Dicotómica	0 negativa 1 positiva
Respuesta Ovárica	Grupos de acuerdo con la respuesta ovárica a la estimulación: Grupo I baja respuesta (< 4 ovocitos recuperados), Grupo II respuesta sub optima (4-9 ovocitos recuperados), Grupo III respuesta optima (entre 10 y 15 ovocitos recuperados) y grupo IV hiper respuesta (> 15 ovocitos recuperados).	Nominal Politómica	1 baja respuesta 2 sub optima 3 optima 4 hiper respuesta
Número ovocitos capturados	Número de ovocitos capturados, al término de a la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas y 36 horas posterior aplicación de la hCGr	Cuantitativa Discreta	Número de ovocitos
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa Discreta	Años
IMC	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Cuantitativa Continua	Kg/m <sup>2</sup>
Tipo de Infertilidad	La infertilidad primaria se refiere a las parejas que no han podido quedar en embarazo después de al menos un año de relaciones sexuales sin usar métodos anticonceptivos. La infertilidad secundaria se refiere a las parejas que han podido quedar embarazadas al menos una vez, pero que ahora no pueden.	Nominal Dicotómica	1 primaria 2 secundaria
Tiempo de Infertilidad	Tiempo transcurrido desde que la pareja inicia con la búsqueda del embarazo.	Cuantitativa Discreta	Años
Ovocitos MII	Ovocitos en fase de meiosis II reportados por el laboratorio de reproducción asistida posterior a captura de ovocitos.	Cuantitativa Discreta	Número ovocitos MII
Ovocitos Fertilizados	Se refiere a la presencia de dos pronúcleos, en los ovocitos a los que se les realizo fertilización in vitro.	Cuantitativa Discreta	Número ovocitos fertilizados
Dosis total FShr	Dosis total de gonadotropina (FShr) utilizada durante la estimulación ovárica.	Cuantitativa Continua	UI
Dosis total hMG	Dosis total menotrofina (hMG) utilizada durante la estimulación ovárica.	Cuantitativa Continua	UI

Nivel FSH Basal	La concentración sérica de FSH determinada el día 2 del ciclo menstrual por inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (IMMULITE® 2000 Systems, SIEMENS)	Cuantitativa Continua	mUI/ml
Nivel LH Basal	La concentración sérica de LH determinada el día 2 del ciclo menstrual por inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (IMMULITE® 2000 Systems, SIEMENS)	Cuantitativa Continua	mUI/ml
Nivel Estradiol Basal	La concentración sérica de Estradiol determinada el día 2 del ciclo menstrual por inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (IMMULITE® 2000 Systems, SIEMENS)	Cuantitativa Continua	pg/ml
Nivel Estradiol Dia hCGr	La concentración sérica de Estradiol determinada el día de la aplicación de hCGr por inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (IMMULITE® 2000 Systems, SIEMENS)	Cuantitativa Continua	pg/ml
Nivel Progesterona Dia hCGr	La concentración sérica de Estradiol determinada el día de la aplicación de hCGr por inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida (IMMULITE® 2000 Systems, SIEMENS)	Cuantitativa Continua	ng/mL

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La recolección de datos y análisis estadístico se realizó utilizando el Software Stata Statistical Package for the Social Sciences versión 23. En la presentación de resultados utilizó estadística descriptiva para caracterizar la muestra a través de frecuencias, porcentajes y medidas de resumen de tendencia central y de dispersión. Para conocer la distribución de los datos cuantitativos se aplicó la prueba de Kolmogorov Smirnov. En el análisis bivariado se aplicó chi cuadrada o, en su caso, el test exacto de Fisher para comparar proporciones entre muestras independientes, el riesgo se midió con Odds Ratio, se aplicó t de Student o, en su caso, U de Mann-Whitney para comparar dos medias entre 2 grupos y la prueba de Kruskal – Wallis o ANOVA para comparar 3 o más grupos. En el análisis multivariado se utilizó el modelo de regresión logística binaria con el método de Introducción para seleccionar los factores pronósticos de embarazo clínico y recién nacido vivo. En todos los contrastes de hipótesis se eligió una p menor a 0.05 como error alfa.

## RESULTADOS

### Características clínicas de la población

Se incluyeron en el estudio 1020 mujeres que completaron el protocolo de HOC con transferencia de embriones en fresco. A continuación, se describen las características generales de las pacientes:

La edad promedio en la población general fue de  $34 \pm 4$  años, el índice de masa corporal fue de  $25.4 \pm 3$  Kg/m<sup>2</sup>, de las cuales 43.5% se encontraban con un IMC normal, 51.2% con sobrepeso y 5.2% se encontraba en la categoría de obesidad. En relación con el tipo de infertilidad, el 62.4% presentaba una infertilidad primaria, el tiempo de infertilidad fue de  $7 \pm 4$  años; la causa de infertilidad predominante fue el factor mixto en el 47% de los casos, pero la causa más frecuente como factor individual fue el factor tubo peritoneal en el 23.4% de las pacientes (tabla1).

**Tabla 1. Características clínicas de la población**

	Media	DE	(n = 1020)	%
Edad (años)	34	4		
Índice Masa Corporal (Kg/m <sup>2</sup> )	25.4	3.0		
Categoría IMC				
Normal			441	43.5%
Sobre peso			519	51.2%
Obesidad			53	5.2%
Tiempo de Infertilidad (años)	7	4		
Tipo de Infertilidad				
Primaria			636	62.4%
Secundaria			384	37.6%
Causa de Infertilidad				
Factor Endocrino Ovárico			183	18.6%
Factor Tubo Peritoneal			230	23.4%
Endometriosis III - IV			28	2.9%
Factor Uterino			26	2.6%
Factor Masculino			39	4.0%
Mixto			462	47.0%
Inexplicable			14	1.4%

## Características de los ciclos de HOC

En cuanto al análogo de GnRH, en el 83.7% de los ciclos se utilizó un protocolo con antagonista. El promedio de gonadotropinas utilizadas fue de 2225 UI; el nivel de Estradiol el día de la aplicación de hCGr fue de  $1615.75 \pm 790.3$  pg/ml, el de Progesterona de  $1.11 \pm 0.75$  ng/ml y el grosor del endometrio de  $10.6 \pm 2.2$  mm (borrar). En cuanto a la técnica de reproducción asistida utilizada en el 72.9 % de las pacientes se utilizó fertilización in vitro y en 27.1% ICSI (tabla 2).

**Tabla 2. Características de los Ciclos de HOC**

		N=1020	%	Media	DE
Tipo de Ciclo	Flare	96	9.4%		
	Largo	70	6.9%		
	Antagonista	854	83.7%		
Dosis Total Gonadotropina (UI)				2225.0	790.3
Estradiol día HCG (pg/ml)				1615.75	1065.70
Progesterona día HCG (ng/ml)				1.11	.75
Endometrio día HCG (mm)				10.6	2.2
TRA utilizada	FIV	744	72.9%		
	ICSI	276	27.1%		

## Resultados de los ciclos de FIV / ICSI

Del total de ciclos iniciados se obtuvieron un total de 7828 ovocitos, de los cuales 5948 (76%) se reportaron en metafase II y fertilizaron un total de 4959 (63%). La tasa de embarazo clínico fue del 33.3% y la de recién nacido vivo de 23.9% (Tabla 3).

**Tabla 3. Resultados de ciclos de FIV / ICSI**

	Total	Media	DE	N=1020	%
Ovocitos capturados	7828	8	4		100%
Ovocitos MII	5948	6	3		76%
Ovocitos fertilizados	4959	5	3		63%
Embarazo				340	33.3%
Recién Nacido Vivo				244	23.9%

### Características de los ciclos de HOC de acuerdo con la respuesta ovárica

De acuerdo con el número de ovocitos capturados se clasificó la respuesta ovárica como pobre, sub optima, optima e hiperrespuesta. La respuesta sub optima se presentó en 46.5% de los ciclos, seguida por una respuesta optima (23.3%); la media de ovocitos para cada uno de esos grupos se describe en la Tabla 4.

**Tabla 4. Clasificación la población de acuerdo con la respuesta Ovárica**

		Pacientes		Ovocitos Capturados		
		N=1020		N	Media	DE
		n	%			
Respuesta ovárica	Pobre	203	19.9%	414	2	1
	Sub optima	474	46.5%	3002	6	2
	Optima	238	23.3%	2850	12	2
	Hiperrespuesta	105	10.3%	2154	15	3

En la tabla 5 se observan las características de la población de acuerdo con la respuesta ovárica. La edad en el grupo pacientes con respuesta pobre fue significativamente mayor que en el resto de los grupos  $35 \pm 3$  vs  $34 \pm 3$  vs  $33 \pm 4$  en los grupos de respuesta sub optima, respuesta optima e hiperrespuesta ( $p < 0.05$ ).



En cuanto al tiempo y tipo de infertilidad no se observó diferencia significativa ( $p > 0.05$ ). Con relación a los protocolos de estimulación ovárica utilizados, el protocolo flare se utilizó con mayor frecuencia en el grupo con respuesta pobre en el 36% de las pacientes y el antagonista fue el más utilizado en el grupo con hiper respuesta en un 90.5% de los ciclos ( $p < 0.05$ ).

Los requerimientos de gonadotropinas fueron distintos en cada uno de los grupos, encontrándose diferencia significativa entre el grupo con pobre respuesta y respuesta sub óptima y entre estos y los otros dos grupos de respuesta óptima e hiper respuesta, siendo mayor en el grupo de pobre respuesta ( $2534.7 \pm 815.7$ ) y el grupo de hiper respuesta el que menor requerimiento tuvo ( $1860.7 \pm 668.7$ )  $p < 0.05$ .

En cuanto a los niveles de estradiol el día de aplicación de hCGr mostraron diferencia significativa en cada uno de los grupos siendo el grupo de hiper respuesta el que presentó los mayores niveles ( $2837.1 \pm 1545.6$  pg/ml) y el de pobre respuesta el de los niveles más bajos ( $941.53 \pm 571.4$  pg/ml)  $p < 0.05$ .

Los niveles de progesterona en día de la aplicación de hCGr fueron superiores en el grupo respuesta óptima e hiper respuesta en comparación con los grupos de respuesta sub óptima y pobre ( $1.47 - 1.28$  vs  $1.04 - 0.90$ )  $p < 0.05$ . (Tabla 5)

**Tabla 5. Características de ciclo de HOC de acuerdo con la respuesta ovárica**

	Respuesta ovárica											
	Pobre N= 203			Sub optima N= 474			Optima N=238			Hiper respuesta N=105		
	Media	DE	%	Media	DE	%	Media	DE	%	Media	DE	%
Edad	35 <sub>a</sub>	3		34 <sub>b</sub>	4		33 <sub>b</sub>	4		33 <sub>b</sub>	4	
Tiempo de Infertilidad	6 <sub>a</sub>	3		7 <sub>a</sub>	4		6 <sub>a</sub>	3		6 <sub>a</sub>	3	
Tipo de Infertilidad	Primaria		64.0%			61.6%			63.4%			60.0%
	Secundaria		36.0%			38.4%			36.6%			40.0%
Tipo de Ciclo	Flare		16.3% <sub>a</sub>			8.9%			6.7%			4.8%
	Largo		7.4%			7.2%			6.7%			4.8%
	Antagonista		76.2%			83.9%			86.6%			90.5% <sub>a</sub>
Dosis Total Gonadotropina	2534.7 <sub>a</sub>	815.7		2260.9 <sub>b</sub>	792.5		2050.1 <sub>c</sub>	703		1860.7 <sub>c</sub>	668.7	
Estradiol día HCG	941.53 <sub>a</sub>	571.4		1450.0 <sub>b</sub>	834.9		1981.7 <sub>c</sub>	961		2837.1 <sub>d</sub>	1545.6	
Progesterona día HCG	.90 <sub>a</sub>	.79		1.04 <sub>a</sub>	.60		1.28 <sub>b</sub>	.80		1.47 <sub>b</sub>	.90	
Endometrio día HCG	10.5 <sub>a</sub>	2.2		10.7 <sub>a</sub>	2.2		10.7 <sub>a</sub>	2.1		10.4 <sub>a</sub>	2.6	

Los valores de la misma fila y subtabla que no comparten el mismo subíndice son significativamente diferentes en  $p < .05$  en la prueba de dos caras de igualdad para proporciones de las columnas.

### Resultados de las TRA de acuerdo con la Respuesta Ovárica

El promedio de los ovocitos capturados, ovocitos en MII y ovocitos fertilizados fue menor en el grupo de respuesta pobre y superior en el grupo de hiper respuesta, sin embargo, al analizar las proporciones de ovocitos maduros respecto a los capturados, se observó que el grupo de hiper respuesta tenía menor número de ovocitos en MII y el grupo de pacientes con pobre respuesta el mayor (89.8 vs 79.1 vs 83.2 vs 79  $p < 0.001$ ).

Con relación a la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo, al compararla con el grupo de mujeres con respuesta pobre la primera fue significativamente mayor en la medida en que aumentó el número de ovocitos capturados (17.7% vs 35.8%, 43.6%, 28.57%) ( $p < 0.05$ ), esta misma tendencia se encontró en cuanto a la tasa de nacido vivo entre los grupos ( $p < 0.05$ ) (Tabla 6).

**Tabla 6. Relación entre resultados de la TRA y respuesta ovárica**

	Pobre N= 203			Sub optima N= 474			Optima N= 238			Hiper respuesta N=105			p
	Total	Media	%	Total	Media	%	Total	Media	%	Total	Media	%	
Ovocitos capturados	414	2	100%	3002	6	100%	2850	12	100%	2154	21	100%	0.001
Ovocitos MII	372	2	89.8%	2376	5	79.14%	2374	10	83.29%	1703	16	79%	0.001
Ovocitos fertilizados	324	2	78.26%	1970	4	65.62%	2004	8	70.31%	1287	12	59.74%	0.001
Embarazo Clínico	36		17.7% <sub>a</sub>	170		35.8% <sub>b, c</sub>	104		43.6% <sub>b</sub>	30		28.57% <sub>a, c</sub>	0.001
Recién Nacido Vivo	29		14.2% <sub>a</sub>	118		24.8% <sub>b</sub>	74		31.0% <sub>b</sub>	23		21.9% <sub>a, b</sub>	0.001

En la tabla 7 se muestra el análisis bivariado entre respuesta ovárica, tasa de embarazo clínico y tasa de recién nacido vivo. El grupo de pacientes con respuesta pobre e hiperrespuesta tuvo menor probabilidad de lograr un embarazo (OR 0.364 IC 95% 0.247– 0.536) y ( OR 0.781 IC 95% 0.50 – 1.218) respectivamente, en comparación con el grupo de pacientes con respuesta optima (OR 1.333 IC 95% 1.33 – 2.41), alcanzando diferencia significativa a favor de este último; sin embargo el grupo de pacientes con repuesta sub optima tienen una mejor probabilidad de lograr un embarazo en comparación con las pacientes con respuesta pobre e hiperrespuesta pero sin alcanzar diferencia significativa.

Como se puede se observar en la tabla 7 y graficas 1 y 2, el mayor porcentaje de pacientes que lograron embarazo clínico y recién nacido vivo (50 y 48.4% respectivamente) se encuentra en el grupo de pacientes con respuesta subóptima (4 a 9 ovocitos capturados), a pesar de que la mayor tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo aumenta de manera progresiva a partir de 10 ovocitos capturados alcanzando la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo un pico en las pacientes en quienes se capturó 16 ovocitos y 15 ovocitos respectivamente.

**Tabla 7. Análisis Bivariado entre respuesta ovárica, embarazo clínico y recién nacido vivo**

Respuesta Ovárica	Embarazo Clínico N=340				Recién Nacido Vivo N=244			
	% ME	% GRO	OR	IC 95%	% MRN	% GRO	OR	IC 95%
Pobre	10.6%	17.7%	0.364	(0.247 - 0.536)	11.9%	14.2%	0.467	(0.306 – .712)
Sub optima	50.0%	35.8%	1.060	(0.953 – 1.605)	48.4%	24.8%	1.105	(0.828 – 1.474)
Optima	30.6%	43.6%	1.796	(1.333 – 2.419)	30.3%	31.0%	1.624	(1.176 – 2.243)
Hiper respuesta	8.8%	28.5%	0.781	(0.500 – 1.218)	10.6%	21.9%	0.881	(0.541 – 1.433)

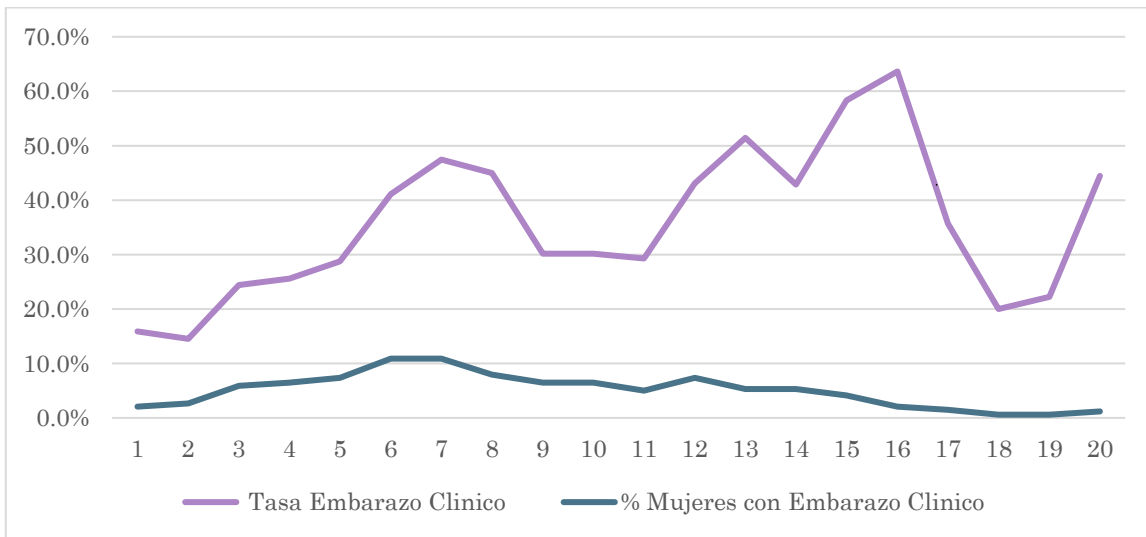
%ME: Porcentaje de Mujeres Embarazadas, %GRO: Porcentaje de embarazo de acuerdo al grupo, %MRN: Porcentaje de mujeres con recién nacido vivo, % GRO: Porcentaje de recién nacido vivo de acuerdo con el grupo de respuesta ovárica.

En relación a la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo por el número de ovocitos capturados, se observa que estas tienden a aumentar conforme aumenta el número de número de ovocitos capturados, siendo la tasa de embarazo clínico de 15.9% cuando solo se captura 1 ovocito y de 63.6% cuando se capturan 16; la misma tendencia se observa en la tasa de recién nacido vivo (Tabla 8).

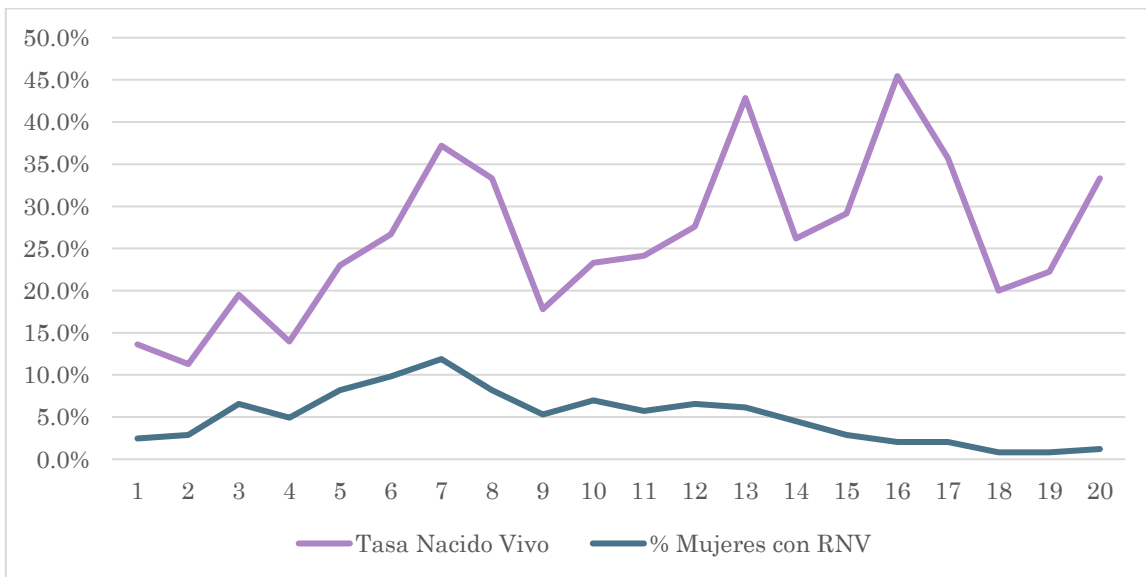
**Tabla 8. Relación entre número de ovocitos capturados, embarazo clínico y nacido vivo**

Ovocitos	N	EC	% EC	%	RNV	% RNV	%
1	44	7	15.9%	2.1%	6	13.6%	2.5%
2	62	9	14.5%	2.6%	7	11.3%	2.9%
3	82	20	24.4%	5.9%	16	19.5%	6.6%
4	86	22	25.6%	6.5%	12	14.0%	4.9%
5	87	25	28.7%	7.4%	20	23.0%	8.2%
6	90	37	41.1%	10.9%	24	26.7%	9.8%
7	78	37	47.4%	10.9%	29	37.2%	11.9%
8	60	27	45.0%	7.9%	20	33.3%	8.2%
9	73	22	30.1%	6.5%	13	17.8%	5.3%
10	73	22	30.1%	6.5%	17	23.3%	7.0%
11	58	17	29.3%	5.0%	14	24.1%	5.7%
12	58	25	43.1%	7.4%	16	27.6%	6.6%
13	35	18	51.4%	5.3%	15	42.9%	6.1%
14	42	18	42.9%	5.3%	11	26.2%	4.5%
15	24	14	58.3%	4.1%	7	29.2%	2.9%
16	11	7	63.6%	2.1%	5	45.5%	2.0%
17	14	5	35.7%	1.5%	5	35.7%	2.0%
18	10	2	20.0%	.6%	2	20.0%	.8%
19	9	2	22.2%	.6%	2	22.2%	.8%
>20	9	4	44.4%	1.2%	3	33.3%	1.2%

Grafica 1. Número de ovocitos, tasa de embarazo clínico y % mujeres con embarazo clínico.



Grafica 2.. Número de ovocitos, tasa de nacido vivo, y % mujeres con nacido vivo.



Al realizar un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística binaria considerando las variables edad, índice de masa corporal, tiempo de infertilidad, ovocitos capturados, ovocitos en MII, y ovocitos fertilizados con la obtención de un embarazo clínico y recién nacido vivo, se observa que las variables que tienen

efecto significativo para embarazo clínico son ovocitos capturados (Exp(B) 0.937, IC 95% 0.889 – 0.989,  $p = .017$ ) y ovocitos fertilizados (Exp(B) 1.139, IC 95% 1.036 – 1.253,  $p = .007$ ). Es importante especificar que como se observa en la tabla 9, la relación de los ovocitos capturados con la tasa de embarazo clínico es negativa, es decir por cada ovocito capturado disminuye la tasa de embarazo clínico 0.065%, sin embargo al momento de hacer el análisis multivariado no se establece un punto de corte a partir del cual el número de ovocitos se asocia con la disminución de embarazo clínico pudiéndose considerar como se observa en la tabla 8 y grafica 1 que este efecto ocurre a partir de 16 ovocitos capturados; contrario a lo anterior la tasa de ovocitos fertilizados tiene un efecto positivo sobre la tasa de embarazo clínico aumentando un 0.13% por cada ovocito fertilizado.

Así mismo para recién nacido vivo las variables que se asociaron de manera significativa fueron edad (Exp(B) 0.937, IC 95% 0.900 – 0.976,  $p = .002$ ) y ovocitos capturados (Exp(B) 0.937, IC 95% 0.889 – 0.989,  $p = .017$ ). Ambas variables se asociaron de manera negativa con la tasa de nacido vivo, sin embargo, como se describió para embarazo clínico, no se encontró un punto de corte en la edad ni en el número de ovocitos a partir del cual disminuye la tasa de nacido vivo. Aunque la tasa de fertilización no se asoció de manera significativa con la tasa de nacido vivo, se observa una tendencia positiva  $p = 0.051$  (Tabla 9).

**Tabla 9. Análisis multivariado (Regresión Logística Binaria)**

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
<b>Embarazo Clínico</b>								
Edad	-.036	.019	3.522	1	.061	.965	.929	1.002
IMC	.002	.023	.006	1	.938	1.002	.957	1.049
Tiempo de Infertilidad	-.016	.020	.629	1	.428	.984	.946	1.024
Ovocitos Capturados	-.065	.027	5.676	1	.017	.937	.889	.989
Ovocitos MII	.104	.054	3.617	1	.057	1.109	.997	1.234
Ovocitos Fertilizados	.131	.049	7.206	1	.007	1.139	1.036	1.253
Constante	-.213	.883	.058	1	.809	.808		
<b>Recién Nacido Vivo</b>								
Edad	-.065	.021	9.923	1	.002	.937	.900	.976
IMC	.018	.026	.493	1	.483	1.018	.968	1.071
Tiempo de Infertilidad	-.009	.022	.179	1	.672	.991	.948	1.035
Ovocitos Capturados	-.064	.029	4.730	1	.030	.938	.885	.994
Ovocitos MII	.104	.055	3.591	1	.058	1.109	.996	1.235
Ovocitos Fertilizados	.097	.050	3.800	1	.051	1.102	.999	1.215
Constante	-.013	.958	.000	1	.989	.987		

## DISCUSIÓN

La meta principal de las técnicas de reproducción asistida es el lograr el nacimiento de un recién nacido vivo y sano, el éxito de estas técnicas se puede medir mediante la tasa de embarazo o de recién nacido.

El objetivo del presente estudio fue identificar la relación entre el número de ovocitos recuperados y la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo. Con los datos obtenidos del presente estudio, las pacientes que son sometidas a alguna técnica de reproducción asistida con transferencia de embriones en fresco; la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo es del 33.3 y 23.9% respectivamente, estos resultados nos colocan dentro de la tasa reportada de éxito <sup>(2)</sup>. En cuanto a la tasa de aborto, en la literatura se reporta de manera general una tasa de aborto espontáneo entre embarazos después de la reproducción asistida entre 15 al 25%<sup>(5)</sup>, que es comparable a la tasa de aborto espontáneo después de la concepción espontánea <sup>(15)</sup> y comparable a la obtenida en el presente estudio. La incidencia de abortos espontáneos es más alta entre las mujeres mayores en comparación con las mujeres más jóvenes y se atribuye a la disminución de la calidad de los ovocitos.

En nuestro estudio el menor porcentaje de recién nacido vivo se encontró en el grupo de pobre respondedoras, en quienes la edad era significativamente mayor que en el resto de los grupos.



En el presente estudio se encontró que la principal causa de infertilidad fue el factor mixto que incluyó la combinación de factores endocrino ovárico, tubo peritoneal y masculino. El método principal de fertilización de los ovocitos fue mediante fertilización in vitro en el 72.9% de los ciclos lo cual está de acuerdo con el bajo porcentaje de factor masculino alterado como causa única de infertilidad.

Una parte importante de las técnicas de reproducción asistida es la estimulación ovárica, pues esta nos permite obtener ovocitos que serán fertilizados y que, de continuar su desarrollo, formarán embriones que serán transferidos a la paciente. Varios estudios han demostrado que el número de ovocitos recuperados después de la estimulación ovárica es un predictor positivo para el logro de un recién nacido vivo <sup>(16) (17) (7) (18) (19) (20) (13)</sup>. Se ha reportado que entre 6 y 15 ovocitos es el número óptimo para el logro de un recién nacido vivo en ciclos con transferencia de embriones en fresco, con una menor tasa de recién nacido vivo si se recuperan menos ovocitos y una tendencia hacia la estabilización de las tasas cuando se recuperan entre 15 y 20 ovocitos <sup>(21) (18) (20)</sup> observándose con un número mayor una disminución de las mismas <sup>(16) (7) (19)</sup>, así mismo se debe considerar que un elevado número de ovocitos capturados también se asocia con un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. <sup>(18) (13)</sup>

Como ya se mencionó, los ciclos se analizaron de acuerdo con el número de ovocitos capturados en pobre respuesta, respuesta subóptima, respuesta óptima e hiperrespuesta. (tabla 4).

De acuerdo con la clasificación anterior, en el 46.7% de los ciclos se capturaron entre 4 y 9 ovocitos (respuesta sub óptima), seguido por los ciclos con respuesta óptima, pobre respuesta e hiperrespuesta en el 23.9, 19.9 y 10.2% de los ciclos respectivamente. Estos hallazgos están de acuerdo con lo publicado por otros autores <sup>(7) (8) (13) (22)</sup> en cuyos estudios en la mayor parte de los ciclos analizados se ha obtenido una respuesta subóptima. Esto podría deberse a que en la actualidad hay una tendencia hacia el empleo de protocolos de estimulación con bajas dosis de gonadotropinas y a que existe un debate sobre la posibilidad de poner en peligro la calidad del endometrio y el ovocito en los ciclos con un elevado número de ovocitos capturados (> 15 ovocitos) <sup>(7)</sup>; así como también del riesgo de síndrome de hiper estimulación ovárica <sup>(13)</sup>. La teoría detrás de la estimulación con bajas dosis de gonadotropinas es que la calidad de los embriones y los ovocitos mejoraría y habría menos efectos adversos sobre el endometrio a partir de los niveles marcadamente elevados de estradiol (E2) y progesterona <sup>(23) (24)</sup> que acompañan a los ciclos con altas dosis.

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio se analizaron diferentes esquemas de análogos de GnRH encontrándose diferencia en las pacientes con pobre respuesta e hiperrespuesta, siendo el protocolo Flare con agonista y el protocolo con antagonista de GnRH el más utilizado en las pacientes con pobre respuesta e hiperrespuesta respectivamente, esto podría deberse a que, de acuerdo con la respuesta esperada, son los protocolos más utilizados.

Al comparar los resultados de la estimulación ovárica entre los grupos, se encontraron diferencias significativas en cuanto a los requerimientos de gonadotropinas entre las pacientes con pobre respuesta y respuesta subóptima, óptima e hiper respuesta; esta diferencia podría estar relacionada con la necesidad de utilizar en general mayores dosis de gonadotropinas en las pacientes en las que se va observando y/o se predice una pobre respuesta. En cuanto a los niveles de estradiol el día de la aplicación de hCGr fueron significativamente inferiores en el grupo de pobre respuesta y superiores en el resto de los grupos. Se observó una relación entre el aumento de los niveles de estradiol, la tasa de embarazo y el número de ovocitos capturados hasta el grupo con respuesta óptima; observándose en el grupo con hiperrespuesta que a pesar de que el nivel de estradiol aumentó respecto a los otros grupos no sucedió así con las tasas de embarazo.

Algunos autores han encontrado <sup>(25)</sup> que por cada ovocito maduro el folículo produce aproximadamente 300 pg/ml de estradiol sérico. Por lo anterior, se podría deducir que la producción de estradiol podría significar un factor pronóstico de éxito hasta en los ciclos en los que se obtiene una respuesta óptima pero que, en ciclos con hiperrespuesta los altos niveles de estradiol acompañantes podrían ya influir en la calidad del endometrio para la implantación (referencia) así como convertirse en un factor de riesgo para la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica. <sup>(25)</sup>

Al analizar la tasa de ovocitos en MII y fertilizados respecto al total de ovocitos capturados por grupo, se puede observar que ésta fue superior en el grupo de pacientes con pobre respuesta sin alcanzar diferencia significativa respecto a las tasas obtenidos en los grupos con respuesta subóptima y óptima , sin embargo en

estos tres grupos se obtuvieron tasas significativamente mayores de ovocitos maduros y fertilizados que en el grupo de hiper respuesta, estos hallazgos comparten similitud con lo reportado por otros autores <sup>(26)</sup> <sup>(22)</sup> que han encontrado que aunque en el grupo de pacientes con hiperrespuesta se obtienen mayor cantidad de ovocitos existe proporcionalmente un mayor porcentaje de ovocitos inmaduros recuperados, que explica la menor tasa de fertilización en este grupo en comparación con las pacientes con pobre respuesta pero sin afectar la tasa de embarazo en los primeros ( tabla 6).

En la población estudiada, como se observa en la tabla 6; el mayor porcentaje de los ciclos tuvo una respuesta subóptima y de manera proporcional el mayor porcentaje de embarazo clínico y de recién nacido vivo se presentó en este grupo; sin embargo, al hacer el análisis de acuerdo con cada uno de los grupos de respuesta ovárica, en ciclos de fertilización in vitro con transferencia de embriones en fresco, se encontró diferencia estadísticamente significativa en las tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo entre el grupo de pacientes con pobre respuesta versus los grupos con respuesta sub óptima y óptima, sin encontrarse tal diferencia entre el grupo de pacientes con hiperrespuesta y las pacientes con respuesta sub óptima y óptima, sin embargo si se encontró diferencia significativa en las mismas tasas entre los grupos con pobre respuesta e hiperrespuesta.

Es de notar que el grupo de pacientes con pobre respuesta tuvo un promedio de edad significativamente mayor que los otros tres grupos lo cual explica no solo el menor número de ovocitos recuperados si no, la menor tasa de embarazo clínico y

de recién nacido vivo asociado a la calidad de estos (mayor porcentaje de aneuploidías) observado en este grupo de pacientes.

La ausencia de diferencia estadística entre el grupo de hiperrespuesta versus respuesta subóptima y óptima pudiera explicarse debido a que en el primero el tamaño de la muestra fue menor que en los otros dos grupos.

La probabilidad de lograr un embarazo y el nacimiento de un recién nacido vivo es mayor al aumentar el número de ovocitos capturados alcanzando un punto máximo cuando se capturan entre 10 y 16 ovocitos (respuesta óptima) OR 1.333 IC 95% 1.33 – 2.41, disminuyendo la probabilidad cuando se capturan más de 16 ovocitos. Así mismo es importante resaltar que se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo siendo menor en las mujeres en quienes se capturan menos de 4 ovocitos (pobre respuesta) ya que la probabilidad de lograr un embarazo disminuye hasta un 73% (OR 0.364 IC 95% 0.247– 0.536) y para un recién nacido vivo disminuye un 54.3% (OR 0.467 IC 95% 0.306 – 0.712) (tabla 7).

Respecto al grupo con hiperrespuesta se han publicado varios estudios que sugieren que más allá de cierto número de ovocitos capturados, la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo con transferencia de embriones en fresco comienza a disminuir. El número óptimo de ovocitos capturados ha variado de 13<sup>(16)</sup>, 10- 15<sup>(25)</sup>, 15 a 20<sup>(7)</sup>, o un rango tan amplio como 6 a 15<sup>(19)</sup>, 7-16<sup>(27)</sup> o de manera más reciente 13.<sup>(28)</sup>

Al analizar mediante un modelo de regresión logística binaria considerando la influencia de las variables edad, índice de masa corporal, tiempo de infertilidad, ovocitos capturados, ovocitos en MII, y ovocitos fertilizados, en el logro de un embarazo clínico se encontró diferencia significativa en el número de ovocitos capturados (Exp(B) 0.937, IC 95% 0.889 – 0.989,  $p = .017$ ) y ovocitos fertilizados (Exp(B) 1.139, IC 95% 1.036 – 1.253,  $p = .007$ ), es decir, la probabilidad de lograr un embarazo aumenta de manera progresiva hasta determinado número de ovocitos capturados disminuyéndose la probabilidad de embarazo por cada ovocito capturado después de cierto número. A pesar de que en el presente estudio no se estableció el punto de corte a partir del cual el número de ovocitos disminuye la probabilidad de lograr un embarazo clínico de acuerdo con nuestros resultados este número podría ser 16 ovocitos. La probabilidad de disminución de la tasa de embarazo clínico disminuye relativamente poco (0.06%) por ovocito capturado lo cual podría significar que la disminución en la tasa de embarazo es de origen multifactorial y no solo atribuible a un número elevado de ovocitos capturados. Dos variables que no fueron tomadas en cuenta para el análisis de regresión logística fueron los niveles de estradiol y de progesterona cuya elevación podría influir en la tasa de implantación y embarazo.

La otra variable que tuvo influencia en la tasa de embarazo clínico fue el número de ovocitos fertilizados encontrándose que por cada ovocito fertilizado aumenta la probabilidad de embarazo clínico en un 0.13%.

En cuanto a la influencia de otras variables en la tasa de recién nacido vivo, el análisis de regresión logística muestra que la edad y el número de ovocitos capturados influyen de manera significativa. Se observa que por cada año de edad disminuye la probabilidad de recién nacido en un 0.065% y por cada ovocito capturado (después de determinado número) disminuye un 0.064%; pudiéndose concluir respecto al análisis de regresión logística que aparte del número de ovocitos capturados, la edad y el número de ovocitos fertilizados tienen una influencia negativa y positiva respectivamente en la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo.

Nuestros resultados sugieren que entre 10 y 16 ovocitos capturados puede ser el número óptimo para un ciclo de fertilización in vitro con transferencia de embriones en fresco con el fin de maximizar el éxito del tratamiento; por arriba de este número de ovocitos se observó una disminución en la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo, esta disminución podría deberse al efecto perjudicial de los niveles elevados de estradiol en suero en el grupo de pacientes con hiperrespuesta los cuales afectarían el proceso de implantación del embrión. <sup>(23) (29) (30)</sup>

El nivel de progesterona el día de la aplicación de hCGr es otra variable que pudiera influir en la tasa de implantación, y aunque ésta no fue analizada por el número de ovocitos capturados, el nivel promedio de progesterona sérica fue menor a 1.5 ng/ml en la población general, punto de corte a partir del cual parece afectarse el proceso de implantación. <sup>(31)</sup>

Se debe considerar que el presente estudio se analizó el resultado de los ciclos con transferencia de embriones en fresco y no se analizaron los resultados de los ciclos con transferencia de embriones vitrificados con lo cual se podría analizar la tasa acumulada de recién nacido vivo y quizás de esta manera observar que con un número mayor de ovocitos capturados por arriba de 16 aumentaría la tasa acumulada de embarazo y de recién nacido vivo. <sup>(32)</sup>



## CONCLUSIÓN

A casi cuarenta años del inicio de las técnicas de reproducción asistida, la tendencia actual en todo el mundo es la de maximizar los resultados tratando de obtener la mayor cantidad de embarazos y de recién nacido vivo, reduciendo los principales riesgos del procedimiento, como el síndrome de hiperestimulación y el embarazo múltiple.

En el presente estudio se demostró que el número de ovocitos capturados es una variable independiente que aumenta la probabilidad de embarazo clínico y de recién nacido vivo.

Estas tasas aumentan progresivamente a partir de 10 ovocitos capturados alcanzado su pico más alto con 16 ovocitos.

La disminución de las tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo cuando se capturan más de 16 ovocitos podría explicarse en el presente trabajo por el reducido número de ciclos analizados en este grupo ya que en gran parte de estas pacientes se evitó la transferencia de embriones en fresco con el fin de reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y del efecto negativo de los altos niveles de estradiol en los ciclos con hiperrespuesta.

EL objetivo debe ser ofrecer una estimulación ovárica que permia obtener un número suficiente de ovocitos sin sacrificar la seguridad de la paciente.

El conocimiento de los factores que predicen el éxito de la FIV es fundamental para las pacientes y los médicos al momento de elegir el protocolo de estimulación ovárica. Hasta la fecha, la mayoría de las decisiones clínicas sobre estimulación

ovárica en FIV se han basado en pruebas de reserva ovárica que son buenas para predecir el número de ovocitos recuperados pero pobres en términos de predicción del logro de un recién nacido vivo.

Uno de los factores que limita la traspolación de los resultados del presente estudio es su naturaleza retrospectiva, así como analizar todos los ciclos realizados en un periodo de tiempo tomando en cuenta diferentes protocolos de estimulación ovárica con diferentes análogos de GnRH utilizados.

Se sugiere la realización de estudios prospectivos con una mayor muestra analizada y con un mayor control de los protocolos utilizados para poder establecer conclusiones más precisas y traspolables.

Por último, se sugiere la realización de estudios con el análisis de la tasa acumulada de nacido vivo con el fin de evaluar de manera más integral la parte clínica y de laboratorio de un centro de reproducción asistida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Zegers-Hochschild,G. David Adamson, Silke Dyer. The International Glossary on Infertility and Fertility Care,2017. Human Reproduction.2017;32(9):1786–1801.
- 2.- Kably A, Salazar C, Serviere C. Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida. Ginecol Obstet Mex. 2012; 80 (9): 581 - 624
- 3.- McLernon D, Maheshwari A, Lee A. Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-bases study of linked cycle data from 178 898 women. Human Reproduction. 2016; 31(3): 572 - 581.
- 4.- Neubourg D, Bogearts K, C. Blockeel. How do cumulative live birth rates and cumulative multiple live birth rates over complete courses of assisted reproductive technology treatment per woman compare among registries?.Human Reproduction. 2016; 31(1): 93 - 99.
- 5.- Sunkara S, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: an analysis of 124 351 IVF pregnancies. Human Reproduction, Vol.29, No.6 pp. 1218–1224, 2014
- 6.- Magnusson A, Kallen K, Thurin-Kjellber A. The number of oocytes retrieved during IVF:a balance between efficacy and safety. Human Reproduction.2018; 33(1): 58 - 64.
- 7.- Sunkara S, Rittenber V, Raine N, Bhattacharya S. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. Human Reproduction, Vol.26, No.7 pp. 1768–1774, 2011

- 8.- Sunkara S, Khalaf Y, Maheshwari A, Seed P. Association between response to ovarian stimulation and miscarriage following IVF: an analysis of 124 351 IVF pregnancies. *Human Reproduction*, Vol.29, No.6 pp. 1218–1224, 2014
- 9.- Vaughan D, Leung A, Restkova N, Ruthazer R. How many oocytes are optimal to achieve multiple live births with one stimulation cycle? The one-and-done approach. *Fertility and Sterility* Vol. 107, No. 2, February 2017
- 10.- Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WLDM, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD010537
- 11.- Baker V, Brown M, Luke B, Conrad K. Association of number of retrieved oocytes with live birth rate and birth weight: an analysis of 231,815 cycles of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* Vol. 103, No. 4, April 2015
- 12.- Drakopoulos P, Blockell C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Human Reproduction*, Vol.31, No.2 pp. 370–376, 2016
- 13.- Steward R, Lan L, Shah A, Yeh J, Price T, Goldfarb J. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility®* Vol. 101, No. 4, April 2014
- 14.- Barros Delgadillo J, Alvarado L, Gorbea V, Villalobos S, Solís V, Gaviño F. Resultados perinatales de embarazos por fertilización in vitro con transferencia de

embriones (FIVTE): un estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Mex.* (2006); 74:626-39.

15.- Schieve LA, Tatham L, Peterson HB, Toner J, Jeng G. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 101:959–967.

16.- Van der Gaast MH, Eijkemans MJ, van der Net JB, de Boer EJ, Burger CW, van Leeuwen FE, Fauser BC, Macklon NS. Optimum number of oocytes for a successful first IVF treatment cycle. *Reprod Biomed Online* 2006;13: 476–480.

17.- Hamoda H, Sunkara S, Khalaf Y, Braude P, El-Toukhy T. Outcome of fresh IVF/ICSI cycles in relation to the number of oocytes collected: a review of 4,701 treatment cycles. *Hum Reprod* 2010;25: i47.

18.- Fatemi H, Doody K, Griesinger G, Witjes H, Mannaerts B. High ovarian response does not jeopardize ongoing pregnancy rates and increases cumulative pregnancy rates in a GnRH-antagonist protocol. *Hum Reprod* 2013; 28:442–452.

19.- Ji J, Liu Y, Tong XH, Luo L, Ma J, Chen Z. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Hum Reprod* 2013; 28:2728–2734.

20.- Stanger JD, Yovich JL. Follicle recruitment determines IVF productivity rate via the number of embryos frozen and subsequent transfers. *Reprod Biomed Online* 2013; 27:286–296.

- 21.- Hamoda H, Sunkara S, Khalaf Y, Braude P, El-Toukhy T. Outcome of fresh IVF/ICSI cycles in relation to the number of oocytes collected: a review of 4,701 treatment cycles. *Hum Reprod* 2010;25: i47.
- 22.- Briggs R, Gabor K, Vivien M. Can you ever collect too many oocytes? *Human Reproduction*, Vol.30, No.1 pp. 81–87, 2015
- 23.- Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril* 2001; 76:962–8
24. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and metaanalysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update* 2013; 19:433–57.
- 25.- Kably Ambe A, Estevez Gonzalez S, Carballo Mondragon E, Dura'n Monterrosas L. Comparative analysis of pregnancy rate/captured oocytes in an in vitro fertilization program. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76:256–260.
- 26.- Kok JD, Looman CW, Weima SM, teVelde ER. A high number of oocytes obtained after ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection is not associated with decreased pregnancy outcome. *Fertil Steril* 2006; 85:918–924.
- 27.- Molina Hita Ma. del M, Lobo Martinez S, Gonzalez Varea, Montejo Gadea JM, Garijo Lopez E, Cuadrado Mangas C. Correlation between the number of oocytes and the pregnancy rate in IVF-ICSI cycles. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproduccion Humana* 2008; 25:153–159

28.- López-Rioja MJ, Campos-Cañas JA, Recio-López Y, Quiroz-Garza G, Sánchez-González M, Hinojosa- Rodríguez K, Laresgoiti Servitje E. Número óptimo de ovocitos: modelo de predicción para fertilización in vitro. *Ginecol Obstet Mex.* 2017 nov;85(11):735-747.

29.- Mitwally MF, Bhakoo HS, Crickard K, Sullivan MW, Batt RE, Yeh J. Estradiol production during controlled ovarian hyperstimulation correlates with treatment outcome in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2006; 86:588–596.

30.- Joo BS, Park SH, An BM, Kim KS, Moon SE, Moon HS. Serum oestradiol levels during controlled ovarian hyperstimulation influence the pregnancy outcome of in vitro fertilization in a concentrationdependent manner. *Fertil Steril* 2010; 93:442–446.

31.- Barros-Delgadillo JC, Pérez-Ramírez NP, Kava-Braverman A. Repercusión de la elevación prematura de progesterona el día de la aplicación de hCG según la respuesta ovárica a la estimulación en ciclos de FIVICSI. *Ginecol Obstet Mex.* 2016 jun;84(6):331-344.

32.- Fatemi HM, Popovic-Todorovic B, Humaidan P, Kol S, Banker M, Devroey P, García-Velasco JA. Severe ovarian hyperstimulation síndrome after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and ‘freeze-all’ approach in GnRH antagonist protocol. *Fertil Steril* 2014; 101:1008–1011.