



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
PARA LOS TRABAJORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**Indometacina versus agonista de GnRH para prevenir la ovulación  
prematura en ciclos de reproducción asistida.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO COMO ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE  
LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
PRESENTA:

**DR. GUILLERMO ALEJANDRO GOITIA LANDEROS**

ASESOR:

DR. JESÚS DANIEL MORENO GARCÍA

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## AUTORIZACIONES

---

DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación del  
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

---

DR. JM ALFREDO GÓNGORA RODRÍGUEZ  
Profesor titular del Curso de Posgrado de Biología de la Reproducción Humana  
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

---

DR. GUILLERMO ALEJANDRO GOITIA LANDEROS  
Médico residente de Biología de la Reproducción Humana  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre  
ISSSTE

## Agradecimientos

A Dios, por guiar mi camino.

A mis papas, Guillermo y Alejandra, por su todo su apoyo y buenos consejos.

A mis abuelos por ser siempre una motivación.

A Mariela por estar conmigo siempre.

A todos mis profesores que me han formado académicamente y han sido parte fundamental en todos mis proyectos.

## ÍNDICE

Página

### I MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción

1.2 Antecedentes

### II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### III JUSTIFICACIÓN

### IV HIPOTESIS

### V OBJETIVOS

### VI MATERIAL Y MÉTODOS

### VII RESULTADOS

### VIII DISCUSIÓN

### IX CONCLUSIONES

### X BIBLIOGRAFÍA

### XI ANEXOS

## Marco teórico

### Introducción

Mucho ha cambiado la historia de la reproducción humana desde que en 1978 naciera Louise Brown producto de fertilización in vitro (FIV) en un ciclo natural.<sup>1</sup> Una de las principales desventajas del ciclo natural es la alta tasa de cancelación de hasta el 30%<sup>2</sup> secundario al pico prematuro de hormona luteinizante (LH) y ovulación prematura previo a la captura ovocitaria con transferencias embrionaria y embarazo en curso en el 46.6% y 7.2% de ciclos iniciados respectivamente.<sup>3</sup> Planificar la captura ovocitaria basados en el pico de LH requiere una monitorización exhaustiva y disponibilidad de un laboratorio de In Vitro las 24 horas del día. Con el objetivo de disminuir la tasa de cancelación en un ciclo natural se han empleado diversas estrategias como el añadir antagonistas de GnRh al contar con un folículo >14 mm, a estas estrategias se les conoce como ciclo natural “modificado”.<sup>4</sup>

Basados en la evidencia científica la cual ha demostrado que la ovulación involucra la producción de eicosanoides y otras características que la asemejan a una reacción de inflamación aguda 5-7 han permitido el empleo de estrategias más económicas que el uso de antagonistas de GnRh como el uso de antiinflamatorios no esteroideos con la finalidad de prevenir la ovulación prematura.

### Antecedentes

En el 2008 Kadoch et al. en un estudio retrospectivo compararon la tasa de ovulación prematura con indometacina + antagonista flexible versus grupo control con antagonista flexible en ciclo natural modificado reportando una tasa de ovulación prematura con el uso de indometacina en 5 de 84 ciclos (6%) mientras que en el grupo control se presentó en 28 de 171 ciclos (16%) demostrándose un riesgo relativo para ovulación prematura sin el empleo de indometacina de 3.8 (IC 95% 1.2-12.3) con significancia estadística ( $P= 0.02$ ). La tasa de captura ovocitaria en el grupo con indometacina fue del 76% (64/84) comparada con el 64% (109/171) en el grupo sin indometacina lo cual fue estadísticamente significativo ( $P= 0.04$ ). Ni la tasa de captura ovocitaria por procedimiento 81% (64/79) vs 76% (109/143) RR 0.9 (IC 95% 0.4-1.7), tasa de transferencia por ovocito capturado 52% (41/79) vs 55% (78/143) ni la tasa de embarazo clínico por ciclo 13%(11/84) vs 6%(11/171) resultaron con diferencias estadísticamente significativas con el empleo de indometacina versus grupo control respectivamente.<sup>2</sup>

En el 2012 Kawachiya et al. en otro estudio retrospectivo no aleatorizado evaluó el uso de Indometacina en ciclo natural modificado en pacientes con pico prematuro de LH “inminente” definido como niveles séricos de LH 10-30 UI/ml el día del disparo a quienes se les prescribió diclofenaco 25 mg vía rectal cada 6 hrs (n=962 ciclos) y se comparó con controles (n=903) reportando un menor riesgo de ovulación prematura (3.6 vs 6.8%  $P= 0.0038$ ), menor riesgo de folículo vacío (21.9 vs 29.7%  $P= 0.0039$ ) y mayor tasa de transferencia embrionaria por ciclo (46.8% vs 39.5%  $P= 0.047$ ) con uso de AINE. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de ovocitos metafase II (97.4 % vs 93.6%), tasa de fertilización (75.5 % vs 72.6%), embarazo clínico

(39.1% vs 35.9%), tasa de embarazo vivo por transferencia embrionaria (31.3% vs 31.4%), tasa de aborto (19.9% vs 12.5%) ni tasa de recién nacido vivo por ciclo (14.7% vs 12.4%). En un análisis de regresión multivariable al ajustar cofactores basales relacionados con las características del ciclo (edad de la paciente, estradiol sérico, LH sérica, tamaño del folículo el día del disparo y tiempo entre el disparo y la captura ovocitaria) el uso de AINE se asoció a una menor tasa de ovulación prematura (OR 0.24 IC 95% 0.15-0.39 P= <0.0001) y una mayor probabilidad de alcanzar la transferencia embrionaria prematura (OR 1.38 IC 95% 1.06-1.61 P= 0.012).<sup>8</sup>

Beneficios de los antagonistas de GnRH en la estimulación ovárica. Se han propuesto diferentes protocolos de estimulación ovárica con antagonista de GnRH para las técnicas de reproducción asistida (ART). Un estudio escrito por Zhioua y cols. evaluó los beneficios del uso de Citrato de Clomifeno (CC) y HMG asociados con una dosis única de antagonista de GnRH, donde no se observó aumento de LH después de la administración del Cetorelix (antagonista de GnRH).<sup>9</sup>

Otro metaanálisis realizado por Lemus y cols. Ayudo a discernir que generalmente se sabe que los pacientes utilizan menos gonadotropina para FIV cuando se utiliza el protocolo de antagonista de GnRH en comparación con protocolo de agonista de GnRH, encontrando la siguiente conclusión en promedio, el protocolo de antagonista de GnRH está asociado con alrededor de 450 UI menos de utilización de gonadotropinas en comparación con el protocolo largo de agonista de GnRH. <sup>10</sup>

Múltiples estudios se han realizado para demostrar la efectividad del protocolo largo con agonista de la GnRH versus el protocolo corto con antagonista de la GnRH, como el escrito por Kim y cols, concluyendo lo siguiente que sus datos indican que el protocolo largo de agonista de GnRH parece ser un poco más efectivo que el protocolo corto con antagonista de GnRH en la tasa de embarazo clínico, pero es estadísticamente no significativo. Sin embargo, en pacientes de edad mayor o igual a 40 años, el uso de protocolo largo agonista GnRH presento tasa mayor de embarazo clínico que el protocolo corto de antagonista de GnRH. El uso de protocolo largo de agonista de GnRH en comparación con el protocolo corto de antagonista de GnRH en mujeres con edad avanzada parece resultar significativamente mejor en el resultado de FIV.<sup>11</sup>

## Planteamiento del problema

En la actualidad los problemas de infertilidad en la población han ido en aumento.

La infertilidad se define como la falla para concebir en una pareja en edad reproductiva después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares, sin la utilización de métodos anticonceptivos.

Diversos estudios epidemiológicos demuestran que 84% de las parejas en la población general normalmente logran concebir en ese período. La mayoría de los reportes epidemiológicos de infertilidad en el mundo, incluyendo nuestro país concuerdan que aproximadamente del 10 al 15 por ciento de las parejas que buscan un embarazo no lo lograrán. Según las OMS una de cada 6 a 10 parejas presenta un problema relacionado con la fertilidad.

En México hay aproximadamente 1.5 millones de parejas que padecen infertilidad, según datos del INEGI, menos del 50 por ciento de estas acude con un especialista y 435 mil pacientes requerirán alguna técnica de reproducción asistida; los cuales son muy costosos, y presentan mayor riesgo de complicaciones para las pacientes, como síndrome de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples y complicaciones obstétricas, que pueden poner en peligro la vida de la misma; además es importante destacar el nivel de estrés y problemas psicológicos a los que se enfrenta la pareja, que pueden llegar a complicar la calidad de vida de estos pacientes.

Hace algunos años se consideraba que el factor femenino era el único causante, pero en la actualidad se sabe que un 40 por ciento corresponde a este factor, 40 por ciento al factor masculino y un 20 por ciento a un factor desconocido.

En México, Ramírez y colaboradores reportan al factor endocrino-ovárico alterado en 35% de los casos el síndrome de ovario poliquístico es la alteración más frecuente en 43%), seguido del factor tuboperitoneal en 28% y factor masculino en 26%.

Es tal la magnitud de este problema que llega a causar aislamiento de las parejas, frustración y diversos problemas en sus actividades diarias.

## Justificación

La infertilidad es un problema que afecta a un gran número de parejas que desean concebir. Según la OMS una de cada cuatro mujeres presenta un problema de fertilidad en el mundo. En México existen aproximadamente 29 millones de mujeres en edad reproductiva, de las cuáles, 1.7 millones son infértiles; el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E., es un centro de referencia Nacional, donde se atienden en promedio 745 parejas infértiles al año de primera vez.

A la fecha no existen estudios que evalúen la efectividad de la indometacina para prevenir ovulación prematura en ciclos de estimulación ovárica convencional.

## Hipótesis

En pacientes sometidas a ciclos de reproducción asistida a las cuales se administra indometacina o agonista de la GnRh se observan las mismas tasas de ovulación prematura.

## Objetivos

### Objetivo general:

Evaluar la tasa de ovulación prematura con el uso de ciclo largo de agonista de GnRh versus la administración de indometacina en ciclos de reproducción asistida.

### Objetivos específicos:

- Evaluar el impacto del uso de indometacina versus ciclo largo de agonista de GnRh sobre el pico prematuro de LH.
- Evaluar el impacto del uso de indometacina versus ciclo largo de agonista de GnRh sobre la luteinización prematura.
- Evaluar el impacto del uso de indometacina versus ciclo largo de agonista de GnRh sobre los niveles de estradiol el día del disparo.
- Evaluar el impacto del uso de indometacina versus ciclo largo de agonista de GnRh en el número de ovocitos recuperados.
- Evaluar el impacto del uso de indometacina versus ciclo largo de agonista de GnRh sobre la tasa de fertilización.
- Evaluar el impacto del uso de indometacina versus ciclo largo de agonista de GnRh en el número de embriones transferidos.
- Evaluar el impacto del uso de indometacina versus ciclo largo de agonista de GnRh sobre la tasa de embarazo bioquímico.
- Evaluar el impacto del uso de indometacina versus ciclo largo de agonista de GnRh en tasa de embarazo clínico.
- Evaluar el impacto del uso de indometacina versus ciclo largo de agonista de GnRh en tasa de implantación.
- Evaluar el impacto del uso de indometacina versus ciclo largo de agonista de GnRh en tasa de aborto.
- Evaluar el impacto del uso de indometacina versus ciclo largo de agonista de GnRh en tasa de nacido vivo.

## Metodología de la investigación

### Diseño y tipo de estudio.

Estudio transversal, analítico, retrospectivo de ciclos de reproducción asistida realizadas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de enero de 2012 a diciembre 2017.

Tamaño de la muestra: 102 pacientes:

Estimulación ovárica controlada y técnica de transferencia embrionaria.

Se citó a las pacientes en el tercer día del ciclo, solicitando perfil hormonal basal (FSH, LH y estradiol), ultrasonografía basal iniciando la estimulación ovárica controlada con protocolos convencionales FSHr, iniciando leuprolide 0.2 mg s.c. cada 24 hrs desde el día 21 del ciclo previo a la estimulación ovárica disminuyendo a 0.1 mg el primer día del ciclo o indometacina 50 mg vía oral cada 8 horas al contar con un folículo  $\geq 14$  mm; el esquema empleado se seleccionó acorde a las características clínicas de cada paciente.

El seguimiento folicular se llevó a cabo por medio de ultrasonografía transvaginal citando en día 6 de estimulación ovárica controlada y partir de entonces cada 24 o 48 horas acorde a la respuesta individual de cada paciente, la maduración final ovocitaria se realizó al observar dos o más folículos mayores a 18mm por ecografía transvaginal con Coriogonadotropina (Ovidrel 250ug), Gonadotropina Coriónica Humana (Choriomon 5.000 UI), realizando la captura ovocitaria 34 horas posterior al disparo.

Se dio soporte de fase lútea con progesterona micronizada por vía vaginal (Geslutin, Asofarma), iniciando en la noche de la captura con 600mg vaginales, manteniendo un esquema posterior de 800mg vaginales hasta la décima semana de gestación.

La fertilización fue evaluada entre 18 a 20 horas posteriores a la inseminación, determinando como resultados favorables la presencia de 2 pronúcleos (PN) y dos cuerpos polares. Los embriones fertilizados fueron evaluados de acuerdo a la escala de Lucinda Veek, considerando como embriones viables y de calidad adecuada aquellos clasificados como 1 o 2 +.

Se transfirieron de 1 a 3 embriones (día 2,3 o 5) acorde a las características clínicas de cada paciente (edad, número y calidad embrionaria disponible para transferencia embrionaria).

Todas se realizaron en posición de litotomía, colocación de espéculo vaginal y lavado cervical con medio HTF retirando el exceso de moco cervical con gasas. Así mismo todos los procedimientos fueron asistidos con ultrasonido trans abdominal con transductor convexo 5-2 MHz (EnVisor, Philips) y vejiga llena. Se utilizaron catéteres de transferencia (Wallace, Smiths Medical International) con técnica de transferencia directa (introducir solo la vaina interior del catéter con los embriones en un solo tiempo) y técnica de transferencia postcarga descrita a la técnica descrita por Neithardt y cols.

Los embriones fueron cargados en el catéter con la técnica de cargado con aire y fueron depositados a 15 mm del fondo uterino retirando el catéter inmediatamente y entregándose al biólogo para descartar retención de

embriones a través de microscopía óptica 400x, una vez descartada esta situación se retiraba el espéculo vaginal y se dejaba a la paciente en posición supina por 15 minutos.

El resultado primario fue la tasa de recién nacido vivo (interrupción de la concepción con producto mayor a 28 semanas de edad gestacional que respira y llora al nacer).

Los resultados secundarios fueron la tasa de ovulación prematura (ausencia de folículos evaluados por ecografía transvaginal previo a la captura ovocitaria), pico prematuro de LH (concentración sérica de LH el día del disparo >10 UI/L), luteinización prematura (concentración sérica de progesterona el día del disparo >1.5 ng/ml), tasa de embarazo clínico (presencia de saco gestacional con embrión en su interior con frecuencia cardíaca audible), embarazo bioquímico (fracción  $\beta$  de hormona gonadotropina coriónica a las dos semanas post transferencia mayor a 1.2 mUI/ml), tasa de implantación (número de sacos gestacionales observados, dividido por el número de embriones transferidos), tasa de aborto (pérdida de un embarazo clínico menor a 500 gramos o 20 semanas de edad gestacional).

#### Población de estudio

Se estudiarán a todas las pacientes sometidas a ciclos de reproducción asistida a quienes se les realizó ciclos de estimulación ovárica convencional en quienes se les administró indometacina y ciclo largo de agonista de la GnRh con transferencia embrionaria en fresco en el Servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo de enero de 2012 a diciembre 2017.

#### Universo de trabajo

Se evaluarán todos los datos obtenidos a través de los expedientes electrónicos y bitácora de estimulación ovárica de pacientes sometidas ciclos de estimulación ovárica convencional en quienes se les administró indometacina y ciclo largo de agonista de la GnRh con transferencia embrionaria en fresco en el Servicio de Reproducción Humana del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo de enero de 2012 a diciembre 2017.

#### Esquema de selección

##### Definición del grupo control.

Las pacientes se dividirán en 2 grupos distintos el grupo control serán aquellas pacientes en quien se administró ciclo largo de agonista de GnRh (grupo 1) para inhibir la ovulación prematura; Se evaluarán los datos obtenidos a través de los expedientes electrónicos y bitácoras de estimulación ovárica de los ciclos de reproducción asistida del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", en el periodo de enero de 2012 a diciembre 2017.

## Definición del grupo a intervenir.

El grupo de estudio será el grupo 2 aquellas pacientes en quien se administró indometacina para inhibir la ovulación prematura. Se evaluarán los datos obtenidos a través de los expedientes electrónicos y bitácoras de estimulación ovárica de los ciclos de reproducción asistida del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", en el periodo de enero de 2012 a diciembre 2017.

## Criterios de inclusión.

Todas aquellas pacientes sometidas a ciclos autólogos de estimulación ovárica convencional para FIV/ ICSI a quienes se les administró indometacina o ciclo largo de agonista de la GnRh para prevenir ovulación prematura con transferencia embrionaria en fresco.

## Criterios de exclusión.

Pacientes con patologías estructurales uterinas (miomatosis uterina submucosa, miomatosis uterina intramural > 4 cm, pólipos endometriales, tabiques uterinos), pérdida gestacional recurrente, edad mayor a 40 años

## Descripción operacional de las variables

| Variable  | Definición conceptual   | Tipo de variable       | Unidad de medida/ categoría | Herramienta para medir                  |
|---|---|------------------------|-----------------------------|---|
| IMC   | Índice de Masa Corporal, índice sobre la relación entre el peso y la altura, generalmente utilizado para clasificar el peso insuficiente, el peso excesivo y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la altura en metros (kg/m <sup>2</sup> ). | Cuantitativa, Continua | Kg/m <sup>2</sup>           | Báscula<br>Cinta métrica<br>Calculadora |
| Edad  | Años cumplidos de la paciente al momento de la transferencia embrionaria.   | Cuantitativa, Continua | años                        | Expediente clínico                      |
| FSH basal   | Valor sérico de la hormona foliculo estimulante en día 3 del ciclo menstrual.   | Cuantitativa, Continua | UI/ml                       | Cuantificación sérica en laboratorio.   |
| E <sub>2</sub> basal                              | Valor sérico del estradiol sérico en día 3 del ciclo menstrual.   | Cuantitativa, Continua | pg/ml                       | Cuantificación sérica en laboratorio    |
| Progesterona el día de la maduración ovocitaria   | Valor sérico de la progesterona en el día de la maduración final ovocitaria con hCG o agonista de GnRH.   | Cuantitativa, Continua | ng/ml                       | Cuantificación sérica en laboratorio    |
| E <sub>2</sub> el día de la maduración ovocitaria | Valor sérico de estradiol en el día de la maduración final ovocitaria con hCG o agonista de GnRH.   | Cuantitativa, Continua | pg/ml                       | Cuantificación sérica en laboratorio    |
| LH el día de la maduración ovocitaria             | Valor sérico de la hormona luteinizante en el día de la maduración final ovocitaria con hCG o agonista de GnRH.   | Cuantitativa, Continua | UI/L                        | Cuantificación sérica en laboratorio    |

|                                     |   |                        |                     |   |
|-------------------------------------|---|------------------------|---------------------|---|
| RFA basal                           | Número de folículos presentes en ambos ovarios observados a través de ultrasonido endovaginal en día 3 del ciclo menstrual.   | Cuantitativa, Continua | Folículos Antrales  | Ultrasonido transductor endovaginal 5-2 MHz (EnVisor, Philips)                              |
| Ovocitos capturados                 | Número de ovocitos aspirados en ambos ovarios 34-36 hrs después de maduración final ovocitaria.   | Cuantitativa, Continua | Número de ovocitos  | Visualizado por el biólogo del laboratorio de reproducción asistida por microscopio óptico. |
| Ovulación prematura                 | Ausencia de folículos evaluados por ecografía transvaginal previo a la captura ovocitaria   | Cualitativa, Nominal   | Porcentaje          | Bitácora de ciclos de reproducción asistida   |
| Número de embriones transferidos    | Colocación intrauterina de uno o más embriones en día 3 de buena calidad producto de un ciclo de fertilización in vitro o ICSI.   | Cuantitativa, Continua | Número de embriones | Bitácora de ciclos de reproducción asistida   |
| FIV                                 | La incubación de ovocitos con espermatozoides in vitro con el objetivo de obtener una fertilización extracorpórea.  | Cualitativa, Nominal   | Porcentaje          | Bitácora de ciclos de reproducción asistida   |
| ICSI                                | Un procedimiento en el que se inyecta un único espermatozoide en el citoplasma de ovocitos.   | Cualitativa, Nominal   | Porcentaje          | Bitácora de ciclos de reproducción asistida   |
| Tasa de fertilización               | Número de ovocitos fertilizados divididos entre el número de ovocitos capturados.   | Cualitativa, Nominal   | Porcentaje          | Bitácora de ciclos de reproducción asistida   |
| Transferencia embrionaria por ciclo | Número de transferencias embrionarias divididas entre el número de ciclos de estimulación ovárica realizados.   | Cualitativa, Nominal   | Porcentaje          | Bitácora de ciclos de reproducción asistida   |
| Tasa de embarazo bioquímico         | Número de embarazos diagnosticados por la detección de fracción beta hCG sérica positiva y ausencia de saco gestacional por entre número de transferencias embrionarias realizadas., multiplicados por cien.  | Cualitativa, Nominal   | Porcentaje          | Bitácora de ciclos de reproducción asistida   |
| Tasa de embarazo clínico            | Número de embarazos diagnosticados por la detección de saco gestacional por ciclo de transferencia embrionaria, divididos entre 100 ciclos iniciados.   | Cualitativa, Nominal   | Porcentaje          | Bitácora de ciclos de reproducción asistida   |
| Tasa de Aborto                      | Pérdida espontánea de un embarazo antes de las 20 semanas de gestación entre el número de embarazos clínicos, multiplicados por cien.   | Cualitativa, Nominal   | Porcentaje          | Bitácora de ciclos de reproducción asistida   |
| Tasa de recién Nacido Vivo          | El número de partos de nacido vivo expresados por 100 ciclos iniciados, ciclos de aspiración o ciclos de TE.<br><br>**Se debe especificar el denominador (iniciado, aspirado o ciclos de transferencia de embriones). Sólo Incluye entregas que resultaron en el nacimiento de uno o más nacidos vivos. | Cualitativa, Nominal   | Porcentaje          | Bitácora de ciclos de reproducción asistida   |
| Tasa de implantación                | El número de sacos gestacionales observados dividido por el número de embriones transferidos.   | Cualitativa, Nominal   | Porcentaje          | Bitácora de ciclos de reproducción asistida   |

## Procesamiento y análisis estadístico

Los resultados se procesarán con el programa GraphPad Prism versión 6 para Windows.

Las pacientes se dividirán en 2 grupos distintos de acuerdo al empleo de indometacina o ciclo con agonista de la GnRh para inhibir la ovulación prematura durante ciclos de estimulación ovárica convencional. Se analizará el comportamiento de los datos a través de pruebas de normalidad. Se utilizará estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias para las variables cualitativas. Se realizará análisis univariado para identificar diferencias en la distribución de las variables cuantitativas mediante T de Student o U de Mann-Whitney; mientras que para establecer diferencias en la frecuencia de las variables cualitativas se utilizará Chi cuadrada o exacta de Fisher. Se considerarán significativas las diferencias con una  $p < 0.05$ .

## Resultados:

Se incluyeron 47 pacientes en el grupo de indometacina y 55 en el grupo de agonista de GnRh. Como puede observarse en la tabla 1 no hubo diferencias estadísticamente significativas en IMC, estradiol basal y recuento folicular antral cuando se compararon ambos grupos. Sin embargo se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad para el grupo de indometacina y agonista de GnRh (36 [29-43] vs 38 [23-44] P= 0.0131) y FSH basal (7 [4.9-8.3] vs 4.4 [1.3-17] P= 0.0350) respectivamente. (Tabla 1)

Del mismo modo, como se describe en la tabla 2 no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de ovulación prematura, niveles séricos de estradiol el día del disparo ni elevación prematura de progesterona el día del disparo. Tampoco se observaron diferencias en ovocitos metafase II y metafase I capturados, embriones transferidos ni transferencia embrionaria por ciclo iniciado. Se observa una mayor tasa de fertilización en el grupo indometacina (215/279 [77%]) versus el grupo con antagonista (200/306 [65.35%]) con significancia estadística (P=0.0019)

Se observaron menos días de estimulación en el grupo de indometacina cuando se comparó con el grupo con agonista ( $9.48 \pm 1.443$  vs  $10.95 \pm 1.789$  P= 0.0139) así como menor requerimiento de gonadotropinas respectivamente 2025 [1350-3375] vs 2700 [1350-5175] P= 0.0002) con diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a resultados reproductivos no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar embarazo bioquímico, embarazo clínico y recién nacido vivo por transferencia embrionaria, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en tasa de implantación y aborto entre ambos grupos.

## Discusión:

A pesar de que las pacientes en el grupo de agonista eran de mayor edad y tenían FSH basales séricas menores al grupo con indometacina, la respuesta a la estimulación ovárica con gonadotropinas fue similar en ambos grupos, esto demostrado por los niveles de estradiol así como el número de ovocitos metafase I y II capturados. Podríamos inferir que la inhibición hipofisiaria que causa la administración de agonistas de GnRh es la razón de que dicho grupo requiriera más días de estimulación así como mayor dosis de gonadotropinas, sin embargo el hecho de que dicho grupo tuviera mayor de edad también puede ser la causa que explicaría dichos resultados.

El objetivo principal de este estudio fue demostrar las tasas de ovulación prematura con el uso de indometacina y compararlo con agonista de GnRh. No se reportaron diferencias en ambos grupos. Esto coincide con un reciente trabajo presentado por nuestro servicio donde se comparó el uso de antagonista de GnRh versus indometacina. Un estudio de costos va más allá de los objetivos de este estudio, sin embargo inferimos que los costos con el uso de AINE para inhibir la ovulación prematura se traducirían en un beneficio para la institución.

En años recientes, nuestro servicio se ha tomado la conducta de vitrificar embriones cuando se presentan progesteronas del día del disparo mayores a 0.8 ng/ml, esto por la creciente evidencia que demuestra impacto a resultados reproductivos cuando se transfiere con niveles séricos de progesterona a los ya mencionados. El emplear agonista de GnRH no se traduce en una reducción significativa de niveles de progesterona el día del disparo, esto coincide con literatura previa donde el mecanismo de la elevación prematura de progesterona aún queda por dilucidarse.

Respecto a resultados reproductivos, reportamos una tasa de recién nacido vivo por transferencia embrionaria del 18.9% para indometacina y 19.5% para agonista de GnRh, dichos resultados son menores a los reportados por ciclo de FIVTE, sin embargo esta casuística fue previo a la conducta de diferir la transferencia en fresco con el punto de corte de progesterona ya mencionado.

Conclusiones:

A nuestro conocimiento este es el primer estudio donde se compara la efectividad de la indometacina contra agonista de GnRH para prevenir la ovulación prematura sin repercusión en resultados reproductivos. La naturaleza retrospectiva y el tamaño de muestra de este estudio nos invita a realizar estudios prospectivos aleatorizados que confirmen nuestros hallazgos así como un estudio de costos para evaluar alternativas más económicas para inhibir la ovulación prematura en ciclos de reproducción asistida.

Anexos

**Tabla 1. Características demográficas**

|   | Indometacina (n=47) | Agonista (n=55) | P      |
|---|---------------------|-----------------|--------|
| Edad <sup>b</sup> (años)                  | 36 (29-43)          | 38 (23-44)      | 0.0131 |
| IMC <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )     | 26.39 ± 3.96        | 24.9 ± 4.01     | 0.1454 |
| FSH basal <sup>b</sup> (UI/L)             | 7 (4.9-8.3)         | 4.4 (1.3-17)    | 0.0350 |
| E <sub>2</sub> basal <sup>b</sup> (pg/ml) | 40.3 (9.4-159)      | 35.5 (6.5-150)  | 0.8290 |
| RFA <sup>b</sup> (n)                      | 8 (5-18)            | 8 (2-20)        | 0.8793 |

<sup>a</sup> Valores expresados como medias y desviaciones estándar y analizados por T de Student

<sup>b</sup> Valores expresados como medianas y rangos y analizados por U de Mann-Whitney

\*IMC ( índice de masa corporal), FSH ( hormona folículo estimulante), E<sup>2</sup> (estradiol), RFA ( recuento folicular antral)

**Tabla 2. Resultados del ciclo de estimulación ovárica**

|   | Indometacina (n=47) | Agonista (n=55)  | P       |
|---|---------------------|------------------|---------|
| Días de estimulación                                      | 9.48 ± 1.443        | 10.95 ± 1.789    | 0.0139  |
| Dosis total de gonadotropina                              | 2025 (1350-3375)    | 2700 (1350-5175) | 0.0002  |
| P <sub>4</sub> el día del disparo >0.8 ng/ml <sup>b</sup> | 15/47 (31.9%)       | 18/39 (46.1%)    | 0.1902  |
| E <sub>2</sub> día del disparo (pg/ml) <sup>a</sup>       | 1360 (132-4783)     | 1634 (487-6044)  | 0.1038  |
| Ovulación prematura (n) <sup>b</sup>                      | 0/47 (0%)           | 0/55 (0%)        | 0.4535  |
| Ovocitos metafase II capturados (n) <sup>a</sup>          | 3 (0-15)            | 3 (0-18)         | 0.4335  |
| Ovocitos metafase I capturados (n) <sup>a</sup>           | 2 (0-9)             | 3 (0-8)          | 0.0999  |
| Tasa de fertilización (n) <sup>b</sup>                    | 215/279 (77%)       | 200/306 (65.35%) | 0.0019* |
| Embriones transferidos(n) <sup>a</sup>                    | 2 (1-6)             | 2 (1-3)          | 0.9927  |
| Transferencia embrionaria / ciclo (n) <sup>b</sup>        | 37/47 (78.7%)       | 36/39 (92.3%)    | 0.1293  |

<sup>a</sup> Valores expresados como medianas y rangos y analizados por U de Mann-Whitney

<sup>b</sup> Valores expresados como N/n y porcentajes y analizados por prueba exacta de Fisher

LH (hormona luteinizante), P<sub>4</sub> (progesterona), E<sub>2</sub> (estradiol)

| Tabla 3. Resultados reproductivos                           |                      |                     |        |
|---|----------------------|---------------------|--------|
|   | Indometacina n/N (%) | Antagonista n/N (%) | P      |
| Embarazo bioquímico por transferencia embrionaria           | 10/37 (27%)          | 14/41 (34%)         | 1      |
| Embarazo clínico por transferencia embrionaria              | 7/37 (18.9%)         | 10/41 (24.3%)       | 1      |
| Tasa de aborto  | 0/7 (0%)             | 2/10 (20%)          | 0.5088 |
| Tasa de implantación  | 7/81 (%)             | 14/75 (%)           | 0.0990 |
| Tasa de Recién nacido vivo por transferencia embrionaria    | 7/37 (18.9%)         | 8/41 (19.5%)        | 1      |
| <sup>a</sup> Valores analizados por prueba exacta de Fisher |                      |                     |        |

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978; 2(8085):366
2. Kadoch, I., Al-Khaduri, M., Phillips, S., Lapense, L., Couturier, B., Hemmings, R., Bissonnette, F., 2008. Spontaneous ovulation rate before oocyte retrieval in modified natural cycle IVF with and without indomethacin. *Reprod. Biomed. Online* 16, 245–249.
3. Pelinck, M.J., Hoek, A., Simons, A.H., Heineman, M.J., 2002. Efficacy of natural cycle IVF: a review of the literature. *Hum.Reprod. Update* 8, 129–139
4. Allahbadia, Gautam N., and Markus Nitzschke, eds. *Minimal Stimulation and Natural Cycle In Vitro Fertilization*. Springer India, 2015.
5. Athanasiou, Stavros, et al. "Effects of indomethacin on follicular structure, vascularity, and function over the periovulatory period in women." *Fertility and sterility* 65.3 (1996): 556-560.
6. Russell, Darryl L., and Rebecca L. Robker. "Molecular mechanisms of ovulation: co-ordination through the cumulus complex." *Human reproduction update* 13.3 (2007): 289-312.
7. Duffy, Diane M. "Novel contraceptive targets to inhibit ovulation: the prostaglandin E2 pathway." *Human reproduction update* 21.5 (2015): 652-670.
8. Kawachiya, S., Matsumoto, T., Bodri, D., Kato, K., Takehara, Y., Kato, O., 2012. Short-term, low-dose, non-steroidal anti-inflammatory drug application diminishes premature ovulation in natural-cycle IVF. *Reprod. Biomed. Online* 24, 308–313.
9. Zhioua, F., Mahmoud, K., Zhioua, A., Hachicha, R., & Meriah, S. (2000). Benefits of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*, 74(3), S177.
10. Lemos, E., & Hu, H. (2013). Comparison of Gonadotropin Utilization between GnRH Agonist and Antagonist Protocols—A Meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 99(3), S18.
11. Kim, S. J., Kim, S. G., Lee, S. K., & Lee, K. H. (2008). The use of GnRH agonist long protocol in women with advanced age has the efficient clinical outcome than that of GnRH antagonist short protocol in IVF cycles. *Fertility and Sterility*, 90, S478.