



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

---

**Instituto Nacional de Perinatología**

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**EFFECTO DEL NÚMERO DE OVOCITOS EN LA TASA DE NACIDO VIVO EN  
CICLOS DE FIV/ICSI EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
DURANTE EL 2017 AL 2020**

**T E S I S**

**Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN “BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA”**

**PRESENTA:**

Mariana Victoria López Marrufo

Dra. Patricia Aguayo González  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA  
REPRODUCCIÓN HUMANA

DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO  
ASESOR DE TESIS

DR. ARTURO ALEJANDRO CANUL EUAN  
ASESOR METODOLÓGICO





Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

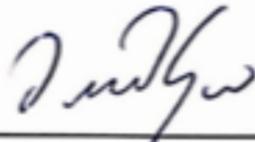
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**"EFECTO DEL NÚMERO DE OVOCITOS EN LA TASA DE NACIDO VIVO EN  
CICLOS DE FIV/ICSI EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
DURANTE EL 2017 AL 2020"**



---

**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**  
Asesor de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

**Dr. Arturo Alejandro Canul Euan**  
Asesor Metodológico  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

## DEDICATORIA

Este sueño que hoy culmina ha sido el esfuerzo y dedicación no solo mío, sino de muchas personas en quienes me he apoyado para seguir adelante, para no rendirme nunca a pesar de las dificultades que se me presentaron en esta trayectoria.

**Papá y Mama:** 12 años después pueden ver que lo que invirtieron en mi, cariño, amor y pasión por el trabajo ha rendido sus frutos. Soy lo que soy por ustedes y para ustedes. Por apoyar mis sueños e ilusiones, por ser siempre mi puerto más seguro en donde refugiarme cuando había una tormenta. Siempre se los digo pero nunca podré devolver todo lo que me han dado y me siguen dando día a día. Agradezco que un año después de la pandemia del COVID-19 sigamos juntos todos. Les amo y les estaré eternamente agradecida por todo lo que han hecho por mi.

**Juan Roberto:** Dos años en los cuales has sido pieza clave de mi crecimiento personal, profesional y humano. Gracias por apoyarme por más locas o intrépidas que fueran mis ideas. Te admiro y adoro.

**Daniel:** Tu sonrisa y alegría que siempre me has brindado cada que yo regresaba a la casa en algún período de vacaciones han sido parte fundamental para que yo me esfuerze día a día para seguir con mi sueño por que se que el día de mañana quiero poder ofrecerte no solo mi compañía sino también todo lo que tu te mereces. Te quiero mucho mi chino.

**Alejandro:** La más hermosa e increíble coincidencia que me dejo el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Gracias por tu apoyo incondicional, por siempre empujarme a dar lo mejor de mi, por no permitir que nunca me rinda, por ser mi guía en el camino de la reproducción asistida. Pero sobre todo gracias por ser mi futuro compañero de vida. Te debo gran parte de este logro mi amor. Te amo.

**Faride:** mi mejor amiga desde hace más de 25 años, me has acompañado en todas las aventuras que he emprendido, siempre animándome a seguir, siempre acompañándome en esos momentos cuando queria desistir pero sobre todo siempre a mi lado cuando te he necesitado, gracias por ser la gran amiga que eres y más aún un excelente ser humano. Gracias por todo Di, te quiero mucho.

## AGRADECIMIENTO

A **todas las pacientes** de nuestro Instituto que gracias a ellas uno ve materializado nuestros sueños y anhelos de lograr cumplir esta meta. Agradezco a una gran persona que puedo considerar no sólo como un maestro y un gran biólogo sino también alguien que siempre se preocupo porque aprendiera lo que necesitaba y más, alguien a quien ya considero un gran amigo al Doctor **Juan Carlos Barros Delgadillo**, a quien solo puedo decir: gracias a usted logre esto, le estoy eternamente agradecida. También este trabajo se desarrolló con la ayuda del laboratorio de reproducción asistida, así mismo se agradece la ayuda brindada al **Biólogo Juan Carlos** para obtener los datos mas importantes de cada ciclo.

A mi amigo y asesor metodológico **Arturo Canul Euan**, gracias por apoyarme y ayudarme en el proceso de la tesis, gracias por tu amistad sincera que espero dure por siempre

## INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Mariana Victoria López Marrufo<sup>1</sup>, Juan Carlos Barros Delgadillo<sup>2</sup>, Arturo Alejandro Canul Euan<sup>3</sup>

1. Médico Residente de la Subespecialidad de Biología de la Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes". Montes Urales 800, Colonia Lomas de Virreyes, 11000. Ciudad de México, México, Correo electrónico: [mariavic3@hotmail.com](mailto:mariavic3@hotmail.com)
2. Médico Adscrito al servicio de Biología de la Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", Montes Urales 800, Colonia Lomas Virreyes, 11000, Ciudad de México, México. Correo electrónico: [jcbarros@yahoo.com](mailto:jcbarros@yahoo.com)
3. Investigador en Ciencias Médicas; Departamento de Inmunobioquímica, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes". Montes Urales 800, Colonia Lomas de Virreyes, 11000. Ciudad de México, México. Correo electrónico: [alejandrox07@gmail.com](mailto:alejandrox07@gmail.com)

## ÍNDICE

RESUMEN	<b>2</b>
ABSTRACT	<b>3</b>
1. INTRODUCCIÓN	<b>5</b>
2. MATERIAL Y MÉTODOS	<b>6</b>
3. RESULTADOS	<b>9</b>
4. DISCUSIÓN	<b>17</b>
5. CONCLUSIONES	<b>20</b>
6. BIBLIOGRAFÍA	<b>21</b>

# RESUMEN

## Introducción

Desde el primer nacimiento logrado por técnicas de reproducción en 1978, esta área ha ido teniendo grandes avances, descubrimientos y modificaciones.

Dentro de los puntos más trascendentales de la reproducción asistida y la fertilización in vitro, la obtención del nacido vivo a término forma la parte de los resultados más deseado y más buscados por todos quienes nos dedicamos a ello. Debido a lo anterior, el número de ovocitos recuperados se considera una variable pronóstica importante dentro de los protocolos de tratamiento de fertilización in vitro (FIV) por lo que nos propusimos como objetivo principal determinar la relación que existe entre la cantidad de ovocitos recuperados y la tasa de nacido vivo en el Instituto Nacional de Perinatología dentro de los ciclos de alta complejidad llevados a cabo del 2017 al 2020.

## Material y Métodos:

Se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico, realizado en el Departamento de Medicina Reproductiva de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, de Enero 2017 a Marzo 2020. Se tomaron en cuenta las siguientes variables: (1) Edad 1: <35 años, 2: ≥35 años, (2) IMC: <25, 2: 25-29.9, 3: ≥30, (3) Tiempo de Infertilidad: 1: <5 años, 2: >5 años, (4) Tipo de Infertilidad, (5) Factor alterado de infertilidad, (6) Tipo de Protocolo de estimulación ovárica: 1: FSHr, 2: FSH + hMG, 3: hMG, (7) Uso de Análogo, (8) Dosis de gonadotropina: 1: < 2000 UI, 2: 2000-4000 UI, 3: > 4000 UI, (9) número ovocitos recuperados: 1: 1 - 4, 2: 5 - 9, 3: 10 - 15, 4: >15, (10) número de ovocitos maduros recuperados: 1: 1 - 4, 2: 5 - 9, 3: 10 - 15, 4: >15, (11) método de fertilización asistida, y se determinó la tasa de nacido vivo por cantidad de ovocitos recuperados.

## Resultados:

Un total de 280 ciclos de fertilización in vitro se incluyeron. La mayor tasa de nacido vivo observada se encuentra en el grupo de 5 a 15 ovocitos capturados. La edad con mayor tasa de nacido vivo es en < de 35 años, así como un IMC normal y una dosis de gonadotropina utilizada < 2,000 UI.

**Conclusión:** Se espera una mejor tasa de nacido vivo en el grupo de 5 a 15 ovocitos, en menores de 35 años, con IMC normal y una dosis <2,000 UI.

**Palabras Clave:**

Tasa de Nacido Vivo, Fertilización in Vitro, Ovocitos recuperados.

**ABSTRACT**

**Introduction**

Since the first birth achieved by breeding techniques in 1978, this area has had great advances, discoveries and modifications.

Among the most important points of assisted reproduction and in vitro fertilization, obtaining a live birth at term is part of the most desired and most sought-after results by all of us who are dedicated to it. Due to the foregoing, the number of oocytes retrieved is considered an important prognostic variable within the in vitro fertilization (IVF) treatment protocols, so we set ourselves as the main objective to determine the relationship between the number of oocytes retrieved and the live birth rate at the National Institute of Perinatology within the highly complex cycles carried out from 2017 to 2020.

**Material and methods:**

This is a single-center retrospective study, carried out in the Department of Reproductive Medicine of a tertiary hospital in Mexico City, from January 2017 to March 2020. The following variables were taken into account: (1) Age 1: <35 years, 2: ≥35 years,, (2) BMI: <25, 2: 25-29.9, 3: ≥30, (3) Infertility time: 1: <5 years, 2:> 5 years, (4) Infertility Type, (5) Altered Infertility Factor, (6) Ovarian Stimulation Protocol Type: 1: FSHr, 2: FSH + hMG, 3: hMG, (7) Analog Use, (8) Gonadotropin Dose: 1: <2000 IU, 2: 2000-4000 IU, 3:> 4000 IU, (9) number of oocytes retrieved: 1: 1 - 4, 2: 5 - 9, 3:10 - 15, 4:> 15, ( 10) number of recovered mature oocytes: 1: 1 - 4, 2: 5 - 9, 3:10 - 15, 4:> 15, (11) assisted fertilization method, and the live birth rate was determined by number of retrieved oocytes.

**Results:**

A total of 280 in vitro fertilization cycles were included. The highest rate of live birth observed is found in the group of 5 to 15 captured oocytes. The age with the highest live birth rate is <35 years, as well as a normal BMI and a dose of gonadotropin used <2,000 IU.

**Conclusion:** A better live birth rate is expected in the group of 5 to 15 oocytes, in those under 35 years of age, with normal BMI and a dose <2,000 IU.

## 1. Introducción

Desde el primer nacimiento logrado por técnicas de Reproducción Asistida (TRA), esta área ha ido teniendo grandes avances, descubrimientos y modificaciones. Dentro de los objetivos más importantes de la reproducción asistida y específicamente de los métodos de Fertilización in Vitro (FIV), la obtención de un nacido vivo a término forma parte de los resultados más deseados y más buscados por todos quienes nos dedicamos a ello.

En diferentes estudios publicados internacionalmente se ha comprobado que a mayor cantidad de ovocitos capturados se puede tener una mayor Tasa de Nacido Vivo (TNV). (1, 2, 3) El número de ovocitos recuperados se considera una variable pronóstica importante para obtener un nacido vivo en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad (FIV/ICSI).<sup>1</sup>

En relación a lo anterior, Sunkara y colaboradores, en uno de los estudios más relevantes de reproducción asistida publicado en 2011 (2); mencionan que la mejor probabilidad de nacido vivo se asoció con una cantidad aproximada de 15 ovocitos y mostró una disminución con la recuperación de 20 o más ovocitos. Asimismo, otra variable independiente asociada a la Tasa de Nacido Vivo es la edad de la paciente, concluyendo la autora que a pesar de que la TNV disminuye conforme avanza la edad, sigue existiendo una correlación entre el número de ovocitos y la tasa de nacido vivo independiente de la edad de la paciente.<sup>2</sup>

También hay que tener en cuenta que la obtención de un mayor número de ovocitos se ha asociado a un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, como lo han mencionado algunos autores (3,4); una complicación que actualmente se debe evitar, por lo que a través de los años se han creado diferentes protocolos de estimulación ovárica para evitar este desenlace. (5)

Si bien es cierto, como ya se mencionó, que el número óptimo de ovocitos recuperados para obtener una tasa de nacido vivo adecuado es de alrededor de 15 (1), los autores en el área de reproducción (5) se han preocupado por definir los extremos de la respuesta ovárica y su relación con las tasas de embarazo y de recién nacido vivo y es así como se han definido los términos de baja respondedora e hiper respondedora basándose en el número de ovocitos recuperados definiéndose la primera como aquella paciente en quien se obtienen  $\leq 3$  ovocitos por ciclo y una hiperrespondedora como aquella paciente en

quien se obtienen > 15 ovocitos. Sin embargo, estos mismos autores observaron que existe un grupo de pacientes en el cual, a pesar de haber utilizado un protocolo de estimulación aparentemente adecuado no se obtenía un adecuado número de ovocitos que se relacionaran con una buena tasa de nacido vivo; por lo que introducen el concepto de respuesta subóptima. Ellos definen así a la paciente en la que se obtiene 4 a 9 ovocitos y una respuesta normal a la obtención de 10 – 15 ovocitos (5):

Como se había mencionado, la tasa de nacido vivo parece relacionarse de manera directa con el número de ovocitos recuperados, sin embargo, la edad también parece jugar un papel pronóstico importante. En una publicación del 2017 por Kaing y colaboradores (6) se propone un modelo de predicción de nacidos vivos esperados según la edad de la paciente y el número de ovocitos recuperados; en sus resultados principales ellos mencionan que las pacientes de 35 a 37 años o de 38 a 40 años necesitarían 10 u 11 ovocitos para obtener un nacido vivo respectivamente

Con el fin de conocer la relación de la TNV con el número de ovocitos recuperados en nuestra población; el presente estudio tiene como objetivo principal establecer el efecto del número de ovocitos recuperados en la tasa de nacido vivo en ciclos de FIV/ICSI y como objetivos secundarios, entre otros, la relación de la TNV y el número de ovocitos recuperados, con la edad, índice de masa corporal y la dosis de gonadotropina utilizadas en la estimulación ovárica en las pacientes que asisten a una Unidad de Reproducción Asistida de tercer nivel en la Ciudad de México.

## **2. Material y Métodos**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, realizado en el Departamento de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes en la Ciudad de México, desde Enero 2017 a Marzo 2020.

Se incluyeron todos los ciclos en fresco de fertilización in vitro con transferencia de embriones o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV-TE//ICCSI) que llegaron a la transferencia de embriones. Se excluyeron aquellos ciclos en los que se canceló la transferencia de embriones por cualquier circunstancia, parejas con factor masculino

severamente afectado: cuenta espermática <5 millones/mL, movilidad A+B < 15%, Morfología <2% y los ciclos de transferencia de embriones congelados.

Las principales variables analizadas fueron: **Tasa de Embarazo Clínico** (saco gestacional con embrión y latido) **Tasa de Embarazo en Curso:** (embarazo que llega hasta la semana 24), **Tasa de Nacido Vivo** (producto que se obtiene después de la semana 26) Edad 1: <35 años, 2: ≥35 años, IMC: <25, 2: 25 – 29.9, 3: ≥30, Tiempo de Infertilidad: 1: <5, 2: >5 años, análogo utilizado: agonista (aGnRH) o antagonista de GnRH (antGnRH) , Dosis de FSH: 1: < 2000 UI, 2: 2000-4000 UI, 3: > 4000 UI, número ovocitos capturados de acuerdo a respuesta ovárica: 1 – 4 (pobre respondedora) , 2: 5 – 9 (respuesta subóptima), 3:10 – 15 (normorespuesta), 4: >15 (hiperrespuesta).

Todas las pacientes candidatas a un ciclo de FIV/ICSI cumplieron con el protocolo de estudio de la pareja infértil incluyendo evaluación de la cavidad uterina.

Las pacientes fueron sometidas a estimulación ovárica con gonadotrofinas y un análogo de GnRH. Las gonadotrofinas utilizadas fueron FSH recombinante (FSHr: Gonal F, laboratorio Merck) y/o menotropinas (hMG: Merapur, laboratorio Ferring Pharmaceutical México) las cuales se recetaron luego de consenso por los médicos tratantes de la unidad de reproducción asistida y se eligió el tipo de gonadotrofina y su dosis dependiendo de la edad y factor alterado en la pareja así como de los marcadores de reserva ovárica: conteo de folículos antrales (AFC) y hormona antimulleriana (AMH). El análogo fue un agonista de GnRH (aGnRH)(Acetato de Leuprolide, Lucrin Solución, Laboratorio Abott) o un antagonista de GnRH (antGnRH)(Cetrorelix, Cetrotide, laboratorio Merck). La dosis total de inicio de FSH varió entre 150 a 375 UI/día. Cuando se utilizó aGnRH, este se administró en protocolo largo iniciando en día 21 del ciclo previo a dosis de 1mg/día hasta lograr la descensibilización hipofisiaria momento que coincidió generalmente con el inicio de la menstruación, cuando se disminuyó la dosis a 0.5mg/día y se iniciaron las gonadotrofinas. En algunas pacientes se usó el aGnRH en protocolo de Flare Up el cual consistió en la administración a partir del primer día del ciclo de acetato de Leuprolide a dosis de 1 mg/día por 3 días y 0.5 mg/día a partir del 4 día del ciclo.

El antGnRH se administró en protocolo flexible a dosis de 0.25 mg/día; tanto el aGnRH como el antGnRH se administraron hasta el día de la aplicación de Gonadotropina Corionica humana recombinante (hCGr).

El seguimiento folicular se inició el primer o segundo día del ciclo menstrual con ultrasonido endovaginal (Siemens Acusson 360) y posteriormente cada 2 días a partir del

día 7 del ciclo; así mismo se tomaron niveles hormonales séricos de FSH, LH, Estradiol y Progesterona en cada visita de seguimiento folicular. Una vez que la paciente alcanzó el desarrollo de 3 o más folículos  $\geq 18$  mm., se indicó el disparo con hormona Gonadotropina Corionica humana recombinante (hCGr, Ovidrel, Laboratorio Merck) a dosis de 0.25 mg dosis única; en algunas pacientes se hizo el disparo con aGnRH a dosis de 1mg dosis única y se realizó la captura folicular 34 a 36 horas posterior al disparo por vía endovaginal guiada por ultrasonido.

La transferencia de los embriones se realizó en día 3 ó 5 de desarrollo embrionario igualmente por vía endovaginal guiada por ultrasonido. Siempre se hizo transferencia de 2 embriones y en las pacientes en las cuales no se contaba con 2 se transfirió sólo 1 embrión.

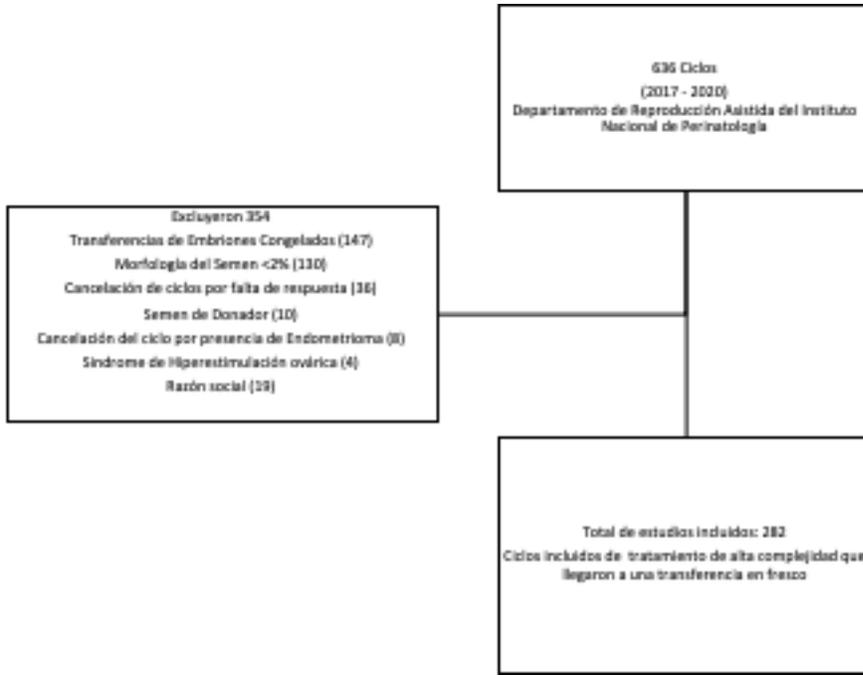
Dos semanas posteriores a la transferencia embrionaria se indicó la titulación sérica de unidad  $\beta$ -hCG; en caso de prueba positiva se realizó ultrasonido endovaginal 4 semanas después para diagnosticar embarazo clínico de acuerdo a la definición anteriormente mencionada.

#### *Análisis Estadístico:*

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva. La comparación de las variables fue realizada mediante la prueba de chi cuadrada. Se uso el software SPSS (versión 25). Todos los valores son presentados como la mediana por una distribución no normal. Se tomó como diferencia estadísticamente significativa el valor menor a  $P < 0.05$

### 3.Resultados

De enero de 2017 a marzo del 2020 se realizaron 636 ciclos de estimulación ovárica para realizar FIV/ICSI. De esos ciclos se excluyeron un total de 354 de acuerdo a los criterios ya mencionados, siendo elegibles una muestra de 280 ciclos para el presente estudio.



Las características generales de nuestra población de estudio se muestran en el cuadro 1.

**Cuadro 1. Características demográficas de las pacientes sometidas a ciclo de FIV/ICSI.**

		Mediana	N=280 (%)
Edad (años)	<35 años	34	148 (52.8%)
	>35 años		132 (47.2%)
IMC (kg/m2))	Normal	26	174 /62.1%)
	Sobrepeso		90 (32.1%)
	Obesidad		16 (5.7%)
Tipo de infertilidad	Primaria		137 (49.6%)
	Secundaria		143 (51.07%)
Tiempo de infertilidad (años)		5	
	< 5 años		162 (57.8%)
	≥5 años		118 (42.1%)

La edad promedio de las pacientes a quienes se realizaron ciclos de FIV/ICSI fue 34 años, siendo poco mas de la mitad <35 años de edad, con un IMC normal y con un tiempo de infertilidad <5 años de evolución (Cuadro 1).

En la mayoría de las pacientes se usó la combinación de FSHr+hMG como protocolo de estimulación ovárica a dosis totales menores de 2000 UI. En el 63% de los ciclos se capturaron entre 5-15 ovocitos (normorrespuesta) siendo el promedio de ovocitos capturados de 7 con una tasa de fertilización del 80%. Al subdividir los ciclos con normorrespuesta se observa que en la mayoría de ellos se capturaron entre 5 y 9 ovocitos. (Cuadro 2).

## Cuadro 2. Resultados de la Estimulación Ovárica

	Mediana	N=280 (%)
Análogo en el protocolo de estimulación		
Antagonista		256 (91.5%)
Agonista		24 (8.5%)
Dosis (UI)	1650	
< 2000		181 (64.2%)
2000-4000		88 (31.3%)
>4000		11 (4.5%)
Ovocitos capturados	7	
1-4		79 (28.2%)
5-15		177 (63.2%)
>15		24 (8.6%)
Gonadotropina utilizada		
FSHr		110(39.4%)
FHS + HMG		145(51.8%)
HMG		24 (8.8%)
Técnica de fertilización		
FIV		248(88.5%)
ICSI		32 (11.5%)
Ovocitos fertilizados		5
Tasa de fertilización (%)		80%
Embarazo Clínico (%)		26.1%
Embarazo en Curso (%)		23.5%
Recien Nacido Vivo (%)		23.5%

La TNV promedio en la población durante nuestro seguimiento de 4 años es de 23.5 %.

En cuanto a la asociación entre el número ascendente de ovocitos capturados y la TNV, se observa que ésta aumenta a partir de 5 ovocitos capturados, siendo mayores las tasas a partir de 12 ovocitos. (Cuadro 3)

**Cuadro 3 Tasas de embarazo clínico, en curso y TNV de acuerdo al número de ovocitos capturados**

<b>OVOCITOS</b>	<b>N = 280</b>	<b>EMBARAZO CLÍNICO (EC) %</b>	<b>EMBARAZO EN CURSO (EEC) %</b>	<b>NACIDO VIVO (NV) %</b>
1	11	0	0	0
2	17	11.8	11.8	11.8
3	27	33.3	29.6	29.6
4	25	16.0	16.0	16.0
5	33	33.3	27.3	27.3
6	20	35.0	35.0	35.0
7	28	35.7	32.1	32.1
8	24	16.7	16.7	16.7
9	19	31.6	26.3	26.3
10	21	28.6	23.8	23.8
11	7	14.3	14.3	14.3
12	5	40.0	40.0	40
13	9	11.1	11.1	11.1
14	8	37.5	37.5	37.5
15	5	0	0	0
16	6	50	50	50
17	1	100	100	100
18	4	0	0	0
19	1	0	0	0
20	4	75	50	50
22	3	0	0	0
28	1	0	0	0
30	1	0	0	0

Al agrupar el número de ovocitos capturados de acuerdo a la respuesta ovárica en pobre respuesta (1-4), normorrespuesta (5-15) e hiperrespuesta (>15 ovocitos) se observa una fuerte asociación entre la respuesta ovárica (número de ovocitos recuperados) y la TNV, siendo ascendentes las tasas en las pacientes con normorrespuesta e hiperrespuesta. Las tasas de embarazo en curso y clínico se comportaron de la misma manera, llegando a haber en ésta última diferencia significativa entre los grupos de pobre respuesta vs. normo e hiperrespuesta (Cuadro 4). El mismo patrón ascendente en las tasas se observa al subdividir el grupo de pacientes con normorrespuesta en respuesta subóptima (5-9 ovocitos) y normorrespuesta (10-15 ovocitos) pero sin encontrarse diferencia significativa en ninguna de las tasas de embarazo (Cuadro 5).

**Cuadro 4 . Tasas de embarazo clínico, en curso y TNV de acuerdo a la categoría de respuesta ovárica**

<b>N=280</b>	<b>1-4 n=79(%)</b>	<b>5-15 n=177(%)</b>	<b>&gt;15 n=24(%)</b>	<b>P=0.05</b>
<b>EMBARAZO CLÍNICO</b>	16 (20.2%)	50 (28.2%)	7(29.1%)	<b>0.045</b>
<b>EMBARAZO EN CURSO</b>	15 (19.0%)	45(25.4%)	6(25.0%)	<b>0.096</b>
<b>NACIDO VIVO</b>	15(19.0%)	45(25.2%)	6(25.0%)	<b>0.092</b>

**Cuadro 5. Tasas de embarazo clínico, en curso y TNV de acuerdo a la categoría de respuesta ovárica con la subdivisión de respuesta normal en respuesta subóptima (5-9) y respuesta normal (5-10 ovocitos)**

<b>N=280</b>	<b>1-4 n=79(%)</b>	<b>5-9 n=128(%)</b>	<b>10-15 n=49(%)</b>	<b>&gt;15 n=24(%)</b>	<b>P=0.05</b>
<b>EMBARAZO CLÍNICO</b>	16(20.2%)	38(29.7%)	12(24.4%)	7(29.1%)	<b>0.281</b>
<b>EMBARAZO EN CURSO</b>	15(19.0%)	34(26.3%)	11(22.4%)	6(25.0%)	<b>0.435</b>
<b>NACIDO VIVO</b>	15(19.0%)	34(26.3%)	11(22.4%)	6(25.0%)	<b>0.43</b>

Decidimos realizar un análisis del comportamiento de la TNV de acuerdo a la Respuesta Ovárica (número de ovocitos recuperados por categoría) y a tres variables: edad, IMC y dosis de FSH usada por las pacientes en la estimulación ovárica; considerando que clínicamente son tres variables que influyen en la respuesta ovarica.

Respecto a la edad, ésta se categorizó en pacientes <35 y ≥35 años, encontrando que la TNV aumenta de acuerdo al aumento de la respuesta ovárica (número de ovocitos obtenidos) independiente de la edad pero sin llegar a ser significativas las diferencias en las tasas; sólo en el grupo de respuesta ovárica >15 ovocitos se observó una ligera disminución de nacidos vivos en pacientes ≥35 años, igual sin alcanzar diferencia significativa (Cuadro 6).

**Cuadro 6. Tasa de Nacido Vivo de acuerdo a edad y categoria de respuesta ovárica**

<b>Tasa de nacido vivo</b>				
<b>Ciclos</b>		n=280 (%)	n=66 (23.57%)	<b>p&lt;0.05</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>&lt; 35a</b>	n=148(52.85%)	n=37 (25%)	p=0.535
	<b>1- 4</b>	n=32	6 (18.8%)	
	<b>5 -15</b>	n=101	26 (25.7%)	
	<b>&gt;15</b>	n=15	5 (33.3%)	
<b>≥35a</b>		n=132 (47.14%)	n=29 (21.96%)	p=0.450
	<b>1- 4</b>	n=54	9 (16.6%)	
	<b>5 -15</b>	n=73	19 (26%)	
	<b>&gt;15</b>	n=5	1 (20%)	

En cuanto al IMC, éste se categorizó en normal (<25), sobrepeso (25-29.9) y obesidad ( $\geq 30$ ), encontrando en el grupo con peso normal un comportamiento ascendente de la TNV hasta 15 ovocitos, con una ligera disminución de la misma en el grupo de >15 ovocitos. En el grupo de sobrepeso la TNV se comportó de manera propiamente ascendente de acuerdo a la respuesta ovárica y en grupo con obesidad la tasa disminuyó conforme mejoró la respuesta ovárica, no lográndose ningún embarazo cuando se recuperaron >15 ovocitos. En ninguno de los grupos se alcanzó diferencia significativa en la TNV (Cuadro 7).

**Cuadro 7. Tasa de Nacido Vivo de acuerdo a IMC y categoría de respuesta ovárica**

		<b>Tas de nacido vivo</b>		
<b>Ciclos</b>		n=280 (%)	n=66 (23.6%)	<b>p&lt;0.05</b>
<b>IMC</b>	<b>Normal (&lt;25)</b>	n=125(44.6%)	n=33(26.4%)	p=0.224
	<b>1- 4</b>	n=38	8(21.0%)	
	<b>5 -15</b>	n=78	23(29.5%)	
	<b>&gt;15</b>	n=9	2 (22.2%)	
<b>Sobrepeso (25-29.9)</b>		n=138(49.3%)	n=29 (21.0%)	p=0.712
	<b>1- 4</b>	n=43	5(11.6%)	
	<b>5 -15</b>	n=86	20 (23.2%)	
	<b>&gt;15</b>	n=9	4 (44.4%)	
<b>Obesidad (<math>\geq 30</math>)</b>		n= 7(6.1%)	n=4 (23.5%)	p=0.841
	<b>1- 4</b>	n=5	2(40.0%)	
	<b>5 -15</b>	n=10	2(20.0%)	
	<b>&gt;15</b>	n=2	0	

La dosis de Gonadotropina utilizada por las pacientes durante el ciclo de estimulación ovárica se categorizó en <2000 UI, 2000-4000 UI y >4000 UI. Se encontró un aumento de la TNV conforme mejoró la respuesta ovárica en los grupos de ciclos en los que se usó <2000 y 2000-4000 UI. En los ciclos en los que se empleó >4000 UI de gonadotropina no se obtuvieron embarazos (Cuadro 8)

**Cuadro 8. Tasa de Nacido Vivo de acuerdo a dosis total de FSH utilizada y categoría de respuesta ovárica**

		<b>Recien nacido vivo (a)</b>			
<b>Ciclos</b>		n=280 (%)	n=66 (23.6%)	<b>p&lt;0.05</b>	
<b>DOSIS</b>	<b>&lt;2000</b>	n=181(64.6%)	n= 22 (12.5%)	p=0.827	
	1- 4	n=42	10(23.8)		
	5 -15	n= 123	35 (28.4%)		
	>15	n=16	4(25.0)%		
	<b>2000-4000</b>	n=88 (31.4%)	n=21 (23.3%)		p=0.205
	1- 4	n=36	5 (13.9%)		
	5 -15	n=48	10(20.8%)		
	>15	n= 4	2(50.0 %)		
	<b>&gt;4000</b>	n=11 (4.0%)	0		p=NA
	1- 4	n=8	0		
	5 -15	n=3	0		
	>15	n=0	0		

## 4. Discusión

Nuestros resultados muestran una asociación lineal entre el número de ovocitos capturados y la TNV, es decir, a mayor número de ovocitos capturados aumenta la TNV; observándose una disminución ligera en la TNV al obtener más de 15 ovocitos, en el grupo de pacientes mayor de 35 años y en las pacientes con peso normal y obesidad pero sin encontrarse significancia estadística. Esto podría deberse al efecto deletéreo de los niveles elevados de estradiol sérico que afectan la implantación del embrión. Nuestros resultados están acordes a lo publicado por otros autores como Sunkara y cols.,(2) quienes encontraron que la mayor tasa de nacido vivo se lograba con la obtención de alrededor de 15 ovocitos. Otros autores, como Kably y cols.,(7), Stevard y cols (4), y Polyzos y cols (5),. mencionan que la mejor oportunidad para tener un nacido vivo es con la obtención de entre 10 a 15 ovocitos.

Aunque parece que el número de ovocitos es un factor determinante para la obtención de mejores tasas de embarazo y de recién nacido vivo, la edad de la paciente representa un desafío a tener en cuenta por la disminución de la fertilidad relacionada con la misma. Como ya lo han publicado varios autores, la disminución de la fertilidad relacionada con la edad ocurre en pacientes  $\geq 35$  años. Kumar y cols., (8) mencionan que la TNV aumenta en  $< 35$  años con la obtención de  $> 5$  ovocitos; observándose que a mayor edad ocurre una disminución de la TNV.

Nosotros no observamos una disminución significativa en la TNV en pacientes  $\geq 35$  años; sólo una disminución asociada a la obtención de  $> 15$  ovocitos. El mismo efecto se aprecia en las tasas de embarazo clínico y de embarazo en curso; lo cual está de acuerdo con los hallazgos obtenidos por Baker VA et al (14)., quienes en un estudio con una gran cantidad de ciclos de FIV/ICSI incluidos; encuentran igualmente una ligera disminución de la TNV en pacientes mayores de 35 años, principalmente en  $> 40$  años con la recuperación de más de 15 ovocitos.

En un intento por proporcionar una explicación razonable de nuestros hallazgos se podría suponer que esto está asociado con el aumento en las tasas de aneuploidía embrionaria relacionado con la edad (9,10).

En nuestro estudio la media de edad de las pacientes incluidas fue de 34 años, siendo la mayoría <35 años, lo cual podría explicar el poco notorio efecto de edad en la TNV en la población estudiada.

Otra variable que estudiamos debido a su probable influencia en la TNV es el IMC. Observamos: en pacientes con un IMC  $\geq 30$  kg /m<sup>2</sup> una disminución de la TNV a partir de 5 ovocitos recuperados en comparación con las pacientes con un IMC normal y sobrepeso que presentan una TNV ascendente conforme se capturaban más ovocitos. En su metanálisis y revisión sistemática Prasanna R. y cols., (11) concluyen que se demuestra un impacto claro del IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup> en los resultados de las técnicas de reproducción asistida asociándose a un mayor riesgo de aborto y por lo tanto menor TNV(11), así como mayor disfunción ovulatoria y la necesidad de mayores dosis de gonadotropinas (12,13) resultados en parte compatibles con los obtenidos en el presente estudio, siendo el mantenimiento de un peso adecuado algo importante para recalcar al momento de dar el consejo reproductivo a una paciente y al someter a cualquier técnica de reproducción asistida. Una nueva línea de investigación propuesta podría ser dividir a las pacientes con obesidad en base a la definición de la Organización Mundial de la Salud en grados (I,II,III) para ver sus desenlaces perinatales en nuestra población institucional y la tasa de nacido vivo por grupo.

En cuanto a la dosis de gonadotrofina usada en los ciclos, en el presente estudio se observa que con dosis totales mayores de 4,000 UI no dieron embarazos ni nacidos vivos, a diferencia de dosis menores de 4,000 UI, siendo las TNV en general mejores con dosis menores de 2,000 UI; pero observándose un aumento progresivo conforme aumenta el número de ovocitos capturados tanto en pacientes con dosis <2000 UI como en el grupo de 2000-4000 UI. De manera similar se comportaron las tasas de embarazo clínico y en curso. En su análisis de 650,000 ciclos Baker V, 2015 (14) observa que la tasa de nacidos vivos disminuyó con el aumento de la dosis total de gonadotropina, independientemente del número de ovocitos recuperados siendo similar a los hallazgos

en nuestra población de estudio. Las dosis altas de gonadotropinas, como las que se utilizan durante los ciclos de FIV para estimular el crecimiento de múltiples folículos ovulatorios, desacoplan los receptores de gonadotropina de sus respectivos sistemas de señalización en las células de la granulosa y teca y en los folículos antrales. (15, 16) ocasionando que la dosis alta de gonadotropinas ocasionen que las células de la granulosa se sometan a luteinización (17). En los estudios de dosis-respuesta, las dosis altas pero de gonadotropinas desencadenan la luteinización de las células de la granulosa aisladas de pequeños folículos antrales(18). Además, la luteinización prematura (determinada por las altas concentraciones de progesterona circulante) (19) pueden ser causadas por dosis excesivas de gonadotropinas durante los ciclos de FIV (20).

El presente estudio presenta como fortalezas el hecho de haber incluido un número de ciclos depurados, donde se excluyeron variables que pudieran afectar la tasa de embarazo como un factor masculino severamente alterado, así mismo para el análisis de la relación del número de ovocitos recuperados en relación a la TNV, se tuvieron en cuenta tres variables que de manera repetitiva se han relacionado como pronósticas de embarazo como lo son la edad, el IMC y la dosis total de gonadotropina utilizada. Entre las debilidades podríamos enumerar que es un estudio retrospectivo-transversal no pudiendo asegurar que los resultados se mantienen constantes en el tiempo, que se necesita, dentro de lo posible, una muestra más grande para mostrar resultados estadísticamente significativos, que los hallazgos provienen de una sola Institución mientras que un estudio multicéntrico no sólo aumentaría la muestra analizada sino permitiría generalizar los resultados y por último que la captura ovular,-la principal variable independiente-, podría haberse visto afectada debido a que en su gran mayoría, las capturas ovulares son realizadas por médicos residentes en formación. Por último, nuestro estudio solo analizó el resultado de los ciclos de FIV/ICSI con TE en fresco y no tuvo en cuenta el impacto de los ciclos con TE congelados en la TNV y por lo cual tampoco fue posible calcular la TNV acumulada.

## 5. Conclusiones

La TNV mejora conforme aumenta el número de ovocitos capturados. La captura entre 5 a 15 ovocitos posterior a una estimulación ovárica controlada parece ser la ideal, aunque la TNV no disminuye de forma drástica ni significa con la captura de más de 15 ovocitos. La edad es un factor que juega un papel fundamental para tener un recién nacido vivo y aunque la TNV aumenta conforme aumenta el número de ovocitos recuperados independiente de la edad, ésta es menor en pacientes  $\geq 35$  respecto a las pacientes de menor edad. Destacamos la importancia que tiene un IMC normal para los desenlaces reproductivos de nuestras pacientes, buscando hacer énfasis en la mejora de las condiciones metabólicas que podrían tener efectos negativos de no ser corregidas y mejoradas.

Por último la dosis de gonadotropinas se ve implicada en la tasa de nacido vivo por lo que; como es lo observado actualmente en la tendencia mundial respecto a la estimulación ovárica, se deberá individualizar la dosis de Gonadotrofinas en cada paciente sin dejar a un lado el efecto deletéreo que pudiera tener una dosis alta de las mismas.

## Bibliografia

1. Caswell W., Lim J, Association between the number of retrieved mature donor oocytes and live birth in IVF donor recipient cycles using frozen donor eggs, *Fertility Sterility*, October 2017, S0015- 0282 (17) 31212-8
2. Sunkara S, Rittenberg V et al; Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles, *Human Reproduction*, Volume 26, Issue 7, July 2011, Pages 1768–1774
3. Ferraretti A, et al, ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria, *Human Reproduction*, Vol.26, No.7 pp. 1616–1624, 2011.
4. Steward R, et al, Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014;101:967-73. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.026
5. Polyzos N., Sunkara S., Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group?, *Human Reproduction*, Vol.30, No.9 pp. 2005–2008, 2015
6. Kaing A., et al, Prediction model for expected live births per retrieval based on patient age and number of oocytes retrieved, *Fertility and Sterility*, march 2017, volume 107, issue 3, supplement , e3
7. Kably A., Estevez S, Carballo E,. Comparative analysis of pregnancy rate/captured oocytes in an in vitro fertilization program. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76:256–260.
8. Kumar D. Cambell S. Oocyte or embryo number needed to optimize live birth and cumulative live birth rates in mild stimulation IVF cycles, *Reprod BioMed Online*, February 2021, ISSN 1472-6483
9. Franasiak J, Forman J, The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2014;10: 656–663.
10. Devesa, M., Tur, R., Polyzos, N, Cumulative live birth rates and number of oocytes retrieved in women of advanced age. A single centre analysis including 4500 women ≥38 years old. *Human Reproduction*, Vol.33, No.11 pp. 2010–2017, 2018

11. Prasanna R, Mittal M, et al, The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence, *Reprod Health*. 2018; 15: 34.
12. Xue X, Wenhao S. Cumulative Live Birth Rates According to Maternal Body Mass Index After First Ovarian Stimulation for in vitro Fertilization: A Single Center Analysis of 14,782 Patients, *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 149
13. Sermondade, N.; Huberlant, S, Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2019, 25, 439-451
14. Baker B, Gonadotropin dose is negatively correlated with live birth rate: analysis of over 650,000 ART cycles, *Fertil Steril*. 2015 Nov; 104(5): 1145–52.e1-5.
15. Conti M, Harwood JP, Hsueh AJ, Dufau ML, Catt KJ. Gonadotropin-induced loss of hormone receptors and desensitization of adenylate cyclase in the ovary. *J Biol Chem*. 1976;251:7729–7731.
16. Amsterdam A, Hanoch T, Dantes A, Tajima K, Strauss JF, Seger R. Mechanisms of gonadotropin desensitization. *Mol Cell Endocrinol*. 2002;187:69–74
17. Tapanainen JS, Lapolt PS, Perlas E, Hsueh AJ. Induction of ovarian follicle luteinization by recombinant follicle-stimulating hormone. *Endocrinology*. 1993;133:2875–2880.
18. Scheetz D, Folger JK, Smith GW, Ireland JJ. Granulosa cells are refractory to FSH action in individuals with a low antral follicle count. *Reprod Fertil Dev*. 2012;24:327–336
19. Murphy BD. Models of Luteinization. *Biol Reprod*. 2000;63:2–11
20. Ubaldi F, Camus M, Devroey P. et al, Premature luteinization in in vitro fertilization cycles using gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) and recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and GnRH-a and urinary FSH. *Fertil Steril*. 1996;66:275–280