

Factores clínico-terapéuticos que influyen en el logro de embarazo en pacientes tratadas por fertilización *in vitro*

Clinical and therapeutic factors influencing the achievement of pregnancy among patients undergoing *in vitro* fertilization

Dra. Kenia Rodríguez Martínez, MSc. Jatdielys Méndez Vidal

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la fertilización *in vitro* es la técnica de reproducción asistida de alta tecnología que con más frecuencia se emplea como tratamiento en pacientes infértiles.

Objetivo: determinar los factores clínico-terapéuticos que influyen en el logro de embarazo clínico mediante la técnica de fertilización *in vitro*.

Métodos: se realizó un estudio de cohorte longitudinal retrospectivo, en 654 parejas infértiles para precisar la influencia de algunos factores, como la edad materna, años de infertilidad, causa y tipo de infertilidad, número de folículos aspirados, grosor endometrial, estradiol sérico antes de la administración de gonadotropina coriónica humana, calidad del semen, valor basal de hormona folículo estimulante, esquema de tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas y las modificaciones a este, en el logro de embarazo por fertilización *in vitro*.

Resultados: se obtuvo que el 25,10 % de las pacientes incluidas quedaron embarazadas. Entre las pacientes que se embarazaron y las que no, hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad ($p= 0,001$), concentración de estradiol ($p= 0,003$), grosor endometrial ($p= 0,001$) y folículos aspirados ($p= 0,045$). La infertilidad secundaria incrementó la probabilidad de embarazarse en 15 %, el semen óptimo en 47 % y el esquema terapéutico con acetato de leuprorelina en 28 %. En el análisis multivariado, las variables más relacionadas con el logro de embarazo fueron, el esquema terapéutico con acetato de leuprorelina ($p= 0,001$), el semen óptimo ($p= 0,028$) y el grosor endometrial ($p= 0,036$).

Conclusiones: el esquema de tratamiento, la calidad del semen y el grosor endometrial, son factores independientes que influyen en que una paciente sometida a la técnica de fertilización *in vitro* se embarace.

Palabras clave: fertilización *in vitro*, embarazo, técnicas de reproducción asistida, análogos de GnRH, grosor endometrial, semen.

ABSTRACT

Introduction: *in vitro* fertilization is the high technology assisted reproduction method most commonly used in the treatment of infertile patients.

Objective: determine the clinical and therapeutic factors influencing the achievement of pregnancy by *in vitro* fertilization.

Methods: a retrospective longitudinal cohort study was conducted with 654 infertile couples to determine the influence of a number of factors upon the achievement of pregnancy by *in vitro* fertilization. The factors considered were maternal age, years of infertility, type of infertility and cause, number of aspirated follicles, endometrial thickness, serum estradiol before the administration of human chorionic gonadotropin, semen quality, basal follicle-stimulating hormone, and treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues and its modifications.

Results: 25.10 % of the patients included became pregnant. A statistically significant difference was found between patients becoming and not becoming pregnant as to age ($p= 0.001$), estradiol concentration ($p= 0.003$), endometrial thickness ($p= 0.001$) and aspirated follicles ($p= 0.045$). Secondary infertility increased the probability of becoming pregnant by 15 %, optimal semen by 47 % and treatment with leuprorelin acetate by 28 %. The multivariate analysis variables most closely related to the achievement of pregnancy were treatment with leuprorelin acetate ($p= 0.001$), optimal semen ($p= 0.028$) and endometrial thickness ($p= 0.036$).

Conclusions: treatment scheme, semen quality and endometrial thickness are independent factors influencing the achievement of pregnancy in patients undergoing *in vitro* fertilization.

Key words: *in vitro* fertilization, pregnancy, assisted reproduction techniques, GnRH analogues, endometrial thickness, semen.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un tema de interés e importancia a escala mundial, tanto a nivel investigativo como en la práctica clínica, afecta aproximadamente al 10-15 % de las parejas en edad reproductiva, con un comportamiento muy similar en nuestro país, según estudios realizados por *Padrón* y otros, en los que la prevalencia informada de infertilidad osciló entre 12-14 %.^{1,2}

Se define la infertilidad como la incapacidad de lograr un embarazo después de un año de relaciones sexuales estables sin protección.³ Se acepta que alrededor de 1 de cada 10 parejas, presentan un problema de infertilidad a lo largo de su vida

reproductiva.^{2,3} Hoy es considerada como un trastorno de la salud reproductiva, y reconocido como tal por la OMS, puesto que tiene repercusiones desde el punto de vista orgánico, y en el status psicosocial de la pareja.⁴

El manejo de la pareja con problemas de infertilidad es complejo, y los tratamientos convencionales, dirigidos esencialmente a corregir la causa probable, no siempre resultan satisfactorios, lo que conlleva a utilizar técnicas de reproducción asistida (TRA), por las que se estima que han nacido más de 3 500 000 niños en todo el mundo.^{2,5}

El siglo xx se ha caracterizado por un creciente control de la fecundidad. La incorporación de la mujer al estudio, al trabajo, las condiciones socioeconómicas y el desarrollo de los métodos anticonceptivos, ha permitido aplazar la decisión de la concepción del embarazo en el momento más oportuno. Esto ha conducido a que, en no pocas ocasiones, esa decisión se produzca en momentos en los que el periodo fértil de la mujer coincide con etapas biológicamente menos fecundas, con lo cual existe una tendencia a que aumente la frecuencia de mujeres o parejas con dificultades para concebir, o para llevar un embarazo a término.⁶ Estos factores, al elevar las tasas de infertilidad, han compulsado a los científicos a buscar soluciones cada vez más eficaces; sin embargo, aunque el interés por la reproducción humana ha existido siempre, el conocimiento se ha acelerado de manera vertiginosa en los últimos 50 años, y actualmente se ha alcanzado un alto nivel de conocimientos sobre numerosos aspectos de la reproducción humana. La consecuencia ha sido la creación de tecnologías que permiten enfrentar y solucionar los problemas de infertilidad.⁷

La fertilización *in vitro* (FIV) es el tratamiento que con mayor frecuencia se realiza dentro de la reproducción asistida de alta tecnología.^{3,5} Es un procedimiento de fecundación médicamente asistida, aplicado a parejas infértiles, que tiene como finalidad que los espermatozoides fertilicen óvulos en el laboratorio (*in vitro*) cuando están imposibilitados para hacerlo en su sitio natural.⁸ El primer reporte de FIV data de 1893, la que fue realizada sin éxito por *Onanoff* en mamíferos.⁹ En 1978, el grupo pionero en el empleo de esta tecnología en humanos, dirigidos por el biólogo *Robert Edwards*, logró su primer éxito con el nacimiento de *Louise Brown*, en el Reino Unido.¹⁰ A escasos 8 años, en diciembre de 1986, se logró en nuestro país el primer niño nacido vivo y sano, no solo de Cuba sino de Centro América y el Caribe. Los responsables de ese logro fueron profesionales del Instituto Nacional de Endocrinología y el Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro". Seis años más tarde se lograría el éxito en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" (HHA), que desde entonces viene trabajando en el desarrollo de estas técnicas y ha desarrollado nuevos procedimientos que la hacen más efectiva (Díaz Noriega O, Arce Hidalgo B, Gómez Alzugaray M, Rodríguez Martínez K, Monteagudo Peña G, Menocal Alayón A, et al. Primer Consenso Nacional sobre el Trabajo de los Centros de Reproducción Asistida. Julio 2003; Ciudad de la Habana, Cuba).

Actualmente la dirección del Minsap ha retomado esta tarea como un elemento prioritario, lo que expresa la voluntad política de nuestro país de solucionar los problemas de infertilidad. Se creó el Programa de Atención a la Pareja Infértil, y es nuestro centro el que implementa como parte del programa, la reproducción asistida de alta tecnología, específicamente la FIV. Sin embargo, esto solo no es suficiente, pues numerosos factores pueden influir en que una paciente sometida a FIV quede embarazada.¹¹ Estos factores no están del todo esclarecidos en el ámbito científico internacional, por lo que se hace imprescindible la realización de estudios que determinen cuáles son los factores que influyen en que una mujer sometida a estos métodos quede embarazada, además de planificar cuál es la mejor técnica a emplear, y poder adecuar los protocolos de tratamiento a cada paciente para garantizar un mayor éxito en los procedimientos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte longitudinal, retrospectivo en el servicio de Endocrinología y Reproducción Humana del HHA, en el período comprendido desde enero de 2006 a diciembre 2012.

El universo (792 pacientes) estuvo conformado por todas las pacientes que tenían indicación de técnicas de reproducción asistida de alta tecnología-FIV, que acudieron a nuestra consulta provenientes del nivel de atención secundario de salud y de la Comisión Nacional de Atención a la Pareja Infértil. La muestra (654 pacientes) quedó conformada por las mujeres infértiles a las que se realizó FIV convencional, siempre que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión tenidos en cuenta fueron, que se tratara de mujeres con edad menor o igual a 42 años y diagnóstico previo de infertilidad, con niveles de hormona folículo estimulante (FSH) basal menor o igual de 15 mUI/mL, con al menos un ovario, y con estudios hormonales previos al proceder dentro del rango de la normalidad: prolactina (PRL), insulinemia, hormona estimulante del tiroides (TSH) y estradiol basal (E_2). Los criterios de exclusión, por su parte, tuvieron en cuenta que fueran mujeres que reunieran los criterios de inclusión, pero que por el espermograma de su pareja permitiera FIV/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), las mayores de 42 años, presencia de fibroma uterino que comprometa la cavidad endometrial, niveles de FSH basal superior a 15 mUI/mL, pacientes que no respondieron a la inducción de la ovulación (que se consideró cuando al 6to. día tenían menos de 3 folículos en cada ovario con un diámetro menor de 10 mm y niveles de E_2 por debajo de 1 000 pmol/L), así como pacientes con infecciones por el virus de la hepatitis B y C, y virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Durante el proceso de FIV, se registraron las variables que se considera pueden influir en que la futura madre pueda quedar embarazada: edad materna, años de infertilidad, causa de la infertilidad (se consideraron causas tubáricas, ováricas, uterinas e inexplicables), tipo de infertilidad (primaria o secundaria), número de folículos aspirados, grosor endometrial, valor de estradiol sérico antes de la administración de la gonadotropina coriónica humana (HCG), calidad del semen (óptimo si cumplía con los parámetros de la OMS, y no óptimo si tenía parámetros diferentes a los propuestos por la OMS),¹² pero que al realizarse el *test* de recuperación espermática cumplió los requisitos siguientes para poder realizar FIV convencional: concentración $\geq 10 \times 10^6/L$, morfología $\geq 10 \%$ y movilidad en A $\geq 45 \%$, valor basal de FSH, tipo de tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), ya sean agonistas del tipo de acetato de leuprorelina o antagonistas como acetato de cetrorelix, modificaciones en las dosis de las gonadotropinas durante el ciclo de tratamiento de inducción de la ovulación (se consideraron 2 esquemas de tratamientos: dosis de inicio alta de gonal F [mayor o igual a 300 uds/día], o incremento de la dosis inicial; y dosis de inicio baja de gonal F [menor de 300 uds/día], o descenso de la dosis inicial), y valor de beta HCG para definir embarazo, que se consideró embarazo clínico si el *test* de beta HCG fue mayor de 5 mUI/mL en ambas determinaciones (día 13 y 15 postransferencia) y se detecta por ultrasonido, saco gestacional con latido cardíaco.

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas descriptivas de resumen: de tendencia central (media, valor mínimo y máximo), y de dispersión absoluta (desviación estándar). Los factores de riesgo estudiados se analizaron univariadamente, comparándolos entre las pacientes que lograron el embarazo y las que no. Para variables cualitativas se empleó la prueba de chi cuadrado (X^2) o *test* exacto de Fisher, según fue apropiado. Para las variables cuantitativas se

utilizó *t-test* para muestras independientes o la prueba U de Mann Whitney. En el caso de las variables independientes cualitativas, se determinó el riesgo relativo (RR) con su intervalo de confianza (IC) al 95 %, así como la reducción/incremento de este. Se determinó, además, el análisis multivariado de regresión logística binominal. En el modelo se incluyeron las variables que en el análisis univariado mostraron una significación aceptable ($p \leq 0,10$). Los resultados se muestran como *odds ratio* (OR) con intervalo de confianza del 95 %. Las pruebas estadísticas se consideran significativas con una p bilateral $< 0,05$.

RESULTADOS

Del universo de 792 pacientes atendidas en la consulta de reproducción asistida de alta tecnología, a 654 se les realizó la transferencia embrionaria, y de ellas, 164 quedaron embarazadas, lo que representó 25,10 %, el resto, 74,90 %, no se embarazó.

De las 138 parejas excluidas (50, 36,23 %), 20 no respondieron a la inducción de la ovulación (14,49 %) porque tenían fibroma uterino con compromiso endometrial, 21 (15,22 %) presentaron alteraciones severas en el semen, 30 (21,74 %) tenían niveles de FSH basal elevados y 17 (12,32 %) se excluyeron por otras causas.

Como se muestra en la [tabla 1](#), la edad promedio en las mujeres que se embarazaron fue menor respecto a las que no se embarazaron ($32,41 \pm 4,11$ y $36,71 \pm 4,39$ respectivamente), diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p = 0,001$).

Tabla 1. Distribución de variables clínicas relacionadas con el logro de embarazo

Variable	Embarazadas N= 164	No embarazadas N= 490	P
Edad (DE)	32,41 (\pm 4,11)	36,71 (\pm 4,39)	0,001
Años de infertilidad (DE)	8,10 (\pm 3,38)	8,91 (\pm 4,17)	0,07
FSH basal (DE)	6,62 (\pm 2,33)	6,76 (\pm 2,05)	0,27
Causa de infertilidad (%)			
Ovárica	7 (4,27)	10 (2,04)	0,53
Tubárica	118 (71,95)	358 (73,06)	
Uterina	6 (3,66)	16 (3,27)	
Inexplicable	33 (20,12)	106 (21,63)	
Tipo de infertilidad (%)			
Primaria	29 (17,68)	142 (28,98)	0,011
Secundaria	135 (82,32)	348 (71,02)	
Calidad del semen (%)			
Óptimo	126 (76,83)	327 (66,73)	0,01
No óptimo	38 (23,17)	163 (33,27)	

FSH: hormona folículo estimulante.

Los años de infertilidad se comportaron de manera similar en ambos grupos, al igual que los valores de FSH, por lo que no se relacionaron positivamente con el éxito del proceder ($p= 0,07$ y $p= 0,27$ respectivamente).

La infertilidad secundaria fue más frecuente en todos los casos, y predominó en el grupo de las que se embarazaron (82,32 %); mientras que, en las que no se embarazaron, la infertilidad primaria fue más frecuente (28,98 %), diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,011$). En las pacientes cuyas parejas tenían un semen óptimo, el día de la aspiración folicular, el embarazo se obtuvo en mayor porcentaje (76,83 %), mientras que en las que no se embarazaron, predominaron los parámetros seminales no óptimos (33,27 %), lo que resultó estadísticamente significativo ($p= 0,01$). La causa de infertilidad no resultó estadísticamente significativa ($p= 0,53$); no obstante, se puede apreciar que la enfermedad tubárica fue la indicación más frecuente por la que se realizó FIV en ambos grupos (118 y 358 pacientes respectivamente), y el 71,95 % de las pacientes en las que se logró el embarazo, obedeció a esta causa.

La infertilidad secundaria incrementó la probabilidad de embarazo en 15 %, respecto a las que tenían infertilidad primaria (de acuerdo con la prueba de incremento/reducción del riesgo relativo), con un RR de 1,15 (95 % IC: 1,05-1,26) (tabla 2). La probabilidad de que una mujer lograra el embarazo cuando la pareja tiene un semen óptimo, es de 47 % mayor, respecto a las mujeres con parejas con alteraciones en algunos de los parámetros seminales (de acuerdo con la prueba de incremento/reducción del riesgo relativo), con un RR de 1,47 (95 % IC: 1,07-2,03).

Tabla 2. Riesgo relativo de algunas variables clínicas asociadas con el logro del embarazo

Variables	Riesgo relativo	95 % IC
Causa de infertilidad		
Ovárica	1,35	0,38 - 4,83
Tubárica	1,06	0,96 - 1,17
Uterina	1,12	0,38 - 3,30
Inexplicable	0,76	0,51 - 1,14
Infertilidad secundaria	1,15	1,05 - 1,26
Semen óptimo	1,47	1,07 - 2,03

El esquema terapéutico más usado fue el cetrotide en 449 pacientes, con predominio en aquellas donde el éxito del embarazo no fue posible (80,00 %). El 65,24 % de las pacientes que quedaron embarazadas usaron tratamiento con agonistas de GnRH del tipo de acetato de leuprolerina (tabla 3), lo que resultó estadísticamente significativo ($p= 0,001$) cuando se comparó con el grupo de pacientes que no se embarazó. Los resultados de las modificaciones efectuadas al tratamiento con gonadotropinas no resultaron estadísticamente significativos ($p= 0,38$), ya que los por cientos —cuando se utilizaron dosis de gonadotropinas tanto altas (22,56 % vs. 17,75 %), como bajas (77,43 % vs. 82,24 %)— fueron similares en las que se embarazaron como en las que no lo lograron.

Tabla 3. Distribución de las variables relacionadas con el tratamiento empleado para fertilización *in vitro* (FIV) según resultado.

Variables	Embarazadas N= 164		No embarazadas N= 490		p
	No.	%	No.	%	
Tipo de tratamiento					
Acetato de cetorelix	57	34,75	392	80,00	0,001
Acetato de leuprorelina	107	65,24	98	20,00	
Modificaciones al tratamiento con gonadotropina F	37	22,56	87	17,75	0,38
Dosis \geq 300 uds/día o incremento de dosis	127		403		
Dosis $<$ 300 uds/día o descenso de dosis	77,43		82,24		

En la [tabla 4](#) se aprecia que el tratamiento con acetato de leuprorelina favorecería en 1,28 veces el logro del embarazo entre las mujeres que lo usan, con un IC de 1,12-3,03, lo que se traduce en que la probabilidad de embarazarse cuando las mujeres reciben este esquema terapéutico es 28 % superior, en comparación con las que reciben acetato de cetorelix (de acuerdo con la prueba de incremento/reducción del riesgo relativo).

Tabla 4. Riesgo relativo de algunas variables relacionadas con el tratamiento empleado para fertilización *in vitro* (FIV)

Variables	Riesgo relativo	95 % IC
Tratamiento con acetato de leuprorelina	1,28	1,12 - 3,03
Dosis de gonadotropina \geq 300 uds/día o incremento de dosis	1,10	0,84 - 1,90

Las concentraciones séricas de E₂ antes de la administración de HCG, el número de folículos aspirados y el grosor endometrial, fueron superiores en las pacientes que quedaron embarazadas ([tabla 5](#)), diferencia que fue estadísticamente significativa respecto al grupo de pacientes que no se embarazó (p= 0,003, p= 0,045 y p= 0,001, respectivamente).

Tabla 5. Análisis univariado de las variables relacionadas con el proceso de fertilización *in vitro* (FIV)

Variables	Embarazadas N= 164		No embarazadas N= 490		p
	\bar{X}	DE	\bar{X}	DE	
Estradiol antes de HCG (pmol/L)	9191	\pm 4416	8305	\pm 5613	0,003
Número de folículos aspirados	9,59	\pm 5,98	8,43	\pm 5,61	0,045
Grosor endometrial (en mm)	10,22	\pm 1,64	9,80	\pm 1,54	0,001

Se realizó el análisis multivariado de regresión logística (tabla 6), en el que se incluyeron todas las variables a estudiar, y se corroboró que los factores que influyeron de manera significativa, en nuestra casuística, en que una paciente sometida a técnicas de FIV se embarace son: el grosor endometrial antes de la administración de la HCG; las pacientes que tienen un endometrio por encima de 10 mm antes de la HCG tendrían un riesgo de 1,13 veces más de lograr un embarazo respecto a aquellas pacientes que muestran valores inferiores (OR: 1,13 95 % IC: 1,01-1,27; $p= 0,036$); la calidad óptima del semen fecundante y el esquema de tratamiento con acetato de leuprorelina, con OR de 1,40, 95 %, IC: 1,05-1,62 y OR de 1,48, 95 %, IC: 1,24-1,64 respectivamente; o sea, que una paciente que use acetato de leuprorelina podría tener 1,48 más posibilidades de embarazarse respecto a las que reciben acetato de cetorelix, y si el semen de la pareja tiene una calidad óptima, 1,40 oportunidades de lograr embarazo, respecto a aquellas pacientes cuyas parejas tienen parámetros seminales no óptimos.

Tabla 6. Asociación de factores clínico-terapéuticos con el logro de embarazo en el análisis multivariado

VARIABLES	OR	95 % IC	P
Tratamiento con acetato de leuprorelina	1,48	1,24-1,64	0,001
Semen óptimo	1,40	1,05-1,62	0,028
Grosor endometrial	1,13	1,01-1,27	0,036

DISCUSIÓN

Desde el año 1989 se viene realizando FIV en el HHA, pero fue a partir de 2006 que se ha logrado tener periodicidad en la ejecución de la técnica, logrando realizar durante estos 6 años un total de 654 ciclos de FIV, lo que demuestra que las TRA son en la actualidad, una práctica común y establecida, no solo en nuestro país, sino a nivel mundial.

El éxito de embarazo clínico en nuestro estudio fue del 25,10 %. Este es un porcentaje adecuado para un centro que recién comienza a implementar de manera sistemática la alta tecnología. Otros estudios a nivel mundial obtienen el embarazo clínico entre un 27-40 % de las pacientes.^{5,13} Estudios latinoamericanos ofrecen resultados similares al nuestro, en el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida del 2010, que reporta la mayoría de los centros, el logro de embarazo oscila alrededor del 30,4 %, lo que confirma que nuestros resultados reproductivos son similares al del resto de los centros de Latinoamérica que hacen FIV.

La mayoría de los estudios que muestran porcentajes superiores en términos de embarazo, provienen de países desarrollados, donde las características de la población y los recursos tecnológicos son diferentes. La práctica de la ovodonación suele ser frecuente, pero hasta la fecha no se realiza en nuestro país, y se ha apreciado, que en relación con la procedencia heteróloga de óvulos, la FIV con óvulos procedentes de la misma paciente, se asocia a disminución de la probabilidad de embarazo, sobre todo, después de los 35 años.^{14,15}

Otro de los factores que influye negativamente en nuestros resultados, es el promedio de edad de las pacientes (superior a los 35 años). En estudios revisados¹⁵ la edad promedio de las pacientes que se embarazan oscila alrededor de los 30 ± 3 años. En nuestro país la FIV se realiza gratuitamente, el Minsap designa cuantiosos recursos para que numerosas parejas vean cumplido su interés reproductivo, y es en los últimos años que se ha logrado regularidad en la implementación de estas técnicas, lo que ha llevado a acceder a ellas a parejas en edades superiores a los 38 años, pero la edad es inversamente proporcional al resultado reproductivo.^{14,16}

La influencia de la edad sobre la respuesta a la estimulación de la ovulación ha sido ampliamente estudiada, y se ha demostrado la disminución del número de folículos y de la producción de inhibina B, la alteración de la calidad ovocitaria, el aumento de los valores de FSH y de alteraciones cromosómicas, así como la disminución de las tasas de implantación secundarias al envejecimiento ovárico.^{17,18}

En nuestro estudio las mujeres que quedaron embarazadas eran más jóvenes ($32,41 \pm 4,11$). La influencia negativa de la edad en los resultados de la técnica de FIV, puede estar en relación con los defectos cromosómicos, las alteraciones de la calidad ovocitaria y la disminución del número de folículos (propias del envejecimiento ovárico), así como con las condiciones de receptividad del útero, que también disminuyen con el paso de los años; además de que el propio incremento de la edad disminuye la respuesta a la estimulación con gonadotropinas, disminuye el número y la calidad de los ovocitos, la tasa de fecundación, y el número de embriones viables.¹⁹⁻²⁵

La determinación de la reserva ovárica a través de la medición de la FSH al 3er. día de un ciclo previo a la inducción de la ovulación, es usada frecuentemente como predictor de respuesta en ciclos de FIV.²⁰ En nuestro estudio, no se demostró ninguna relación entre las concentraciones séricas de FSH con la probabilidad de quedar embarazada ($p= 0,27$); no obstante, algunos investigadores sí reportan que la frecuencia de embarazo es mayor con concentraciones de FSH inferiores a 10 mUI/mL.²⁶ En un estudio realizado hace 5 años en nuestra institución, por *Rodríguez Martínez y Suárez Castillo* (Rodríguez Martínez K, Suárez Castillo Y. Reserva ovárica y respuesta a la estimulación con gonadotropinas en reproducción asistida, 2008. La Habana, Cuba), se comprobó que las pacientes que tenían una FSH menor de 8,5 mUI/mL respondieron a la estimulación, con un mayor número de folículos, en todos los momentos evaluados del ciclo bajo estimulación ovárica y una mayor cantidad de ovocitos obtenidos en la aspiración folicular y mejores resultados reproductivos, con una tendencia a la disminución del valor de estas variables a medida que aumentó la FSH.

Cabe mencionar que en las pacientes, el valor promedio de FSH, tanto en las que lograron embarazo clínico como en las que no, fue inferior a 7 mUI/mL, sin que existieran diferencias estadísticas entre ellas, y se ha determinado que el valor de la FSH influye en el logro del embarazo, cuando esta supera los 15 mUI/mL,^{26,27} lo que puede explicar nuestros resultados, pues las pacientes con valores superiores a esta cifra se excluyeron del estudio.

No encontramos relación significativa entre la causa de infertilidad y el éxito de embarazo ($p= 0,53$), pero de las pacientes embarazadas el mayor por ciento (71,95 %) tenía una enfermedad tubárica, lo que coincide con la literatura, en la que se plantea que el éxito de lograr un embarazo, es mayor si la paciente tiene problemas tubáricos;²⁸⁻³¹ y las que padecen endometriosis o fibroma uterino, tienen menores resultados, pues en las primeras la distorsión anatómica de los anejos, la interferencia en el desarrollo de los ovocitos o embriogénesis, y la disminución de la receptividad endometrial, comprometen el logro del embarazo.^{29,32} El fibroma

uterino compromete el desarrollo y maduración del endometrio,²⁷ resultados similares al nuestro, pues el menor por ciento de embarazos (3,66 %) fue en aquellas pacientes con afecciones uterinas. Por el contrario, otros autores³³⁻³⁵ no encuentran que la causa de la infertilidad guarde relación con el logro del embarazo.

Con nuestra investigación, se comprobó que la infertilidad secundaria favorece en un 15 % la probabilidad de salir embarazada. Otros trabajos, como el realizado por *Sánchez Sánchez*,³⁵ muestran que la infertilidad secundaria favoreció el resultado de gestación, pero no encontró que la duración de esta haya influido, de forma estadísticamente significativa, en el éxito, resultados que coinciden con los nuestros, pues, en embarazadas, y en las que el proceder no fue exitoso, el promedio de años de infertilidad fue similar (8,10 y 8,9 años respectivamente con $p= 0,07$).

De acuerdo con los resultados de *Nelson* y otros,³⁶ la probabilidad de lograr un embarazo es mayor si la paciente ya estuvo embarazada, y especialmente, si ya logró el nacimiento de un niño vivo; sin embargo, en el trabajo realizado por *Aller* y otros¹⁶ se obtuvo que no hubo diferencias en cuanto al número de embarazos, cuando se compararon las pacientes con fertilidad previa con las nuligrávidas, pero al analizarse el tiempo de infertilidad previo, sí se encontró que el grupo con 13 o más años de infertilidad, presentó una diferencia significativa ($p < 0,05$) en el número de embarazos, al compararla con aquellas que llevaban menos años de infértiles. Vale la pena señalar que el promedio de años de infertilidad que se tiene en cuenta para ver su repercusión en los resultados reproductivos, es superior a 15, según estudios realizados por *Ombelet*³⁷ y *Barreto*,³⁸ lo que puede justificar que en nuestro estudio no haya resultado significativo ($p= 0,07$), pues el promedio de años infértiles era aproximadamente de 8.

Es lógico pensar que aunque la causa de la infertilidad en la pareja que conlleve a la realización de la FIV convencional sin ICSI se reconozca como de origen femenino, un semen con parámetros diferentes a los enunciados por la OMS,¹² puede originar dificultades en la obtención de embriones de buena calidad, y en el logro del embarazo.

La técnica de FIV precisa, por tanto, de una buena movilidad lineal y un número adecuado de espermatozoides tras capacitación, para penetrar el ovocito. Se ha demostrado que la capacidad fecundante del espermatozoide está disminuida en pacientes en los cuales se comprueban factores asociados que afectan los parámetros seminales.³⁹ En nuestro estudio la probabilidad de que una mujer logre el embarazo cuando la pareja tiene un semen óptimo, es de un 47 %, pero tiene un 53 % menos de probabilidades de quedar embarazada si su pareja presenta trastornos en los parámetros seminales. Sin la existencia de alteraciones genéticas demostradas, fenómenos epigenéticos pueden jugar algún papel, de manera que se afecte la dinámica embrionaria y la implantación. Se han desarrollado métodos para mejorar las tasas de fecundidad en muestras de semen con problemas; sin embargo, estos métodos solo son eficaces si las alteraciones seminales son moderadas.^{39,40}

El estradiol genera hipertrofia e hiperplasia del epitelio endometrial.⁴¹ Se ha reportado que la concentración de estradiol tomada en el día 9 y día 12 después del comienzo de la terapia hormonal durante la técnica de FIV, no se relacionan con el embarazo.^{41,42} *Valbuena* y otros⁴³ obtuvieron en un estudio que existe un efecto deletéreo de altos niveles de estradiol para el logro del embarazo, debido, principalmente, a que ejercen un efecto tóxico directo sobre la división embrionaria; sin embargo, *Gruber* y otros⁴⁴ encontraron que el descenso de la

concentración de estradiol en la fase lútea temprana, en combinación con el aumento en la concentración de progesterona (baja relación estrógeno/progesterona), se relaciona con una baja frecuencia de embarazo clínico durante la técnica de FIV. De acuerdo con nuestros resultados, la concentración sérica de estradiol antes de la administración de la HCG, fue mayor entre las mujeres que quedaron embarazadas ($9\ 191 \pm 44,16$), diferencia que fue estadísticamente significativa respecto a las que no se embarazaron ($p = 0,003$).

La habilidad, técnica y experiencia son cruciales en el equipo médico que lleva a cabo la estimulación y la aspiración de ovocitos.⁴⁵ En un estudio prospectivo publicado por *Bancsi*,⁴⁶ se encontró que a mayor número de folículos antrales al inicio del tratamiento inductor de ovulación con gonadotropinas y mayor número de folículos aspirados, mejor respuesta al tratamiento y mejor pronóstico reproductivo, resultados estos similares al de otros estudios¹⁷ y al nuestro, en los que el promedio de folículos aspirados fue mayor (9,59) entre las pacientes embarazadas, lo que resultó estadísticamente significativo ($p = 0,045$).

Otros investigadores, como *Figueura* y otros,⁴⁷ plantean que la mayor cantidad de folículos aspirados, puede derivar de folículos con desarrollo más lento, y por tanto, mayor granulosa e incidencia de defectos citoplasmáticos, y esta deficiente maduración folicular traer como resultado tasas de embarazo menores.

Con el análisis multivariado se comprobó que el grosor endometrial, la calidad óptima del semen, así como el esquema de tratamiento con acetato de leuprorelina, son los factores que más se relacionan con la obtención de embarazo, al menos, en nuestra casuística. Para que el embrión se implante, es necesario un adecuado lecho endometrial. El grosor endometrial incrementa las probabilidades de obtener un embarazo clínico.⁴⁸ Existen contradicciones entre los distintos estudios a cerca del punto de corte, ya que se ha observado, que el logro de embarazo se incrementa con un grosor endometrial ≥ 9 mm,⁴⁹ mientras que otros lo establecen en 11 mm.³² Lo que sí precisaron muy bien *Al-Ghamdi* y otros,⁴¹ es que existe una estrecha correlación entre el grosor endometrial y el logro del embarazo ($r = 0,864$). Por otra parte, con nuestro estudio, se apreció que el grosor endometrial por encima de 10 mm incrementa las probabilidades de embarazo (OR: 1,13 [95 % IC: 1,01-1,27]; $p = 0,036$).

En el estudio, es fácil comprender que el esquema terapéutico con acetato de leuprorelina se asoció a los mejores resultados reproductivos, pues fue usado en mujeres jóvenes, menores de 35 años, con enfermedad frecuentemente tubárica, las que tienen mejor pronóstico reproductivo.⁵⁰ El acetato de cetrorelix fue el más usado, y los resultados fueron desfavorables, ya que este se usó en mujeres bajas respondedoras, añosas mayores de 35 años, que representaron el mayor por ciento en nuestra casuística, que se infiere que los resultados reproductivos sean peores,^{51,52} lo que puede explicar los resultados obtenidos. Sin embargo, continúa viva la discusión sobre las tasas de embarazo que se obtienen tras tratamiento con los antagonistas de la GnRH, en comparación con las obtenidas cuando se opta por el tratamiento con agonistas de la GnRH. Algunos autores han sugerido que se produce una reducción de la tasa de embarazo con el tratamiento de antagonistas, frente al uso de agonistas, al parecer, porque se compromete la calidad embrionaria y la receptividad endometrial.⁵²⁻⁵⁴

Como se aprecia, hay mucha divergencia en los resultados entre los estudios realizados, lo que puede estar en relación con las características específicas de las poblaciones estudiadas en cada región y en cada centro en particular, además de que la mayoría de los estudios son de tipo retrospectivo, lo que introduce sesgos, y en consecuencia, los resultados son menos precisos, por lo que esta investigación

aporta evidencia científica, al menos en nuestra casuística, de cuáles son los factores que más influyen en que una pareja sometida a FIV, logre un embarazo.

Se concluye, por tanto, que la probabilidad de lograr un embarazo mediante la técnica de FIV es relativamente baja. El grosor del endometrio antes de la administración de HCG, los parámetros seminales óptimos y el esquema de tratamiento con acetato de leuprorelina, fueron los factores que más se relacionaron con el logro del embarazo mediante la técnica de FIV. La edad materna, la infertilidad secundaria, los folículos aspirados y la concentración de E₂ sérico, se relacionaron, de manera positiva, con el logro de embarazo. Los años de infertilidad, la causa de la infertilidad, la concentración basal de FSH y las modificaciones al tratamiento con gonadotropinas, no guardaron relación con el éxito del proceso de FIV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Padrón RS, Guillén M, Martínez V, Senén L. Epidemiología de la infertilidad en Cuba. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 1996;6:80-4.
2. Bentle GR, Mascie-Taylor CGN. *Infertility in the modern world: present and future prospect.* Cambridge: University Press; 2010. p. 1-13.
3. Remohí J, Bellver J, Domingo J, Bosch E, Pellicer A. *Manual práctico esterilidad y reproducción humana.* New York: Mc Graw Hill; 2009. p. 76.
4. Comhaire F, de Krester D, Farley T, Rowe P. Results of a World Health Organization. Multicenter study. Towards more objectivity in diagnosis and management of infertility. *Int J Androl Suppl.* 2009;7(2):1.
5. Williams C, Sutcliffe A. Infant outcomes of assisted reproduction. *Early Hum Dev.* 2009;85:673-7.
6. Abma JC, Chandra A, Mosher WD, Peterson LS, Piccinino LJ. Fertility, family planning, and women's health: new data from FIV the 2005 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat.* 2009;23:1-114.
7. Barroso G, Karchmer S, Kably A. Un acercamiento a las técnicas de reproducción asistida. *Rev Ginecol Obstet Mex.* 2008;67:204-10.
8. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO). Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod.* 2009;24:2683-7.
9. Cohen J. The efficiency and efficacy of IVF and GIFT. *Hum Reprod.* 1991;6:613-8.
10. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet.* 1978;2(2):336.
11. Viscasillas P. Nuevos retos en la reproducción humana. *Rev Iberoamer Fert Reprod.* 2012;19:98-100.

12. Cardona Maya W. Manual de procesamiento de semen humano de la Organización Mundial de la Salud-2010. *Actas Urol Esp.* 2010;34:577-8.
13. The ESHRE Capri Workshop. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod.* 2009;11:1779-807.
14. Herbert DL, Lucke JC, Dobson AJ. Infertility, medical advice and treatment with fertility hormones and/or in vitro fertilization: a population perspective from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Aust NZ J Public Health.* 2009;33:358-64.
15. Budak E, Garrido N, Soares SR, Melo MA, Meseguer M, Pellicer A, et al. Improvements achieved in an oocyte donation program over a 10-year period: sequential increase in implantation and pregnancy rates and decrease in high-order multiple pregnancies. *Fertil Steril.* 2008;88:342-9.
16. Aller J, Pagés G, Martell A, Jiménez R, Rasines MI, Aller B, et al. Experiencia de 15 años con técnicas de reproducción asistida en Venezuela. *Fertilab. Instituto "Aller-Pagés de Reproducción Humana". Clínica "El Ávila", Caracas. Gac Méd Caracas.* 2010;109:222-8.
17. Bruno I, Pérez F, Tur R, Ricciarelli E, De la Fuente A, Monzó A, et al. Grupo de interés en Salud Embrionaria. Sociedad Española de Fertilidad: Incidencia y criterios sobre la transferencia embrionaria. *Rev Iberoam Fertil.* 2005;22:99-110.
18. Soares SR, Troncoso C, Bosch E, Serra V, Simón C, Remohí J, et al. Age and uterine receptiveness: predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4399-404.
19. Toner JP, Grainger DA, Frazier LM. Clinical outcomes among recipients of donated eggs: an analysis of the U.S. national experience, 1996-1998. *Fertil Steril.* 2002;78:1038-45.
20. Hipatzi Serrano E, García López J, Flores Miranda MA, Cervantes Guerrero E, Muñoz Vargas M, Pedraza Cepeda J, et al. FSH basal como valor predictivo de éxito o fracaso en edad materna avanzada en ciclos de reproducción asistida. *Revista de Medicina de la Reproducción.* 2010;2(1):20-46.
21. Dain L, Auslander R, Dirnfeld M. The effect of paternal and maternal age on assisted reproduction outcome. *Fertil Steril.* 2011;95:1-8.
22. Nazemian Z, Esfandiari N, Javed M, Casper RF. The effect of age on in vitro fertilization outcome: is too young possible? *J Assist Reprod Genet.* 2011;28:101-6.
23. Molina Hita MM, Lobo Martínez S, González Varea C, Montejo Gadea JM, Garijo López E, Cuadrado Mangas C. Correlación entre el número de ovocitos y la tasa de gestación en ciclos FIV- ICSI. *Fertilidad.* 2008;25:153-9.
24. Spira A. The decline of fecundity with age. *Raturitas.* 2010;10:15-22.
25. Acien P. La importancia crítica de la edad en la fecundidad humana. *Fertility and Sterility (edición latinoamericana en español).* 2010;1(1):128-34.

26. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Human Reproduction*. 2009;19:893-8.
27. Godoy-Morales HS, Ulloa-Aguirre A, Falcón-Martínez JC, Marsai-Martínez EE, Rivas-López R, Cedillo García-Lascurain L. Hormona antimulleriana como marcador de respuesta ovárica en fertilización *in vitro*. *Ginecol Obstet Mex*. 2012;80:1-7.
28. Matorras R. El Rincón de la Estadística. Registro Español de FIV-ICSI. 1998. *Boletín SEF*. 2001;10(1):23-37.
29. ASRM. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98:302-7.
30. Gómez Peña M, Bisioli C, Spezzi L, Horton M, Kopcow, De Zúñiga I. Valor pronóstico de embarazo en un programa de reproducción asistida. *Med Reprod*. 2009;24:137-40.
31. Kontoradvis A, Makrakis E, Pantos K. Proximal Tubal occlusion and salpingectomy results in similar improvement in *in vitro* fertilization outcome in patients with hydrosalpinx. *Fertil Steril*. 2008;86:1642-9.
32. ESHRE. Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20:2698-04.
33. Yli-Kuha AN, Gissler M, Luoto R, Hemminki E. Success of infertility treatments in Finland in the period 1992-2010. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;144:54-8.
34. Pandian Z, Bhattacharya S, Vale L, Templeton A. *In vitro* fertilization for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD003357.
35. Sánchez Sánchez V. Esterilidad idiopática: eficacia de la FIV y factores que se asocian con el mejor pronóstico para lograr gestación evolutiva. *Hum Reprod*. 2010;15:1851-62.
36. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting Live Birth, Preterm Delivery, and Low Birth Weight in Infants Born from *In Vitro* Fertilization: A Prospective Study of 144,018 Treatment Cycles. *PLoS Med*. 2011;8:e1000386.
37. Ombelet W, Cooke I, Dyer S, Serour G, Devroey P. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries. *Human Reprod Update*. 2008;14:605-21.
38. Barreto M, Garrido N, Alvarez C, Bellver J. Antral follicle count (AFC) can be used in the prediction of ovarian response but cannot predict the oocyte/embryo quality or the *in vitro* fertilization outcome in an egg donation program. *Fertil Steril*. 2009;91:148-56.
39. Brahem S, Mehdi M, Elghezal H, Saad A. The effects of male aging on semen quality, sperm DNA fragmentation and chromosomal abnormalities in an infertile population. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28:425-32.

40. Duran EH, Dowling-Lacey D, Bocca S, Stadtmauer L, Oehninger S. Impact of male age on the outcome of assisted reproductive technology cycles using donor oocytes. *Reprod BioMed Online*. 2010;20:848-56.
41. Forman R, Fries N, Testart J, Belaisch-Allart J, Hazout A, Frydman R. Evidence for an adverse effect of elevated serum estradiol concentrations on embryo implantation. *Fertil Steril*. 2008;49:118-22.
42. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of *in vitro* fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008;6:37.
43. 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.
44. Gruber I, Just A, Birner M, Lösch A. Serum estradiol/progesterone ratio on day of embryo transfer may predict reproductive outcome following controlled ovarian hyperstimulation and *in vitro* fertilization. *J Experim Clin Assist Reprod*. 2008;4:1.
45. de Mouzon J, Goossens V, Bhattacharya S, Castilla JA. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2010;25:1851-62.
46. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ. Predictors of poor ovarian response in *in vitro* fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2010;77:328-36.
47. Figueura RCS, de Almeida Ferreira Braga DP, Semiao-Francisco L, Madaschi C, Iaconelli A, Borges E. Morfología de los ovocitos, tasa de fertilización y desarrollo embrionario en función de los protocolos de estimulación ovárica y la edad materna. *Reprod Asist*. 2009;33:248-52.
48. Bassil S. Changes in endometrial thickness, thickness, length and pattern in predicting pregnancy outcome during ovarian stimulation *in vitro* fertilization. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;18:258-63.
49. ALPHA Scientists In Reproductive Medicine, ESHRE Special Interest Group Embryology. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online*. 2011;22:632-46.
50. Kolibianakis P, Collins J, Tarlatzis BC. Among patients treated for IVF with gonadotropins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent of the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008;12:51-71.
51. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BCJM. A randomized comparison of two ovarian stimulation protocols with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cotreatment for *in vitro* fertilization commencing recombinant follicle-stimulating hormone on cycle day 2 or 5 with the standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2008;88:166-73.
52. Huirne JA, Homburg R, Lambalk CB. Are GnRH antagonists comparable to agonists for use in IVF? *Hum Reprod*. 2007;22:2805-13.

53. Bodri D, Sunkara SK, Coomarasamy A. Gonadotropin releasing hormone agonists *versus* antagonists for controlled ovarian hyperstimulation in oocyte donors: a systematic review and meta analysis. *Fertil Steril*. 2011;95:164-9.
54. Devesa M, Martínez F, Coroleu B, Tur R, González C, Rodríguez I, Parri PN. Poor prognosis for ovarian response to stimulation: results of a randomised trial comparing de flare up GnRH agonist protocol *vs.* the antagonist protocol. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26:509-15.

Recibido: 25 de julio de 2014.

Aprobado: 21 de octubre de 2014.

Kenia Rodríguez Martínez. Hospital clinicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Calle San Lázaro No. 701, esquina a Belascoaín, municipio Centro Habana. La Habana, Cuba. Correo electrónico: jendoc@hha.sld.cu