

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



CENTRO MÉDICO PUERTA DE HIERRO

**“COMPARACIÓN DE TASAS DE IMPLANTACIÓN POSTERIOR A
TRANSFERENCIAS EMBRIONARIAS DE EMBRIONES EUPLOIDES
EVALUADOS CON PGT-A VERSUS EMBRIONES NORMALES EVALUADOS
MORFOLÓGICAMENTE EN PACIENTES EN TRATAMIENTO DE
REPRODUCCIÓN ASISTIDA. JUNIO 2019- JUNIO 2020”**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN:
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA:

DRA. ANA GIANNINA GARCÍA GÓMEZ

TUTOR:

DR. EFRAÍN PÉREZ PEÑA

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ERNESTO PÉREZ LUNA

ZAPOPAN, JALISCO. OCTUBRE 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CARTA DE REVISIÓN FINAL.

Zapopan Jal., Octubre del 2020

Asunto: Carta de aprobación de tesis

A quien corresponda:

Por medio de la presente hago constar que la **Dra. Ana Giannina García Gómez**, quien concluye la **subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana** en el Hospital Centro Médico Puerta de Hierro Norte, elaboró bajo mi supervisión la tesis intitulada:

“COMPARACIÓN DE TASAS DE IMPLANTACIÓN POSTERIOR A TRANSFERENCIAS EMBRIONARIAS DE EMBRIONES EUPLOIDES EVALUADOS CON PGT-A VERSUS EMBRIONES NORMALES EVALUADOS MORFOLÓGICAMENTE EN PACIENTES EN TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA. JUNIO 2019- JUNIO 2020”

Por lo que no tengo ningún inconveniente en emitir la presente CARTA DE APROBACIÓN DE TESIS, a fin de que prosiga con los trámites correspondientes para presentar su examen profesional.

Sin otro particular me despido de usted.

DIRECTOR DE TESIS:

ASESOR DE TESIS:

Dr. Efraín Pérez Peña
Director General Instituto Vida
Guadalajara
Centro Médico Puerta de Hierro
AGRADECIMIENTOS.

Dr. Ernesto Pérez Luna
Jefe de Enseñanza Instituto Vida
Guadalajara
Centro Médico Puerta de Hierro

Agradecimientos.

A Dios: por ser mi roca y fortaleza en cada momento.

A mis padres: Su dedicación y esfuerzo para educarme, no tienen precio, los amo.

A mi director de Tesis: por su disponibilidad, su asesoría científica y estímulo intelectual, gracias por la formación que me dio y su amistad.

A mi asesor de Tesis: por su apoyo constante, disponibilidad, asesoría y fraternidad.

Contenido

RESUMEN.....	7
ABSTRACT	8
CAPÍTULO I.	9
I. INTRODUCCIÓN.....	9
I.1 ANTECEDENTES.....	9
I.2 JUSTIFICACIÓN.....	13
I.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
I.4 OBJETIVOS.....	16
I.4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	16
I.4.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS	16
CAPÍTULO II. MARCO CONCEPTUAL.....	17
II.1 INFERTILIDAD.....	17
II.2 IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA	18
II.3 ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	19
II.4 CLASIFICACIÓN EMBRIONARIA.....	22
II.5 DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO (PGT)	24
CAPÍTULO III.	30
III.1 MATERIAL Y MÉTODOS.....	30
III.1.1 Tipo de estudio.	30
III.1.2 Unidad de análisis.	30
III.1.3 Universo, población y muestra	30
III.1.4 Procedimiento y Técnica.....	30
III.1.5 Criterios de inclusión	31
III.1.6 Criterios de exclusión	31
III.1.7 Metodología de la Investigación.....	31

III.1.8 Operacionalización de las variables.	32
III.1.9 Tabulación y análisis.	33
III.1.10 Aspectos Éticos	33
III.1.11 Cronograma del Proyecto.....	34
III.1.12 Difusión de resultados.....	35
CAPÍTULO IV.....	36
IV.1 RESULTADOS.	36
IV.2 DISCUSIÓN.....	44
IV.3 CONCLUSIONES.....	46
IV.4 RECOMENDACIONES.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	48

RESUMEN.

Con el objetivo de establecer si la selección embrionaria mediante técnicas de PGT-A ofrece mejores resultados en tasas de implantación en comparación a embriones seleccionados por características morfológicas, se realizó un estudio analítico, observacional, de corte transversal y de fuente prospectiva de información en el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana: Vida, Guadalajara. Hospital Puerta de Hierro Andares, Zapopan, Jalisco. México. La población la conformaron 55 pacientes con realización de la PGT y 55 pacientes con estudios de morfología, obteniendo los siguientes resultados: el rango de edad más frecuente de las pacientes fue de 36-40 años en ambos grupos, con PGT (41.8%) y con características morfológicas (47.3%), la tasa de implantación utilizando características morfológicas fue de (30.9%), la tasa de transferencia de embriones utilizando PGT fue de (67%), la tasa de implantación utilizando características morfológicas es de (48.6%), el promedio de los porcentajes de embriones euploides identificados con PGT fue de (38.9%), comparando las tasas de implantación, la implantación con PGT es más efectiva (48.6%) que utilizando las características morfológicas (30.9%).

Palabras Clave: Tasa de Implantación, Características Morfológicas, PGT-A, Euploidía.

ABSTRACT

In order to establish whether embryo selection using PGT-A techniques offers better results in implantation rates compared to embryos selected for morphological characteristics, an analytical, observational, cross-sectional and prospective source of information study was carried out in the Institute of Sciences in Human Reproduction: Vida, Guadalajara. Puerta de Hierro Andares Hospital, Zapopan, Jalisco. Mexico. The population was made up of 55 patients with PGT and 55 patients with morphology studies, obtaining the following results: the most frequent age range of patients was 36-40 years in both groups, with PGT (41.8%) and with morphological characteristics (47.3%), the implantation rate using morphological characteristics was (30.9%), the embryo transfer rate using PGT was (67%), the implantation rate using morphological characteristics was (48.6%) , the average of the percentages of euploid embryos identified with PGT was (38.9%), comparing implantation rates, implantation with PGT is more effective (48.6%) than using morphological characteristics (30.9%).

Key Words: Implantation Rate, Morphological Characteristics, PGT-A, Euploidy.

CAPÍTULO I.

I. INTRODUCCIÓN.

I.1 ANTECEDENTES.

Si bien el asesoramiento genético existe desde los años 40, es recién ahora, a la luz de las nuevas tecnologías genómicas aplicadas a la práctica clínica de rutina, que ha adquirido un protagonismo sin precedentes y se ha convertido en una necesidad. Sin embargo, su aplicación aún está muy lejos de ser la adecuada, ya que la mayoría de personas no está al tanto de la existencia de esta especialidad. Es de suma importancia no solo la difusión de la profesión sino también la implementación de servicios de asesoría genética que estén a cargo de profesionales especializados, para poder poner esta herramienta al alcance de los pacientes que lo necesiten.¹

En 2012, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología inició un ensayo clínico multinacional, multicéntrico y aleatorio para evaluar la efectividad de PGT-A realizada con la PBB mediante análisis de microarrays. La principal pregunta del estudio fue evaluar si el análisis genético de 23 cromosomas y la selección de embriones euploides para la transferencia aumentaba la probabilidad de un nacimiento vivo dentro de un año entre mujeres de 36 a 40 años, en comparación con ICSI sin análisis cromosómico (ICSI con PGT-A: grupo de estudio e ICSI sin PGT-A: grupo control). Los resultados informaron que la proporción de mujeres con un nacimiento vivo fue similar entre los dos grupos: 50 de los 205 con cribado cromosómico (24.4%) versus 45 de 191 sin cribado cromosómico (23.6%) y se aceptó que PGT-A con la biopsia PBB no aumenta las tasas de nacidos vivos.

¹ Sessarego Tabja Silvana. La importancia del asesoramiento genético para el diagnóstico genético preimplantacional de aneuploidías (PGT-A). Rev. peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2019 Abr [citado 2020 Oct 11]; 65(2): 183-188. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322019000200009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v65i2172>.

Un estudio multicéntrico observacional retrospectivo publicado en 2014 por Antonio Capalbo y col. estudió si la evaluación morfológica convencional del blastocisto se correlacionaba con euploidia valorada por biopsias de trofoectodermo mediante CCS y con el potencial de implantación. Encontraron que los parámetros utilizados para evaluar la morfología, no siempre se correlacionan con los resultados euploides. Por lo que se recomienda realizar biopsia incluso en embriones de pobre calidad ya que estos pueden ser euploides. Los embriones de calidad media y pobre tuvieron la misma tasa de implantación que los embriones calificados como buenos y excelentes.

Un estudio realizado por Yang et al incluyó pacientes menores de 35 años de edad, en su primer ciclo de FIV, sin aborto previo y con cariotipo normal. Las pacientes se asignaron al azar de forma prospectiva en dos grupos: A (n 1455), con un cribado cromosómico completo a través de aCGH en embriones TEB y B (n1448) se evaluaron solo por morfología. A todas las pacientes se les transfirió un solo blastocisto fresco el día 6. Los resultados informaron una tasa de embarazo en curso para los grupos A y B de 69.1 versus 41.7%, respectivamente (p14.009).²

El estudio de Scott se llevó a cabo en parejas infértiles que se sometieron a FIV, en quienes la pareja femenina (o donante de ovocitos) tenía entre 21 y 42 años. El análisis molecular se completó con qPCR y CCS en la biopsia de blastocisto. Ciento cincuenta y cinco pacientes fueron asignados al azar en la etapa de blastocisto. Se incluyeron ciento treinta y cuatro blastocistos de 72 pacientes en el grupo de estudio PGT-A (CCS) y 163 blastocistos de 83 pacientes en el grupo control. En el grupo PGT-A, solo 10 pacientes tenían un solo blastocisto euploide, las 62 pacientes restantes tenían transferencia de dos blastocistos euploides. Los resultados informaron una tasa de implantación clínica

² Yang Z., et. al. 2012. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. Mol. Cytogenet. 5:24.

estadísticamente significativamente más alta en el grupo de PGT-A (79.8%) en comparación con el grupo de control (63.2%).³

Otro estudio realizado por Forman tuvo como objetivo principal determinar si la realización de PGT-A con transferencia de blastocisto euploide único puede dar como resultado una tasa de embarazo en curso que es equivalente a transferir dos blastocistos no probados. El resultado mostró una tasa de embarazo en curso similar entre los dos grupos aleatorizados (60.7% después de la transferencia de blastocisto euploide único versus 65.1% después de la transferencia de dos blastocisto no probado). La tasa de embarazo múltiple se redujo después de la transferencia de un solo euploide (53,4-0%).⁴

Otro estudio reciente sobre los beneficios clínicos del PGT-A en procedimientos de fertilización in Vitro publicado en el 2019 se estudio principalmente la tasa de implantación embrionaria y tasa de nacimiento vivo en pacientes con PGT-A vs no PGT-A. Dentro de los resultados se encontró una tasa de implantación embrionaria de 80% en las pacientes con estudio de PGT-A vs 20.5% sin PGT-A. De la misma manera se encontró una tasa de nacimiento más alta en pacientes con PGT-A que pacientes sin PGT-A.⁵

El PGT-A no mejora la calidad embrionaria, es un método de selección de embriones en donde la calidad proviene de diversos factores (edad, el cultivo, etcétera.). 2.- La correcta medición de éxito para el PGT-A debería ser la tasa de embarazo evolutivo o nacido vivo por ciclo iniciado y acumulado.⁶

³ Scott R.T. Jr., et. al. 2013. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 100:697–703.

⁴ Forman E.J., et. al. 2013. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 100:100–107

⁵ RE Anderson, clinical benefits of PGT-A 2019.

⁶ Cristian Álvarez Sedó. Estudio Genético Pre-implantatorio para aneuploidías (PGT-A): una revisión crítica actualizada. *Reproducción* 2018;33:21-43 Yerba Buena, Tucumán, Argentina.

En un estudio de Ochoa, Carmen; coincide en que el estudio genético debe realizarse mediante la utilización de una técnica que estudie la totalidad de la dotación cromosómica del embrión (aCGH, NGS.) Comparte la duda sobre cuál es el último estadio embrionario en el que se pueden producir errores mitóticos y añadimos el pensamiento relativo a que lo que estudiamos, tanto biopsiando en día +3 como en día +5/6 tal vez no constituya finalmente el embrión, luego no sea suficientemente representativo del mismo. Piensa además que debemos ampliar los estudios para saber si esta técnica aporta beneficios a mujeres con patologías ó edad avanzada. Entendemos que el SGP es un procedimiento más de selección embrionaria, al igual que la morfología, la morfocinética y el crecimiento a blastocisto. La combinación de los tres puede aumentar la posibilidad de éxito en aquellas situaciones en las que hay un número suficiente de embriones, pero pensamos que hay que demostrar su verdadera eficiencia con estudios más amplios.⁷

Se analizaron 175 ciclos, en 125 pacientes (edad promedio: 39 años \pm 5). Se obtuvieron, en promedio, 5 óvulos por ciclo. La tasa de fertilización fue de 86.5% y la de blastocisto por óvulo fertilizado de 50.7%. Se tomó biopsia para diagnóstico genético preimplantación para aneuploidias a 404 embriones. La tasa general de euploidia fue de 33%. Se efectuaron 69 transferencias de embrión único, con una tasa de embarazo por transferencia de 71%. La tasa de nacimiento por transferencia fue de 60.8% (42 nacimientos). Concluyen que la combinación de mínima estimulación, diagnóstico genético preimplantación para aneuploidias y transferencia de embrión único, es un procedimiento adecuado para alcanzar una tasa de nacimiento alta.⁸

⁷ Ochoa, Carmen; Lucas, Sara. Actualidad del diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en el laboratorio de FIVRev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2019; 36; 6-10 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana.

⁸ Sánchez-González CM, Aguinaga-Ríos M, García-Sánchez R, et al. A combined in-vitro fertilization strategy: minimal stimulation IVF, PGT-A and SET. Results from 3 years' experience at two IVF centers in Mexico. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(08):508-516

I.2 JUSTIFICACIÓN.

Una limitante de los procedimientos de reproducción asistida es la falla en la implantación embrionaria. La estandarización de la clasificación embrionaria utilizando criterios de características morfológicas ha sido facilitada para la selección del mejor embrión para transferir. Desafortunadamente el resultado de la transferencia de embriones seleccionados solo por morfología ha demostrado ser ineficaz o se ha visto superado por otros métodos de selección. En algunos centros de reproducción asistida se realiza la transferencia de más de un embrión, para lograr al menos la implantación de un embrión, teniendo como complicación el embarazo múltiple y los riesgos que este conlleva, aumentándose el riesgo en pacientes de edad avanzada.

El PGT-A se ha convertido en una herramienta que mejora los resultados de procedimientos de reproducción asistida, al seleccionar embriones euploides para transferencia. Con esto lograr la transferencia de un solo embrión, disminuyendo riesgos de embarazos múltiples y con la ventaja de lograr el embarazo en un tiempo más corto.⁹

En nuestra institución es factible realizar un estudio para valorar si la selección de embriones euploides tiene una tasa de implantación mayor comparado con embriones seleccionados morfológicamente. Para de esta forma comprobar las ventajas de ofrecer y realizar un estudio genético preimplantación a las pacientes que son sometidas a procedimientos de reproducción asistida.

⁹ RE Anderson, clinical benefits of PGT-A 2019.

I.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las alteraciones genéticas son una causa importante de infertilidad y pueden ser responsables de un porcentaje importante de los defectos congénitos que se observan en abortos espontáneos y en recién nacidos. Las enfermedades multifactoriales originan cerca de un 20% de estos defectos congénitos, las enfermedades mendelianas ó monogénicas un 7-8%, las alteraciones cromosómicas un 6% y además estas últimas están presentes en un 50% de los abortos del primer trimestre.¹⁰

Se ha demostrado que un elevado porcentaje de los embriones de parejas que recurren a técnicas de reproducción asistida presentan aneuploidías. Las pacientes con mayor edad tienen un mayor riesgo de presentar aneuploidias, y en mujeres cercanas al final de su vida reproductiva puede superar el 50%. Las aneuploidías son causa de falla repetida de implantación, abortos espontáneos y aborto recurrente.

El diagnóstico genético pre implantación para aneuploidias tiene como objetivo principal el diagnóstico precoz de anomalías génicas y cromosómicas de los embriones antes de ser transferidos, sin afectar negativamente su desarrollo o capacidad de implantación. En la actualidad es una herramienta accesible y segura para estudio genético, siendo el standard de oro para diagnóstico de aneuploidias. Lo cual permite la transferencia de embriones cromosómicamente normales.

La finalidad de este estudio es determinar si la selección de embriones euploides utilizando PGT-A tiene mejor tasa de implantación en comparación con embriones seleccionados por sus características morfológicas. En nuestra institución no se ha realizado un estudio previo acerca de las tasas de implantación de embriones

¹⁰ F. Zegers Hochschild, G. D. Adamson, J. De Mouzon. Glosario de Terminología en Técnicas de Reproducción Asistida. Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la salud (OMS). 2010.

evaluados genéticamente. Consideramos importante evaluar la utilidad que tiene el realizar un diagnóstico genético pre implantación a nuestras pacientes. De tal manera que podamos brindar las mejores opciones terapéuticas y lograr un embarazo sano y en el menor tiempo posible.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Los embriones euploides evaluados por PGT-A tienen mejor tasa de implantación que los embriones normales evaluados con criterios morfológicos?

I.4 OBJETIVOS

I.4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Establecer si la selección embrionaria mediante técnicas de PGT-A ofrece mejores resultados en tasas de implantación en comparación a embriones seleccionados por características morfológicas.

I.4.2 OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Identificar la tasa de euploidia en nuestra población estudiada.
- Enumerar la tasa de implantación de embriones euploides en nuestra población.
- Calcular tasa de implantación de embriones morfológicamente normales en nuestra población.
- Comparar las tasas de implantación de acuerdo a los diferentes criterios de selección embrionaria: PGT-A versus características morfológicas.

CAPÍTULO II. MARCO CONCEPTUAL

II.1 INFERTILIDAD

La OMS define la infertilidad como una enfermedad del sistema reproductor, definida como incapacidad para lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas.¹¹ La Sociedad Española de Fertilidad, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción definen esterilidad como no conseguir embarazo después de un año de relaciones sexuales sin usar métodos anticonceptivos.

En la actualidad los problemas de infertilidad han ido en aumento, siendo una causa probable el retraso en que las parejas comienzan a buscar su primer hijo. A nivel mundial se estima que más de 186 millones de personas presentan infertilidad, la mayoría de estas residentes de países en desarrollo. Afectando a 1 de cada 7 parejas en el mundo occidental y 1 de cada 4 parejas en los países en desarrollo.

Dentro de los factores de riesgo asociados a infertilidad se encuentra la edad materna avanzada como factor más importante, enfermedades sistémicas, factores que afectan la fertilidad femenina (insuficiencia ovárica prematura, síndrome de ovario poliquístico, endometriosis, miomatosis, pólipos endometriales, etc), trastornos endocrinológicos, enfermedades genéticas, enfermedades autoinmunes, infecciones, obesidad, factores dietéticos, estrés, tabaquismo y otras toxicomanías, factor masculino alterado y factores ambientales.¹²

Los avances en los estudios de parejas con infertilidad y la tecnología de reproducción asistida han logrado que parejas logren concebir un hijo sano. Gracias a la existencia de distintas terapias que van desde inducción de la ovulación, inseminación artificial homóloga ó donante, fecundación in vitro (FIV),

¹¹ F. Zegers Hochschild, G. D. Adamson, J. De Mouzon. Glosario de Terminología en Técnicas de Reproducción Asistida. Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la salud (OMS). 2010.

¹² Mélodie, V.B. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018, vol:62, 2-6

inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), donación de ovocitos, diagnóstico genético preimplantacional, etc.

II.2 IMPLANTACIÓN EMBRIONARIA

La implantación embrionaria es el proceso mediante el cual el embrión en estadio de blastocisto se fija al endometrio materno para continuar su desarrollo intrauterino. En la especie humana sólo el 30% de los embriones logra implantarse. La implantación embrionaria se produce en un momento específico del ciclo menstrual que se conoce como ventana de implantación. Este momento es entre el sexto y decimo día posterior a la ovulación y debe coincidir con el momento en que el embrión ha alcanzado el estadio de blastocisto.¹³

La implantación consta de cuatro fases distintas, relacionadas y consecutivas:

1. Aposición: el blastocisto humano busca su lugar de implantación, orientándose específicamente con su masa celular interna en el polo por el que el trofoectodermo se va adherir al epitelio endometrial superficial.
2. Adhesión: se produce el contacto directo entre el epitelio endometrial y el trofoectodermo del blastocisto, con lo que el embrión queda inicialmente pegado al útero. La fase de aposición y adhesión se producen entre sexto y séptimo día después de la fecundación.
3. Rotura de la barrera epitelial: fundamental para que el blastocisto pueda progresar hacia el estroma endometrial.

¹³ Bergh C., Lindenberg S. Un estudio prospectivo aleatorio multicéntrico que compara el gel de progesterona vaginal y las tabletas de progesterona micronizada vaginal para el soporte lúteo después de la fertilización in vitro / inyección de esperma intracitoplasmático. *Human Reproduction* . 2012; 27 (12): 3467–3473

4. Invasión: el trofoblasto embrionario penetra en el estroma e invade los vasos endometriales-miometrales, reemplazando a las células endoteliales.¹⁴

El término de falla de implantación se puede utilizar para pacientes que no mostraron niveles cuantificables de implantación, es decir niveles elevados de hCG, y en aquellas pacientes que presentaron niveles elevados de hCG sin evidencia de saco gestacional a la revisión con ultrasonido.¹⁵

En fertilidad, algunos autores definen falla de implantación como no consecución de embarazo tras la transferencia de más de 10 embriones de buena calidad, otros la definen como no consecución de la gestación tras tres transferencias embrionarias de buena calidad en pacientes <37 años o tras dos transferencias en pacientes >37 años.

Dentro de los factores de riesgos para la falla de implantación se encuentran la edad materna avanzada, un índice de masa corporal alto (>25 kg/m²), tabaquismo y estrés.

La edad materna avanzada juega un papel crucial en la calidad embrionaria. En humanos, se ha informado que la prevalencia de anomalías cromosómicas aumenta con la edad materna avanzada, llegando hasta el 80% en pacientes mayores de 40 años.

II.3 ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Las anomalías de los cromosomas pueden ser numéricas o estructurales y pueden afectar a uno o a más autosomas, cromosomas sexuales o a ambos simultáneamente. El tipo más frecuente de anomalía cromosómica con repercusión clínica es la aneuploidía, un número de cromosomas anormal debido

¹⁴ Martínez-Robles I, González-Ortega C, Saavedra-Campos P, et al. Administración de hormona luteinizante recombinante (LHr) como protocolo de estimulación ovárica controlada en FIV-ICSI. Ginecol Obstet Mex. 2016;84(10):630-638

¹⁵ Asher Bashiri, Katherine Ida Halper and Raul Orvieto. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. Reprod Biol and Endocrinol. 2018, vol: 16, 121.

a un cromosoma extra o ausente, lo cual se asocia con una deficiencia en el desarrollo físico, mental o ambos. Las translocaciones recíprocas, son también relativamente frecuentes, estas son un intercambio de segmentos entre cromosomas no homólogos, en general no tienen efecto fenotípico aunque pueden suponer un incremento de riesgo de que la descendencia presente problemas.

La aneuploidía es una anomalía numérica, y es el trastorno cromosómico humano más común, tiene lugar en al menos 5% de todas las gestaciones reconocidas. La mayoría de las pacientes con aneuploidía presenta una trisomía (tres copias de un cromosoma en lugar del par normal) y con menos frecuencia una monosomía (una sola copia en lugar del par normal). Ambas con consecuencias fenotípicas graves. La trisomía más frecuente en nacidos vivos es la trisomía 21 ó síndrome de Down (47XX ó XY, +21), otras son la trisomía 18 y la trisomía 13. Estos autosomas son los tres con número menor de genes en su interior. La monosomía de todo un cromosoma casi siempre es letal, aunque una importante excepción es la monosomía del cromosoma X, que causa el síndrome de Turner.¹⁶

El mecanismo implicado con mayor frecuencia e una aneuploidía es la no disyunción, es decir un fallo en la separación de un par de cromosomas durante una de las dos divisiones meióticas, en general durante la meiosis I. Un par cromosómico con pocas recombinaciones o con recombinaciones demasiado cercanas al centrómero o a un telómero puede ser la más susceptible a la no disyunción. Las consecuencias de la no disyunción en la meiosis I o II son diferentes, si se produce un error durante la meiosis I, el gameto con 24 cromosomas contiene los miembros paterno y materno del par cromosómico. Si ocurre durante la meiosis II, el gameto con el cromosoma extra contiene ambas copias del cromosoma paterno o ambas del materno. También se puede producir

¹⁶ Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida. Fertilidad, Sociedad Española de. Salud, Organización Mundial de la. Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida. [En línea] Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, 2010. [Citado el: 19 de Abril de 2020.] https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology_es.pdf?ua=1.

una disyunción en una división mitótica tras la formación del cigoto, si ocurre esto en una etapa temprana, puede dar lugar a un mosaicismo.

Las anomalías de la estructura de los cromosomas o reordenaciones estructurales se producen como consecuencia de roturas cromosómicas seguidas de reconstitución en una combinación anómala. Las reordenaciones estructurales se denominan equilibradas si se mantiene el complemento cromosómico normal, y desequilibradas si existe pérdida o ganancia de material. Dentro de los reordenamientos desequilibrados se encuentran las deleciones y duplicaciones. Las deleciones son la pérdida de un segmento de cromosoma, lo que origina un desequilibrio. En algunos casos las deleciones son el resultado de un entrecruzamiento desigual entre cromosomas homólogos o cromátides hermanas mal alineados. Las duplicaciones, al igual que las deleciones, pueden ser debidas a un entrecruzamiento desigual o una segregación anormal en la meiosis en un portador de una translocación o una inversión. Una duplicación en un gameto produce un desequilibrio cromosómico y, teniendo en cuenta que las roturas cromosómicas que generan pueden alterar genes, las duplicaciones se acompañan a menudo de algunas anomalías fenotípicas.

Dentro de los reordenamientos equilibrados se encuentran las inversiones y las translocaciones. Una inversión se produce cuando un cromosoma sufre dos roturas y vuelve a reconstituirse con el segmento entre las dos roturas invertido. Pueden ser de dos tipos: paracéntricas (no incluyen el centrómero), en las que las dos roturas se producen en el mismo brazo, y pericéntricas (incluyen centrómero) en las que existe una rotura en cada brazo. En general no causa un fenotipo anormal en portadores debido a que se trata de un reordenamiento equilibrado. Pero un portador de una inversión tiene riesgo de producir gametos anormales que pueden originar descendientes con desequilibrios. Las translocaciones consisten en un intercambio de segmentos entre dos cromosomas, generalmente no homólogos. Existen dos tipos principales, las recíprocas y las robertsonianas. Las translocaciones recíprocas se producen como consecuencia de rotura de cromosomas no homólogos con intercambio recíproco de los segmentos

desprendidos. En general solo hay dos cromosomas implicados, y como el intercambio es recíproco, el número de cromosomas no cambia. Las translocaciones robertsonianas implican dos cromosomas acrocéntricos que se fusionan cerca de sus regiones centroméricas y pierden los brazos cortos. El cariotipo equilibrado resultante tiene 45 cromosomas con el cromosoma translocado que, de hecho, está compuesto por los brazos largos de dos cromosomas. A pesar de que un portador de una translocación robertsoniana sea fenotípicamente normal, existe el riesgo de que produzca gametos desequilibrados y, por tanto, de que tenga descendencia anormal. Una inserción es un tipo de translocación no recíproca que ocurre cuando un segmento desprendido de un cromosoma se inserta en otro cromosoma en su orientación usual o invertido. Las inversiones son relativamente raras porque requieren tres roturas cromosómicas. Puede producir descendencia con duplicación o delección del segmento insertado, así como descendencia normal y portadores equilibrados. El riesgo promedio de tener un hijo anormal es bastante elevado, hasta el 50%, y está indicado el diagnóstico prenatal.

Un mosaicismo es cuando en un individuo se encuentra dos o más complementos cromosómicos diferentes. Puede ser numérico o estructural y ser causado por la no disyunción en una división mitótica poscigótica temprana. Es difícil evaluar la importancia del hallazgo de un mosaicismo. Los efectos sobre el desarrollo prenatal varían dependiendo del momento de la no disyunción, de la naturaleza de la anomalía cromosómica, de las proporciones de los diferentes complementos cromosómicos y de los tejidos afectados.

II.4 CLASIFICACIÓN EMBRIONARIA

Se considera que un embrión en etapa de blastocisto en D+5 o D+6 tiene buen pronóstico de implantación. Los embriones transferidos en D+5 tienen mayores tasas de gestación y recién nacido vivo comparado con embriones de D+3. En el blastocisto se pueden diferenciar las siguientes zonas: blastocele, zona pelúcida, masa celular interna y trofoectodermo.

La transferencia de embriones en etapa de blastocisto tiene ciertas ventajas, como la mejor selección embrionaria, mejor sincronía entre el estadio embrionario y el ambiente uterino y menor contractibilidad uterina al momento de la transferencia.

Según la clasificación de Gardner los parámetros que se toman en cuenta para la clasificación de blastocisto son tamaño, forma y grado de compactación de la masa celular interna (MCI), el grado de expansión del blastocele, y la estructura y número de células del trofoectodermo (TE). Esta clasificación consta de 4 categorías: A, B, C, D.

En cuanto al grado de expansión, si tiene menos del 50% de expansión se considera mórula cavitando. Si se encuentra más del 50% de expansión se considera blastocisto. Una vez que se ha considerado que el embrión se encuentra en etapa de blastocisto, se evalúa el grado de expansión, esto se hace con un número que va del 1 al 6, mientras mayor es el número, mayor es el grado de expansión:

Grado 1- blastocisto temprano ó mórula cavitando, aún no expande al 50% o más, la zona pelucida continua muy engrosada.

Grado 2- expansión mayor de la mitad pero sin completar toda la cavidad (>50% a <90%).

Grado 3- el blastocele ya tiene más del 90% de expansión y la zona pelucida ya se observa más delgada.

Grado 4- el blastocisto comienza a herniar, es decir que algunas células del trofoectodermo comienzan a salir a través de la zona pelúcida.

Grado 5- el blastocisto está completamente eclosionado sin intervención

Grado 6- el blastocisto está completamente eclosionado pero se realizó de manera asistida por un biólogo.

La siguiente característica es la evaluación de la masa celular interna, mediante letras de la A a la D, siendo A la mejor calificación:

A- células fuertemente unidas y compactadas entre sí.

B- células que no están compactadas entre sí

C- no se puede distinguir el macizo

D- si se observan células pero éstas están degeneradas (muertas).

Por último se evalúa el trofoectodermo, lo cual se realiza también con letras de la A a la D, siendo A la mejor calificación:

A- muchas células fuertemente unidas, epitelio cohesivo

B- muchas células pero son grandes y no están unidas fuertemente

C- pocas células, muy grandes, distribuidas a la periferia de forma irregular

D- células degeneradas

II.5 DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTATORIO (PGT)

En pacientes de edad avanzada se ofrece PGT-A, con el objetivo de identificar embriones cromosómicamente normales (euploides) y de esta forma aumentar las probabilidades de éxito del ciclo de FIV/ICSI ó al menos disminuir el tiempo para lograr un embarazo. Los embriones euploides tienen mayor probabilidad de implantarse independientemente de la edad materna.

El diagnóstico genético previo a la implantación (PGT) en humanos se introdujo a fines de la década de 1980 para parejas fértiles en riesgo de transmitir enfermedades ligadas al cromosoma X a sus hijos.¹⁷ La fertilización in vitro dio acceso a los primeros embriones humanos y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permitió amplificar una pequeña parte del ADN de una sola

¹⁷ F. Zegers Hochschild, G. D. Adamson, J. De Mouzon. Glosario de Terminología en Técnicas de Reproducción Asistida. Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la salud (OMS). 2010.

célula para que fuera posible analizar una mutación genética. Para el año 2004, casi 1000 niños habían nacido usando el cribado genético y en 2010 este número había excedido los 10,000.

En las últimas décadas, las tecnologías genéticas han evolucionado, por lo tanto, ha existido una progresión en cuanto al diagnóstico genético del embrión para el diagnóstico de aneuploidías, recientemente denominado prueba genética preimplantacional para aneuploidía (PGT-A).

Se recomienda realizar PGT-A a todas las pacientes de edad avanzada, falla repetida de implantación, antecedentes de pérdida gestacional recurrente y factor masculino grave.

Para PGT-A, se toman biopsias de los embriones, y las células se analizan para determinar su contenido cromosómico completo, para de esta forma transferir a la madre embriones cromosómicamente normales. Y de esta forma se pueden aumentar las posibilidades de lograr un embarazo sano y un nacimiento.

La biopsia embrionaria para el PGT-A se puede realizar en día 3 mediante biopsia de blastómera o en día 5 mediante biopsia de trofoectodermo.

El método para la biopsia embrionaria de día 3 es aspirar una ó dos blastómeras. El primer método aplicado para romper la zona pelúcida (ZP) fue la solución de tyrodes ácidos (pH 2.7) con aspiración posterior de las células. Se introdujo un cambio a esta técnica con el uso de un láser para la perforación ZP y el uso de medios libres de calcio y magnesio, lo que permite una extracción más fácil de las blastómeras y un menor tiempo para realizar la biopsia.

Las biopsias de embriones en el día 3, tienen la posibilidad alta de obtener un embrión mosaico. En un estudio Scott y col. informaron que alrededor del 30% de los embriones biopsiados en día 3 se diagnostican como mosaico. Además, los autores demostraron que la biopsia de día 3 puede afectar negativamente la viabilidad del embrión y el potencial de implantación, mientras que la biopsia de blastocisto (día 5) no afecta al embrión.

La biopsia del cuerpo polar (PBB) como método alternativo menos invasivo fue presentada por primera vez por Verlinsky et al. El ovocito fertilizado libera el segundo cuerpo polar que contiene la imagen especular del material genético materno en el embrión. Las desventajas de PBB son que solo se pueden identificar las aneuploidías maternas, por lo tanto, no se puede aplicar si el hombre tiene una anomalía cromosómica. Por otro lado, un beneficio del PBB es el hecho de que puede realizarse poco después de la recuperación de los ovocitos. Los resultados pueden estar disponibles en dos días y se puede aplicar para la transferencia de embriones frescos.

A fines de la década de 1990, se convirtió en una práctica estándar extender el cultivo de embriones hasta la etapa de blastocisto. En esta etapa el embrión ya está diferenciado en dos tipos de células distintas: la masa celular interna (ICM), que se desarrollará y formará el feto, y las células del trofocotodermo (TE) que se convertirán en la placenta. Para realizar la biopsia de TE, se requiere hacer una incisión en la zona pelucida y esperar el comienzo de la herniación del TE, la cual representa el momento óptimo para realizar la biopsia.

La biopsia de trofoectodermo ofrece algunas ventajas: primero, se puede hacer una biopsia de 5-10 células y esto hace que el diagnóstico genético sea más confiable y menos propenso a errores. En segundo lugar, se cree que tiene un efecto perjudicial menor sobre la viabilidad del embrión en comparación con la biopsia en el día 3. Tercero, la biopsia de TE reduce el riesgo de mosaicismo.

La biopsia de líquido de medio de cultivo de blastocisto ha sido propuesta por Palini et al como nueva fuente de material genético embrionario, pero aún continúan los estudios de investigación.

Con la introducción de la vitrificación como un método de criopreservación altamente eficiente, es posible combinar la biopsia de blastocisto con la vitrificación y el cribado genético, seguido de transferencia de embriones euploides en un ciclo posterior.

Inicialmente el diagnóstico genético preimplantatorio se realizó usando hibridación fluorescente in situ (FISH), que fue capaz de detectar anomalías en hasta cinco cromosomas diferentes dentro de unas pocas horas. A mediados de la década de 1990, se publicó el primer artículo sobre PGT-A, con biopsia de embrión en el día 3 y pruebas genéticas con FISH. En 2007 se publicó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego que comparó tres ciclos de FIV con y sin detección genética en mujeres de 35 a 41 años: este fue el primer estudio que demostró que PGT-A con tecnología FISH era ineficiente. Los resultados informaron una tasa de nacimientos vivos significativamente menor en el grupo de PGT-A (24%) versus 35% en grupo sin PGT-A.

Después de este informe, la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM) y la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana (ESHRE), emitieron opiniones formales que desalentaron el uso de PGT-A utilizando la técnica de FISH. El resultado negativo se debió a que con la tecnología FISH solo se pueden analizar unos pocos cromosomas, lo que significa que una aneuploidía se puede ignorar fácilmente si se encuentra en un cromosoma no examinado. En la actualidad el FISH se utiliza únicamente para el diagnóstico de cromosomas desequilibrados en caso de anomalías estructurales como robertsonianas y translocaciones recíprocas (anomalías cromosómicas hereditarias). Ya que con frecuencia los portadores de estas anomalías también experimentan problemas de infertilidad o abortos involuntarios repetidos.

Tras los resultados desalentadores asociados con la tecnología FISH, los científicos comenzaron a desarrollar una nueva tecnología para PGT-A. Los cambios incluyen principalmente dos factores: la prueba genética con métodos completos de detección de cromosomas (CCS), la cual tiene capacidad de evaluar simultáneamente el estado de ploidía de los 23 pares de cromosomas, y el cambio de la biopsia de embrión en etapa de escisión a la biopsia de trofoectodermo en la etapa de blastocisto.

A mediados de la década de 2000, varios laboratorios comenzaron a desarrollar nuevas tecnologías con la capacidad de evaluar todas las aneuploidías cromosómicas y las mutaciones cromosómicas estructurales. Hay dos tipos principales de microarrays disponibles para pruebas genéticas: el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) y los conjuntos de hibridación genómica comparativa (CGH).

Los polimorfismos de un solo nucleótido son cambios en un solo nucleótido en el ADN genómico, que son muy variables dentro de una especie determinada. Cada SNP tiene dos alelos, o dos posibles pares de bases, por ejemplo A y G. Son muy abundantes en el genoma humano y actualmente se conocen unos 15 millones. En el contexto de PGT-A, los SNP evaluados se encuentran generalmente en segmentos del genoma que no codifican exones. Los microarrays SNP en PGT-A típicamente evalúan aproximadamente 300,000 SNP espaciados en todo el genoma. Las matrices SNP proporcionan un genotipo para cada muestra analizada y comparan estos resultados con un genoma de referencia del mapa humano. Estas matrices de SNP pueden identificar aneuploidía de cromosomas completos y también pueden identificar aproximadamente 250 aberraciones cromosómicas estructurales comunes en todo el genoma; sin embargo, estas matrices SNP tienen una capacidad limitada para identificar la triploidía.

La hibridación genómica comparativa de matrices (aCGH) compara el contenido cromosómico de la muestra clínica con las muestras de ADN normales. La muestra de referencia, generalmente etiquetada con un tinte fluorescente rojo, compete con la muestra de prueba, que generalmente está etiquetada en verde, para unirse a las sondas que se pueden fijar a un vidrio. Luego se mide la luz emitida por las etiquetas fluorescentes: si la muestra de prueba y la muestra de referencia contienen el mismo número de cromosomas, el color emitido será amarillo. Si hay un cromosoma adicional presente en la muestra de prueba, entonces la luz emitida será verde, y si la muestra de prueba tiene un cromosoma menos, la luz emitida será roja. Estos colores no son visibles a simple vista, pero

se miden en un lector de matriz y se transforman en una forma gráfica fácil de interpretar.

Las matrices de aCGH pueden completarse en un tiempo más corto en comparación con las matrices de SNP y, por lo tanto, pueden amplificar el ADN y completar todo el análisis en 12-15 h. Esto representa una ventaja importante en comparación con las matrices SNP que tardan aproximadamente 30-40 h en completar el análisis. El aCGH utilizado para PGT-A solo puede identificar la aneuploidía de un cromosoma completo y no está diseñado ni validado para identificar aberraciones cromosómicas estructurales.

El grupo de Treff y Scott estableció la PCR cuantitativa (qPCR) como una alternativa más rápida y económica a la plataforma de matriz. Es un ensayo de PCR capaz de detectar anomalías cromosómicas completas sin perder la precisión del diagnóstico. qPCR puede detectar un aumento (trisomía) o disminución (monosomía) en el número de cromosomas. El tiempo requerido para completar el procedimiento para cada muestra fue de aproximadamente 4 h.

La secuenciación de próxima generación (NGS) pertenece al grupo de métodos de secuenciación masiva paralela (MPS) que permiten el procesamiento paralelo de un número extremadamente grande de moléculas de ácido nucleico. Como resultado de la secuenciación a escala microespacial, ha sido posible aumentar drásticamente la cantidad de información recopilada durante una prueba hasta un genoma humano completo.

El PGT ha generado un gran debate en todo el mundo y a menudo se considera un procedimiento controvertido. Su aceptación continuará evolucionando con una mejor comprensión del desarrollo del embrión humano, y dependerá del éxito de las estrategias de biopsia utilizadas en combinación con el análisis genético.

CAPÍTULO III.

III.1 MATERIAL Y MÉTODOS.

III.1.1 Tipo de estudio.

Se realizó un estudio analítico, observacional, de corte transversal y de fuente prospectiva de información.

III.1.2 Unidad de análisis.

Se realizó la investigación en el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana: Vida, Guadalajara. Hospital Puerta de Hierro Andares, Zapopan, Jalisco. México; se eligió por ser un centro que posee una escuela de pos grado y con casuística adecuada.

III.1.3 Universo, población y muestra.

Estuvo representado por todas las pacientes que aceptaron realizar diagnóstico genético preimplantación para valorar la tasa de implantación posterior a la transferencia embrionaria. Se compararon con un grupo de pacientes con selección embrionaria de acuerdo a las características morfológicas de blastocisto.

La población la conformaron 55 pacientes con realización de la PGT y 55 pacientes con estudios de morfología asistidas en el departamento en el período de estudio.

La muestra la conformaron el cien por ciento e la población.

III.1.4 Procedimiento y Técnica.

Se utilizó un formulario creado por la sustentante especificando datos personales y sociodemográficos así como antecedentes patológicos y quirúrgicos; datos endocrinológicos y ginecobstétricos de cada paciente que se realizó PGT o Morfología asistida en el departamento.

Previa solicitud a las autoridades correspondientes, quien sustenta aplicó el formulario a cada paciente de manera individual con apoyo de las pruebas de laboratorio como soporte de información. Los pacientes fueron seleccionados con el método no probabilístico por conveniencia.

III.1.5 Criterios de inclusión

- Pacientes que se realizaron ciclos de fertilización in vitro
- Pacientes que aceptaron por escrito realizar diagnóstico genético preimplantatorio (consentimiento informado).
- Paciente con expedientes completos.

III.1.6 Criterios de exclusión

- Alteraciones uterinas ó alteración de cavidad endometrial
- Factor masculino alterado

III.1.7 Metodología de la Investigación

- Se evaluaron a todas las pacientes que se realizaron diagnóstico genético preimplantación en el del Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA, en un periodo de junio 2019-junio 2020.
- Las pacientes con indicación de reproducción asistida se les ofreció realizar PGT-A, sobre todo a pacientes mayores de 35 años. Las pacientes fueron sometidas a estimulación ovárica controlada, con tipo de medicamento y dosis ajustada de acuerdo a cada paciente. Una vez que la paciente presentaba folículos mayores de 18 mm, se citaba para captura ovular 36 horas posterior a aplicación de hCG o agonista de GnRH. La captura folicular se realizó dentro de sala de quirófano, mediante sedación y punción folicular vaginal guiada por ultrasonido. Los tubos con líquido folicular se enviaban a laboratorio adyacente para búsqueda de complejos cúmulo-corona-ovocito. Dos horas posteriores a la denudación de los ovocitos maduros en metafase II se realizaba fertilización mediante inyección intracitoplasmática con el semen preparado previamente en laboratorio.
- Los embriones inyectados se colocaron en medio de cultivo para valorar su crecimiento. Se realizó valoración de desarrollo embrionario a las 17-10 horas post inyección, en el día 3 y en el día 5 y 6. Los embriones que llegaron a etapa de blastocisto se les realizó biopsia de trofoectodermo en

día 5 ó día 6. Una vez realizada la biopsia, los embriones procedían a vitrificarse.

- Las biopsias fueron enviadas en tubos pequeños a dos laboratorios aleatoriamente (Igenomix y VIDA león), una vez que los laboratorios recibieron las muestras, la información genética de las células se amplifico para incrementar la cantidad de material presente a evaluar. Esta muestra luego se prepara y se analiza mediante arrays de hibridación genómica comparada (CGH) o mediante secuenciación masiva (NGS). Si la muestra tiene material genético en exceso o le falta, el embrión es clasificado como anormal ó aneuploide. Dos semanas posteriores se recibe el resultado del estudio genético en nuestro instituto.
- La selección de embriones por criterios morfológicos es realizada por los biólogos del instituto, basandose en los criterios de clasificación de Gardner y Schoolcraft, donde se categorizan a los blastocistos en 4 grupos: 1) Excelente= >3AA, 2) Adecuados= 3, 4, 5, 6 AB y BA, 3) Promedio= 3, 4, 5, 6 BB, AC y CA, 4) Pobres= <3BB. De esta forma seleccionar los embriones con mejor clasificación para transferencia embrionaria.

III.1.8 Operacionalización de las variables.

Variable	Tipo	Definición	Unidad	Relación
Edad	Cuantitativa	Años cumplidos al momento del estudio.	Años	Independiente
Embrión euploide	Cualitativa	Embrión que contiene 46 cromosomas	Si/no	Independiente

Embrión aneuploide	Cualitativa	Embrión que presenta una cantidad anómala de cromosomas (más ó menos)	Si/no	Independiente
Tasa de implantación	Cuantitativa	Proceso mediante el cual el embrión se adhiere al endometrio y penetra para continuar su desarrollo.	Beta-hCG cuantitativa	Dependiente
Morfología embrionaria	Cualitativa	Características de la expansión del Blastocelo, foema de la Masa Celular Interna y la Cohesión del Trofoectodermo.	Bueno Mala Promedio	Independiente

III.1.9 Tabulación y análisis.

Los resultados se tabularon en el programa Microsoft Excel y se sometieron a revisiones por dicho programa y los resultados se presentaron con gráficos, histogramas y tabulaciones bajo la técnica de frecuencia simple y asociación de frecuencias. Finalmente se procedió a presentar conclusiones y recomendaciones.

III.1.10 Aspectos Éticos

Los aspectos éticos de la presente investigación se han establecido en los lineamientos y principios generales del *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud* publicado en el Diario Oficial de la

Federación el 6 de febrero de 1987, *Titulo segundo “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”.*

Corresponde a una investigación tipo II con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, entre otros.

Este estudio se sometió al comité de ética y de investigación del instituto sede para su aprobación.

III.1.11 Cronograma del Proyecto

<u>ACTIVIDAD</u>	<u>MAYO</u> <u>2019</u>	<u>JUNIO</u> <u>2019</u>	<u>JULIO</u> <u>2019</u>	<u>AGOSTO,</u> <u>SEPTIEMBRE,</u> <u>OCTUBRE,</u> <u>NOVIEMBRE,</u> <u>DICIEMBRE</u> <u>2019</u>	<u>ENERO,</u> <u>FEBRERO,</u> <u>MARZO,</u> <u>ABRIL</u> <u>2020</u>	<u>MAYO</u> <u>JUNIO</u> <u>JULIO</u> <u>AGOSTO</u> <u>2020</u>	<u>SEPTIEMBRE</u> <u>Octubre</u> <u>2020</u>
PRESENTACIÓN DE PROTOCOLO DE TESIS A ENSEÑANZA							
INVESTIGACIÓN Y ELABORACIÓN DE PROTOCOLO							
CAPTURA DE PACIENTES							
RECOLECCIÓN DE DATOS							
ANÁLISIS DE RESULTADOS							

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS								
----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

III.1.12 Difusión de resultados

Los resultados se difundirán en forma de tesis publicada para obtener el diploma en Biología de la Reproducción Humana, según la normatividad de la Universidad Autónoma de México.

CAPÍTULO IV.

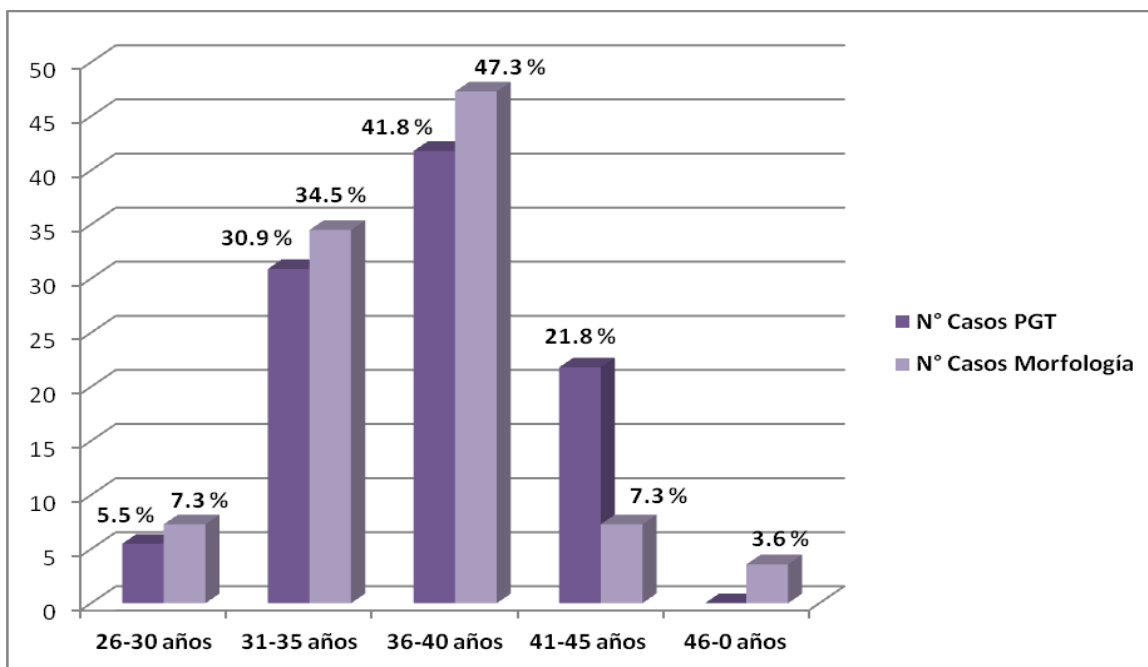
IV.1 RESULTADOS.

Tabla 1. Edad en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.

Rango de edad	N° Casos PGT	%	N° Casos Morfología	%
26-30 años	3	5.5	4	7.3
31-35 años	17	30.9	19	34.5
36-40 años	23	41.8	26	47.3
41-45 años	12	21.8	4	7.3
46-0 años	0	0	2	3.6
Total	55	100	55	100

Fuente: Formulario aplicado a la población objeto de estudio.

Gráfico 1. Edad en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.



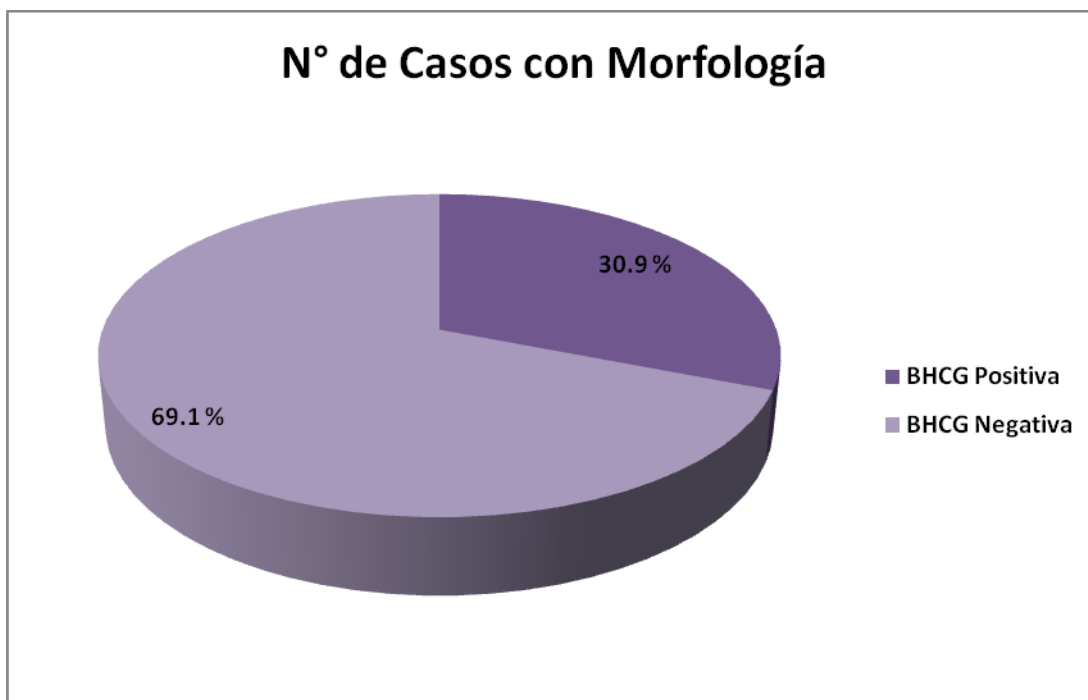
Fuente: Tabla 1.

Tabla 2. Tasa de implantación con características morfológicas en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.

Indicador de Implantación	N° de Casos con Morfología	%
BHCG Positiva	17	30.9
BHCG Negativa	38	69.1
Total	55	100

Fuente: Formulario aplicado a la población objeto de estudio.

Gráfico 2. Tasa de implantación con características morfológicas en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.



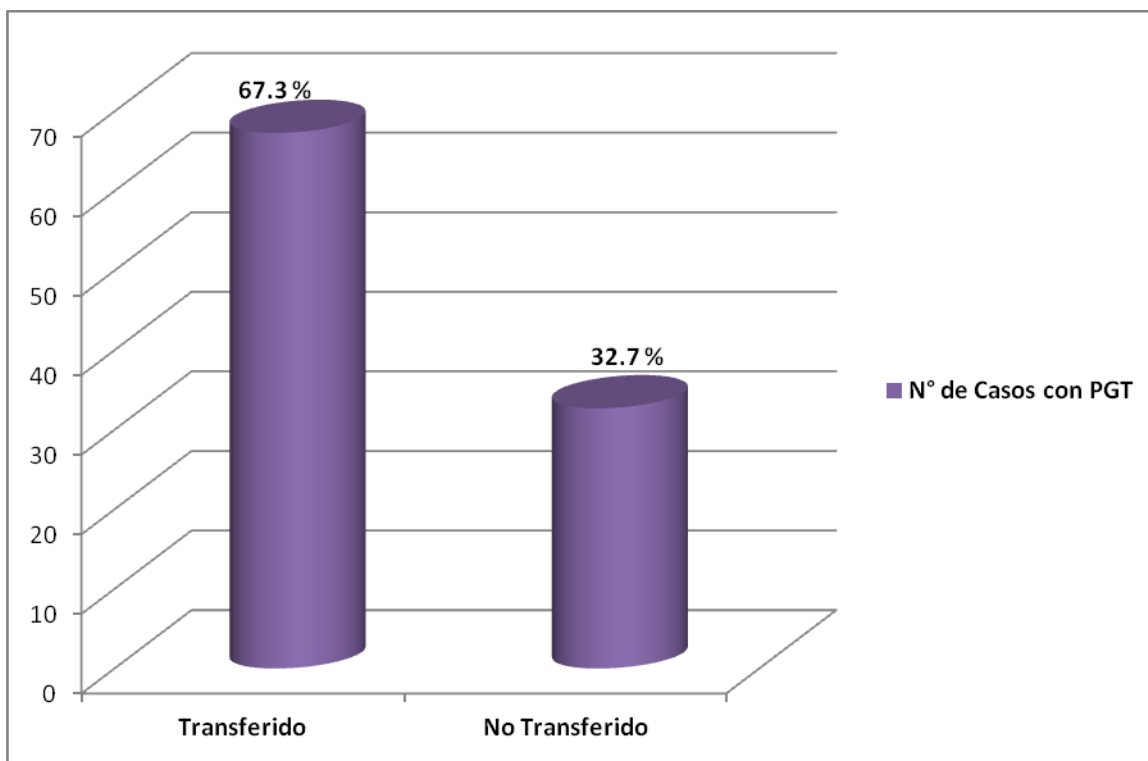
Fuente: Tabla 2.

Tabla 3. Tasa de transferencia de embriones con estudio PGT en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.

Transferencia de Embriones	N° de Casos con PGT	%
Transferido	37	67.3
No Transferido	18	32.7
Total	55	100

Fuente: Formulario aplicado a la población objeto de estudio.

Gráfico 3. Tasa de transferencia de embriones con estudio PGT en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.



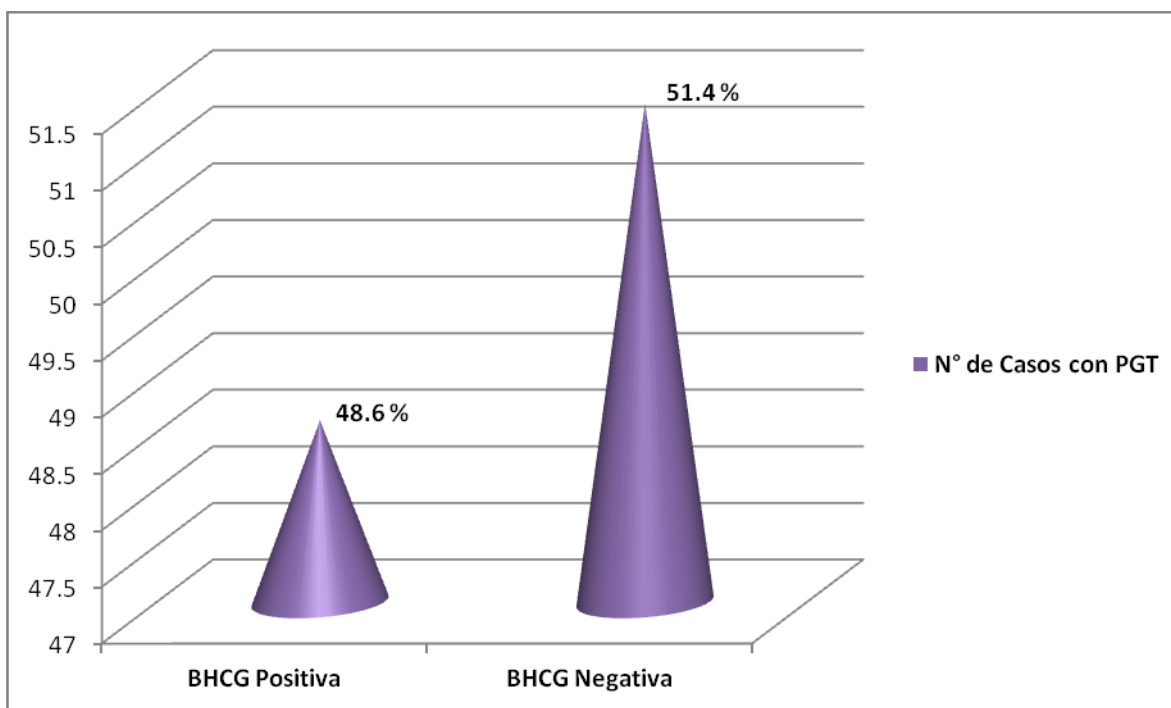
Fuente: Tabla 3.

Tabla 4. Tasa de implantación con PGT en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.

Indicador de Implantación	N° de Casos con PGT	%
BHCG Positiva	18	48.6
BHCG Negativa	19	51.4
Total	37	100

Fuente: Formulario aplicado a la población objeto de estudio.

Gráfico 4. Tasa de implantación con PGT en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.



Fuente: Tabla 4.

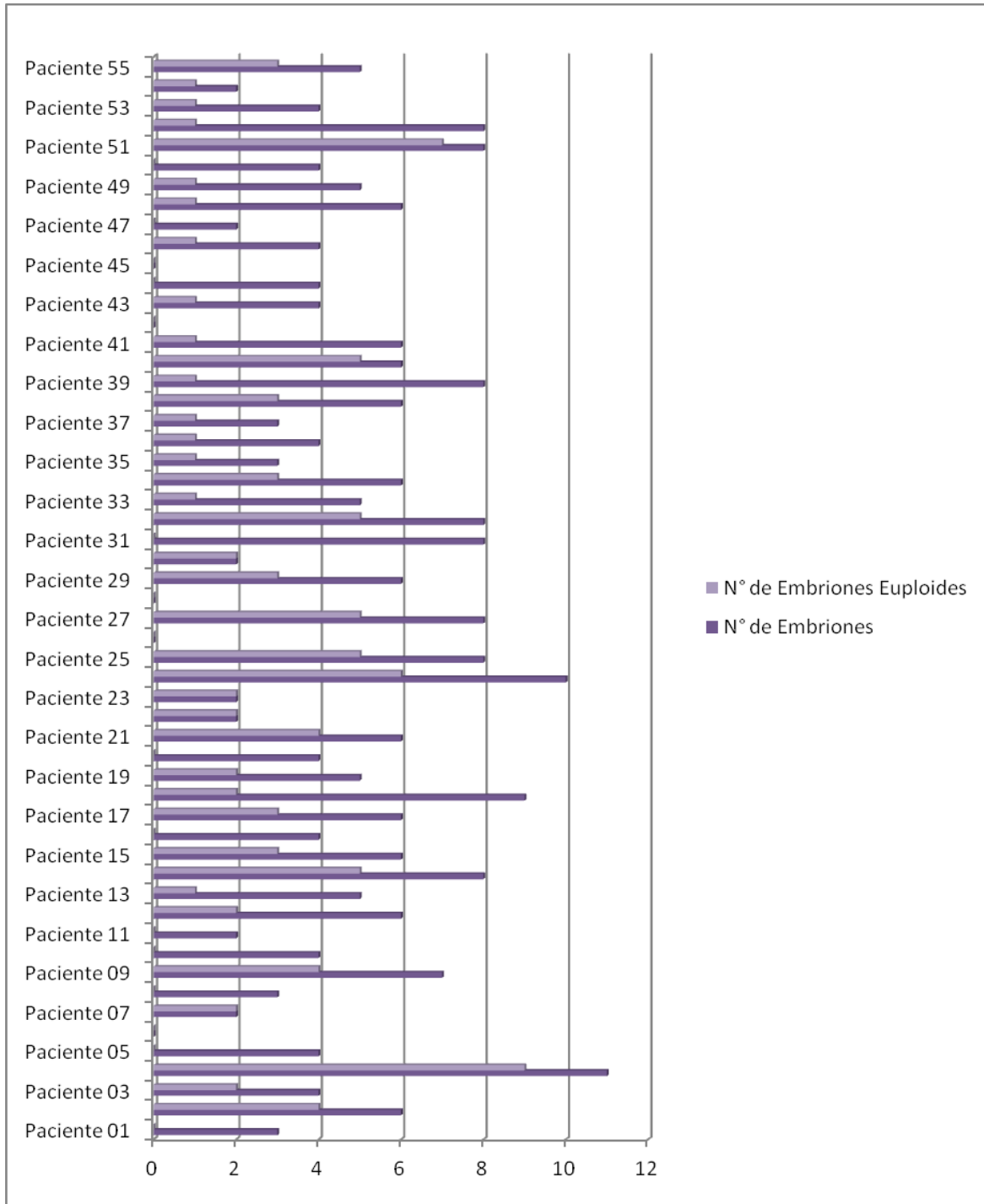
Tabla 5. Tasa de euploidía con PGT en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.

ID Paciente	N° de Embriones	N° de Embriones Euploides	Porcentaje de Embriones Euploides
Paciente 01	3	0	0.0
Paciente 02	6	4	66.7
Paciente 03	4	2	50.0
Paciente 04	11	9	81.8
Paciente 05	4	0	0.0
Paciente 06	0	0	NA
Paciente 07	2	2	100.0
Paciente 08	3	0	0.0
Paciente 09	7	4	57.1
Paciente 10	4	0	0.0
Paciente 11	2	0	0.0
Paciente 12	6	2	33.3
Paciente 13	5	1	20.0
Paciente 14	8	5	62.5
Paciente 15	6	3	50.0
Paciente 16	4	0	0.0
Paciente 17	6	3	50.0
Paciente 18	9	2	22.2
Paciente 19	5	2	40.0
Paciente 20	4	0	0.0
Paciente 21	6	4	66.7
Paciente 22	2	2	100.0
Paciente 23	2	2	100.0
Paciente 24	10	6	60.0
Paciente 25	8	5	62.5
Paciente 26	0	0	NA
Paciente 27	8	5	62.5
Paciente 28	0	0	NA
Paciente 29	6	3	50.0
Paciente 30	2	2	100.0
Paciente 31	8	0	0.0
Paciente 32	8	5	62.5
Paciente 33	5	1	20.0
Paciente 34	6	3	50.0
Paciente 35	3	1	33.3
Paciente 36	4	1	25.0

Paciente 37	3	1	33.3
Paciente 38	6	3	50.0
Paciente 39	8	1	12.5
Paciente 40	6	5	83.3
Paciente 41	6	1	16.7
Paciente 42	0	0	NA
Paciente 43	4	1	25.0
Paciente 44	4	0	0.0
Paciente 45	0	0	NA
Paciente 46	4	1	25.0
Paciente 47	2	0	0.0
Paciente 48	6	1	16.7
Paciente 49	5	1	20.0
Paciente 50	4	0	0.0
Paciente 51	8	7	87.5
Paciente 52	8	1	12.5
Paciente 53	4	1	25.0
Paciente 54	2	1	50.0
Paciente 55	5	3	60.0
Promedio	5	2	38.9

Fuente: Formulario aplicado a la población objeto de estudio.

Gráfico 5. Tasa de euploidía con PGT en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.



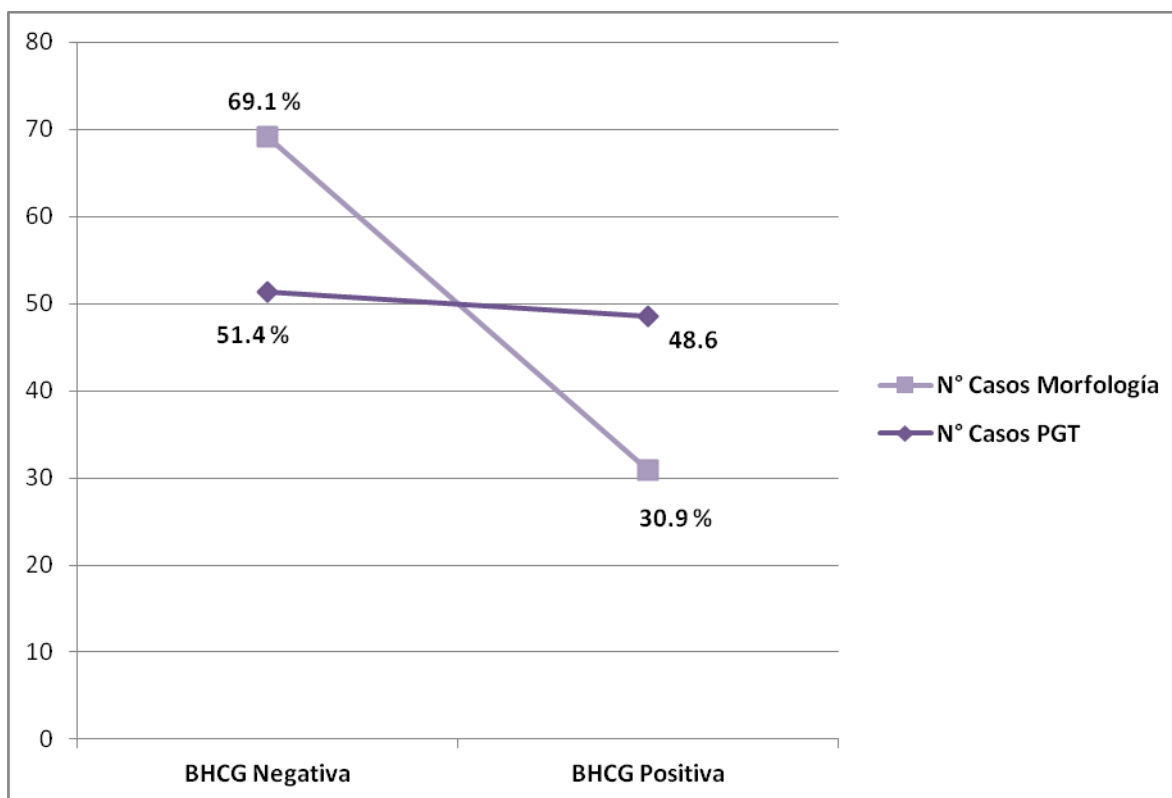
Fuente: Tabla 5.

Tabla 6. Comparación de la tasa de implantación con características morfológicas y con PGT en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.

Indicador de Implantación	N° Casos PGT	%	N° Casos Morfología	%
BHCG Positiva	18	48.6	17	30.9
BHCG Negativa	19	51.4	38	69.1
TOTAL	37	100.0	55	100

Fuente: Formulario aplicado a la población objeto de estudio.

Gráfico 6. Comparación de la tasa de implantación con características morfológicas y con PGT en la población de estudio sobre comparación de tasas de implantación posterior a transferencias embrionarias de embriones euploides evaluados con PGT-A versus embriones normales evaluados morfológicamente en pacientes en tratamiento de reproducción asistida. Junio 2019- Junio 2020.



Fuente: Tabla 6.

IV.2 DISCUSIÓN

El rango de edad más frecuente de las pacientes fue de 36-40 años en ambos grupos, con PGT (41.8%) y con características morfológicas (47.3%), coincidiendo con el estudio de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología donde sus pacientes en su mayoría tenían ese rango de edad, al igual que con el estudio de Scott y el de Sánchez donde el rango eran similares; sin embargo no coincide con es estudio de Yang donde sus pacientes eran menores de 35 años.

La tasa de implantación utilizando características morfológicas fue de (30.9%), siendo un porcentaje bajo para lo esperado ya que representa solo $\frac{1}{4}$ de efectividad frente los casos transferidos, siendo menor que en el estudio de Yang donde su tasa de implantación asociada a la morfología fue de (41.7%).

La tasa de transferencia de embriones utilizando PGT-A fue de (67%), lo que nos dice que es una técnica de buen pronostico para seleccionar embriones euploides y así aumentar las posibilidades de implantación luego de la transferencia.

La tasa de implantación utilizando PGT-A fue de (48.6%), muy por debajo del estudio de Forman (60.7%), del de Sanchez donde la tasa de embarazo fue de (71%), de Scott (79.8%) y del estudio de Anderson que fue de (80%).

El promedio de los porcentajes de embriones euploides identificados con PGT-A fue de (38.9%), pudiendo identificar de manera previa aneuploidias que determinarían una tasa más baja de implantación, convirtiendo la PGT-A en un método de cribado apropiado.

Comparando las tasas de implantación, la implantación con PGT-A es más efectiva (48.6%) que utilizando las características morfológicas (30.9%), lo que nos indica que un estudio genético previo aumenta las probabilidades de

implantación; sin embargo en el estudio de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología deducen que a pesar de esto, no aumenta la tasa de nacidos vivos; en cambio el estudio de Anderson si asocia la PGT-A a mayor número de nacidos vivos.

IV.3 CONCLUSIONES.

- El rango de edad más frecuente de las pacientes fue de 36-40 años en ambos grupos, con PGT (41.8%) y con características morfológicas (47.3%).
- La tasa de implantación utilizando características morfológicas fue de (30.9%).
- La tasa de transferencia de embriones utilizando PGT fue de (67%).
- La tasa de implantación utilizando características morfológicas es de (48.6%).
- El promedio de los porcentajes de embriones euploides identificados con PGT fue de (38.9%).
- Comparando las tasas de implantación, la implantación con PGT es más efectiva (48.6%) que utilizando las características morfológicas (30.9%).

IV.4 RECOMENDACIONES

A las Autoridades Sanitarias:

- Fomentar las investigaciones en el área de biología de la reproducción humana para poseer registros estadísticos accesibles a la comunidad médica.
- Instar a la capacitación continua de los especialistas para ampliar el acervo de manejo de caracterización morfológicas y estudios de PGT-A.

Al Instituto Vida:

- Dinamizar la captación de parejas con infertilidad y así contribuir a la labor social reproducción asistida.
- Continuar con la calidad en la prestación de servicios de salud al paciente asistido en el servicio de ginecología e infertilidad.
- Promover el uso de PGT-A en el tratamiento de la pareja infértil.

A las pacientes:

- Cumplir a cabalidad las indicaciones proporcionadas por el personal de salud, para disminuir y/o evitar la presencia de complicaciones y poseer tratamiento eficaz.
- Importantizar el estudio de PGT-A para un mejor resultado en su proceso de fertilización.

BIBLIOGRAFÍA

Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (4): CD001750.

Álvarez-Plaza C, Selmouni F. Reproducción humana asistida. *Enfermería de la mujer.* España : Editorial Universitaria Ramón Areces, 2011, págs. 47-60.

Antonio La Marca M.D., Ph.D. , Martina Capuzzo M.D. , The Progestin- Primed Ovarian Stimulation (PPOS). Progestins instead of GnRH analogues to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: is the beginning of a new era? *Reproductive BioMedicine Online* (2019)

Benítez CKL, Kably AA. Individualización de estimulación ovárica controlada en fertilización in vitro. *Acta Med.* 2019;17(Suppl: 1):16-21

Bergh C., Lindenberg S. Un estudio prospectivo aleatorio multicéntrico que compara el gel de progesterona vaginal y las tabletas de progesterona micronizada vaginal para el soporte lúteo después de la fertilización in vitro / inyección de esperma intracitoplasmático. *Human Reproduction* . 2012; 27 (12): 3467–3473

Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* 2009; 91 (3): 705-714.

Bruna-Catalan I, Mojarra-Nadal J, Collado-Ramos O. Guía 19. Estudio del fallo de implantación y sus posibles alternativas terapéuticas. España : Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Sociedad Española de Fertilidad.

Carmona Ruiz I, Saucedo de la Llata E, Moraga-Sánchez M. Estimulación Ovárica Controlada para Inseminación Intrauterina, una revisión *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción humana* 2020;37 (1): 3-8.

Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst: a retrospective cohort study. Yang W, Zhang T, Li Z, Ren X, Huang B, Zhu G, Jin L. 2018, *Medicine*, Vol. 97, pág. e9577.

Coomarsamy A, Afnan M, Cheema D, van der veen F, et al. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta analysis. *Hum Reprod* 2008; 23:310-315.

Cristian Álvarez Sedó. Estudio Genético Pre-implantatorio para aneuploidías (PGT-A): una revisión crítica actualizada. *Reproducción* 2018;33:21-43 Yerba Buena, Tucumán, Argentina.

Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R et al. The physiology and clinical utility of anti Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014; 20 (3): 370-385.

Douchi T, Kuwahata R, Yamamoto S, Oki T, Yamasaki H, Nagata Y. Relationship of upper body obesity to menstrual disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002; 81 8 (2): 147-150.

Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod*. 2016; 31 (2): 370-376.

Endometrial preparation: lessons from oocyte donation. Younis JS, Simon A, Laufer N. 1996, *Fertil Steril*, Vol. 66, págs. 873–884.

Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs. Chen M-J, Yang J-H, Peng F-H, Chen S-U, Ho H-N, Yang Y-S. 2006, *Journal of Assistance Reproduction and Genetic*, Vol. 23, págs. 337-42.

F. Zegers Hochschild, G. D. Adamson, J. De Mouzon. *Glosario de Terminología en Técnicas de Reproducción Asistida*. Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la salud (OMS). 2010.

Factors influencing adverse perinatal outcomes in pregnancies achieved through use of in vitro fertilization. Chung K, Coutifaris C, Chalian R, Lin K, Ratcliffe SJ, Castelbaum AJ. 2006, *Fertil Steril*, Vol. 86, págs. 1634-41.

Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L et al. ESHRE Consensus of the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011; 26 (7): 1616-1624.

Fertilidad, Sociedad Española de. Fertilidad y reproducción asistida. [En línea] [Citado el: 19 de Abril de 2020.]
https://www.sefertilidad.net/docs/pacientes/spr_sef_fertilidad.pdf

Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles. Barker MA, Boehnlein LM, Kovacs P, Lindheim SR. 2009, *Journal of Assistance Reproduction Genetic*, Vol. 26, págs. 243-9.

Francisca Martínez, Jorge Rodríguez-Purata, Elisabet Clua, Sandra Garcia, Buenaventura Coroleu & Nikolaos Polyzos (2019): Ovarian response in oocyte donation cycles under LH suppression with GnRH antagonist or desogestrel progestin: retrospective and comparative study , *Gynecological Endocrinology*

Hutchens EG, Ramsey KA, Howard LC, Abshire MY, Patrie JT, McCartney CR La progesterona tiene acciones rápidas de retroalimentación positiva sobre la liberación de LH, pero no logra reducir la frecuencia del pulso de LH en 12 h en mujeres tratadas con estradiol. *Informes fisiológicos* . 2016; 4 (16): e12891. doi: 10.14814 / phy2.12891

Impact of serum estradiol levels on the implantation rate of cleavage stage cryopreserved-thawed embryos transferred in programmed cycles with exogenous hormonal replacement. Bocca S, Bondia Real E, Lynch S, Stadtmauer L, Beydoun H, Mayer J, Oehninger S. 2015, *J Assist Reprod Genet*, Vol. 32, págs. 395–400.

Int J Reprod Biomed (Yazd) . 2020 ene; 18 (1): 41–46 efecto de utrogestan oral en comparación con cetrotide en la prevención del aumento de la hormona luteinizante en los ciclos de FIV: un ensayo controlado aleatorio.

Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis B, Criesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by in-vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009; 15 (6): 613-622.

Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial

endometrial preparation: a prospective study. Labarta E, Mariani G, Holtmann N, Celada P, Remohi J, Bosch E. 2017, Human Reproduction, Vol. 32, págs. 2437

Martínez-Robles I, González-Ortega C, Saavedra-Campos P, et al. Administración de hormona luteinizante recombinante (LHr) como protocolo de estimulación ovárica controlada en FIV-ICSI. Ginecol Obstet Mex. 2016;84(10):630-638

Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, Gardner DK, Palermo GD, O'Neill CL et al. Forty years of IVF. Fertil Steril. 2018; 110 (2): 185-324.

Oberyé J, Passier D, Mahony M, Mannaerts B, Bonduelle M. Successful corifollitropin alfa treatment resulting in 500 hundred live-born infants to date. Fertil Steril 2010;93:S18

Opmeer BC, Broekmans FJM. 2014, Human Reproduction, Vol. 20, págs. 530–541.

Perelson del Pozo I, Ruesta-Terán C, Sánchez-Fernández MP, Cristóbal-García I, Neyro JL. Protocolos de estimulación ovárica en inseminación artificial según el patrón utilizado de glicosilación de la hormona folículo estimulante. Ginecol. obstet. Méx. [revista en la Internet]. 2017 [citado 2020 Sep 20]; 85(9): 578-588. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000900578&lng=es

Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. Scott RT, Ross B, Anderson C, Archer DF. 1991, Obstet Gynecol, Vol. 77, págs. 758–764.

Porter RN, Smith W., Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS Inducción de la ovulación para la fertilización in vitro utilizando buserelina y gonadotropinas. The Lancet . 1984; 2 (8414): 1284-1285. doi: 10.1016 / s0140-6736 (84) 92840-x.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2015; 103 (6): e44-50.

Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida. Fertilidad, Sociedad Española de. Salud, Organización Mundial de la. Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida. [En línea] Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, 2010. [Citado el: 19 de Abril de 2020.] https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology_es.pdf?ua=1.

Sampo AV, Palena C, Ganzer L, Maccari V, Estofán G, Hernández M. The adverse effect of overweight in assisted reproduction treatment outcomes. *JBRA Assist Reprod.* 2017; 21 (3): 212-216.

Sessarego Tabja Silvana. La importancia del asesoramiento genético para el diagnóstico genético preimplantacional de aneuploidías (PGT-A). *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2019 Abr [citado 2020 Oct 11]; 65(2): 183-188. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322019000200009&lng=es. <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v65i2172>.

Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM et al. Oocyte number as predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth. *Fertil Steril.* 2014; 101 (4): 967-973.

Thakre N, Homburg R. A review of IVF in PCOS patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019; 1-5. <https://www.tandfonline.com/loi/iere20>

Transferencia embrionaria: simplificando la complejidad. López-Villaverde VC, Montero-Venegas L. 2013, *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, Vol. 30, págs. 3-22.

What is the optimal duration of progesterone administration before transferring a vitrified-warmed cleavage stage embryo? A randomized controlled trial. van de Vijver A, Polyzos NP, Van Landuyt L, Mackens S, Stoop D, Camus M, De Vos M, Tournaye H, Blockeel. 2016, *Human Reproduction*, Vol. 31, págs. 1097–1104.

Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e106854.

Zhu X.X., Ye H.J., and Fu Y.L.: The Utrogestan and hMG protocol in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing controlled ovarian hyperstimulation during IVF/ICSI treatments. *Medicine* 2016; 95: pp. 28 (revisar)

Zhu X.X., Zhang X.L., and Fu Y.L.: Effect of progesterone used to prevent LH surges in controlled ovarian stimulation. *Reprod Contracept* 2015; 35: pp. 384-388