



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“Efecto de disparo con hCG versus *Dual trigger*  
(agonista GnRH y hCG) sobre la maduración folicular  
final en ciclos de fertilización *in vitro*”**

**T E S I S**

para obtener el Título de Especialista en  
**Biología de la Reproducción Humana**

**Presenta:**

Dr. Vicmar Gentyllé Espinoza Vega

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

Dra. Patricia Aguayo González

**Asesora de Tesis:**

Dra. Fela Vanesa Morales Hernández

**Asesor Metodológico:**

Dr. Enrique Reyes Muñoz



Ciudad de México

2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

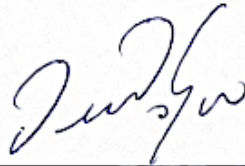
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**AUTORIZACIÓN DE TESIS:**

**“Efecto de disparo con hCG versus Dual trigger (agonista GnRH y hCG) sobre la maduración folicular final en ciclos de fertilización in vitro”**



---

**DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ**  
Directora de Educación en Ciencias de la Salud  
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



---

**DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ**  
Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción Humana  
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



---

**DRA. FELA VANESA MORALES HERNÁNDEZ**  
Asesora de Tesis  
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>7</b>
<b>Material y métodos</b>	<b>9</b>
<b>Resultados</b>	<b>10</b>
<b>Discusión</b>	<b>11</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>12</b>
<b>Referencias</b>	<b>13</b>

## RESUMEN

### “Efecto de disparo con hCG versus *Dual trigger* (agonista GnRH y hCG) sobre la maduración folicular final en ciclos de fertilización *in vitro*”

**Introducción:** La ovulación espontánea es precedida por un pico de LH como de FSH, los cuales inducen la maduración folicular final. En ciclos de estimulación ovárica convencional, tradicionalmente se ha utilizado un bolo de hCG como disparo de la ovulación folicular, y más recientemente un bolo de agonista de GnRH, el cual imita el pico de gonadotropinas a mitad del ciclo, exponiendo el folículo a LH y FSH. Actualmente se han implementado varias modificaciones en el disparo de la ovulación usando ambas opciones en conjunto (agonista de GnRH + dosis reducida o estándar de hCG) 34-36 horas antes de la captura de manera simultánea (*Dual trigger*), induciendo un pico de LH y FSH que funciona como “doble activador” en las células de la granulosa y, posteriormente, el efecto de hCG completa el potencial de activación, lo cual puede aumentar el porcentaje de ovocitos maduros (MII) capturados, mejorando los resultados en los ciclos de FIV.

**Objetivo:** Comparar el porcentaje de ovocitos maduros (MII) obtenidos en ciclos de FIV disparados con hCG versus *Dual trigger* (agonista de GnRH y hCG).

**Material y métodos:** Estudio de cohorte, retrospectivo, en el que se incluyeron mujeres atendidas en la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, programadas para técnica de reproducción asistida (TRA) entre Octubre del 2019 y Abril del 2023. Los criterios de inclusión fueron mujeres de 23 a 43 años de edad, con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria, sometidas a técnica de fertilización *in vitro* convencional por cualquier factor alterado, se excluyeron mujeres con conteo de folículos antrales  $\leq 5$ , con protocolo de FIV incompleto y ciclos cancelados por cualquier motivo. Se realizó estimulación ovárica controlada bajo protocolo antagonista en todas las pacientes y la cohorte se dividió en 2 grupos según el tipo de disparo de ovulación que recibieron, grupo A: hCG-r (Ovidrel® 250 mcg=6500 UI; Merck) 36 horas previas a la captura ovocitaria, grupo B: *Dual trigger* (acetato de triptorelina 0.2 mg [Gonapeptyl daily®; Ferring] + hCG-r (Ovidrel® 250 mcg=6500 UI; Merck) 36 horas previas a la captura ovocitaria, simultáneamente. Se evaluó y comparó el porcentaje de ovocitos maduros (MII) capturados entre ambos grupos.

**Resultados:** Se incluyeron 180 mujeres en el estudio, 104 en el grupo A, y 76 en el grupo B, no se encontraron diferencias en las características entre ambos grupos. En relación a las características del ciclo de estimulación, se encontró un mayor número de folículos  $\geq 18$  mm de diámetro el día del disparo en el grupo de hCG (4.1 vs 2.9,  $p=0.000$ ) con diferencia estadísticamente significativa, el resto de las variables no presentaron diferencia. Respecto a los resultados embriológicos, a pesar de que el porcentaje de ovocitos maduros (MII) capturados fue mayor en el grupo de *Dual trigger* (80.6% vs 75.3%,  $p=0.068$ ), no se encontró significancia estadística en el resultado, así como en la comparación del resto de variables.

**Conclusiones:** No hubo diferencia significativa en el porcentaje de ovocitos maduros (MII) entre el tipo de disparo con *Dual trigger* versus hCG. Se requieren estudios con mayor tamaño de muestra para confirmar nuestros resultados.

## ABSTRACT

### “Effect of triggering with hCG versus Dual trigger (GnRH agonist and hCG) on final follicular maturation in in vitro fertilization cycles”

**Introduction:** Spontaneous ovulation is preceded by an LH as well as FSH surge, which induce the final follicular maturation. In conventional ovarian stimulation cycles, an hCG bolus has traditionally been used to trigger follicular ovulation, and more recently a GnRH agonist bolus, which mimics the mid-cycle gonadotropin surge, exposing the follicle to LH and FSH. Nowadays, several modifications have been implemented in the ovulation trigger using both options together (GnRH agonist + reduced or standard dose of hCG) 34-36 hours before oocyte retrieved, simultaneously (Dual trigger), inducing an LH and FSH surge that functions as a “double activator” in the granulosa cells, and subsequently, the effect of hCG completes the activation potential, which can increase the percentage of mature (MII) oocytes retrieved, improving the IVF outcome.

**Objective:** To compare the percentage of mature (MII) oocytes retrieved in IVF cycles between hCG trigger versus *Dual trigger* (GnRH agonist and hCG).

**Material and methods:** Retrospective cohort study, which included women attended at the Assisted Reproduction Unit of the National Institute of Perinatology "Isidro Espinosa de los Reyes", scheduled for assisted reproduction technique between October 2019 and April 2023.

The inclusion criteria were women from 23 to 43 years old, with a diagnosis of primary or secondary infertility, undergoing conventional in vitro fertilization technique due to any altered factor. Women with an antral follicle count  $\leq 5$ , with IVF protocol incomplete and cycles canceled for any reason were excluded. Controlled ovarian stimulation was performed under an antagonist protocol in all patients and the cohort was divided into 2 groups according to the type of ovulation trigger they received, group A: r-hCG (Ovidrel® 250 mcg=6500 IU; Merck) 36 hours prior to oocyte retrieve, group B: *Dual trigger* (triptorelin acetate 0.2 mg [Gonapeptyl daily®; Ferring] + r-hCG (Ovidrel® 250 mcg=6500 IU; Merck) 36 hours prior to oocyte retrieve, simultaneously. The percentage of mature (MII) oocytes retrieved between both groups was evaluated and compared.

**Results:** 180 women were included in the study, 104 in group A, and 76 in group B, no differences were found in the characteristics between the two groups. In relation to the characteristics of the stimulation cycle, a greater number of follicles  $\geq 18$  mm in diameter was found on the trigger day in the hCG group (4.1 vs 2.9,  $p=0.000$ ) with a statistical significant difference, the rest of the variables showed no difference. Regarding to the embryology outcomes, despite the fact that the percentage of mature (MII) oocytes retrieved was higher in the *Dual trigger* group (80.6% vs 75.3%,  $p=0.068$ ), no statistical significance was found, as well as in the comparison of the rest of the variables.

**Conclusions:** There was no significant difference in the percentage of mature (MII) oocytes between Dual trigger versus hCG trigger. Studies with a larger sample size are required to confirm our results.

## ANTECEDENTES

La estimulación ovárica (EO) es una técnica utilizada en terapias de reproducción asistida (TRA) para conseguir el mayor número de ovocitos maduros posibles, con la subsecuente obtención de embriones aptos para transferencia.

Durante las TRA, la gonadotropina coriónica humana (hCG) generalmente se usa como sustituto del pico de LH para inducir la luteinización de las células de la granulosa, la maduración final del ovocito y la reanudación de la meiosis<sup>1,2</sup>, debido al hecho de que LH y hCG se unen y activan el receptor LH/hCG<sup>3</sup>. La falta de inducción de la maduración folicular final puede resultar en una falta parcial o total de producción de ovocitos durante la captura ovocitaria, el síndrome del folículo vacío o la recuperación de ovocitos inmaduros, es decir, vesículas germinales u ovocitos en etapa de metafase I (MI), todas estas asociadas con un resultado deficiente en el tratamiento de fertilización *in vitro* (FIV)<sup>2</sup>.

Así mismo, el disparo con hCG se asocia con aumento de los casos de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)<sup>4, 5</sup>, debido a la liberación de sustancias vasoactivas (factor de crecimiento endotelial vascular [VEFG]) y a su prolongado tiempo de acción, superior a los 6 días.

Aunque un solo bolo de hCG ha sido durante mucho tiempo el estándar de oro para desencadenar la maduración final de los ovocitos y la ovulación, en 1990, Gonen et al. demostraron mediante la introducción de los protocolos con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que la ovulación también podía ser desencadenada por agonistas de GnRH<sup>3</sup>, provocando un aumento más fisiológico de hormona luteinizante (LH) y hormona folículo estimulante (FSH)<sup>1</sup>, con un tiempo de acción más corto (34 horas), y previniendo el SHO en pacientes de alto riesgo, en comparación con el disparo de hCG<sup>3,4</sup>.

Este pico de FSH tiene varias funciones, incluyendo la aparición de un adecuado número de receptores de LH en la capa de células de la granulosa y la síntesis de la matriz de ácido hialurónico que facilita la expansión y dispersión de las células del cúmulo, lo que permite que la masa de células del cúmulo del ovocito se libere y flote en el líquido antral<sup>1</sup>.

La EO, que combina el co-tratamiento con antagonista de GnRH y el disparo con agonista de GnRH, se ha convertido desde entonces en una herramienta común que tiene como objetivo eliminar el SHO<sup>6</sup>. Sin embargo, la corta duración del pico de LH inducido por la administración de agonista de GnRH, da como resultado una formación defectuosa del cuerpo lúteo<sup>4</sup>, reportándose tasas de embarazo clínico significativamente reducidas y aumento de las pérdidas de embarazo en el primer trimestre, comparado con la administración de hCG. Por lo que se han realizado esfuerzos para mejorar el resultado reproductivo mediante la suplementación de la fase lútea<sup>1,5,7</sup>.

Recientemente, se han aceptado varios métodos para mejorar la fase lútea en ciclos de FIV disparados con agonista de GnRH, incluyendo el soporte lúteo esteroideo agresivo (método

estadounidense) o hCG en dosis bajas (1,500 UI) el día de la extracción de ovocitos (método europeo), para permitir la transferencia exitosa de embriones en fresco. Además, con la disponibilidad de la vitrificación, la segmentación en ciclos disparados con agonista de GnRH y la congelación de todos los ovocitos/embriones seguida de una transferencia de embriones congelados en un ciclo diferido puede ser la estrategia óptima para eliminar el SHO.

### **Dual trigger**

Actualmente, se han investigado varias modificaciones prometedoras en el disparo de la ovulación usando un solo bolo de agonista de GnRH en conjunto con una dosis reducida o estándar de hCG, intentando rescatar la fase lútea y optimizar aún más los resultados del embarazo en ciclos con protocolos de antagonista de GnRH (*Dual trigger*)<sup>8</sup>.

Uno de los métodos opcionales sugeridos es la adición de dosis bajas de rescate de hCG (1,000–2,500 UI) el día del disparo con agonista de GnRH en pacientes con alta respuesta y riesgo de SHO, que ha demostrado ser eficaz para lograr tasas de embarazo aceptables similares a las obtenidas después del disparo con hCG convencional con un riesgo muy bajo del síndrome. Otra estrategia para la maduración folicular final es la administración concomitante de un agonista de GnRH y un bolo estándar de hCG (5,000–10,000 UI) en pacientes con respuesta normal, que demostró una mejoría significativa en las tasas de implantación, embarazo clínico y nacidos vivos en pacientes con ciclos de FIV con antagonistas de GnRH, o mayor número de embriones de excelente calidad y embriones criopreservados. Además, al usar una combinación de un agonista de GnRH y una dosis estándar de hCG en pacientes con un historial previo de >25% de ovocitos inmaduros capturados, se ha recuperado una proporción significativamente mayor de ovocitos maduros<sup>3</sup>.

Se ha investigado el modelo de *Dual trigger* para pacientes de FIV altas respondedoras que tenían factores de riesgo significativos para SHO, con el fin de ayudar en la maduración ovocitaria y dar un soporte más sostenido para el cuerpo lúteo. Después de que al menos tres folículos superaran los 18 mm en ciclos de FIV autólogos en fresco regulados por antagonistas de GnRH con gonadotropinas, los pacientes con riesgo de desarrollar SHO grave fueron tratadas con una combinación de Acetato de Leuprolide (4 mg) y hCG (1,000–2,500 UI) a dosis basada según el peso de la paciente ( $\leq 33$  UI/kg). Se reportaron tasas aceptables de fertilización (62,8%), implantación (47,5%), embarazo clínico (53,3%), embarazo en curso (53,3%) y pérdida temprana del embarazo (17,2%), junto con la ausencia de SHO, en altas respondedoras después de desencadenar la maduración final de los ovocitos con una combinación de Acetato de Leuprolide y dosis bajas de hCG (*Dual trigger*)<sup>9</sup>.

Un estudio de cohorte retrospectivo estudió un total de 376 normorespondedoras que se sometieron a ciclo de FIV con protocolo antagonista de GnRH, a las que se disparó con una dosis estándar de hCG recombinante (250 mcg) o con *Dual trigger* (0,2 mg de triptorelina y 250 mcg de hCG recombinante). El grupo de *Dual trigger* demostró un aumento estadísticamente significativo en el número de ovocitos recuperados (12,4 vs 10,1,  $p < 0,01$ ), ovocitos maduros



(10,5 vs 8,1,  $p<0,01$ ) y el número de embriones criopreservados (1,9 vs 1,6,  $p<0,01$ ), con el consiguiente aumento significativo de tasa de implantación (29,6% vs 18,4%,  $p<0,001$ ), embarazo clínico (50,7% vs 40,1%,  $p=0,047$ ) y nacido vivo (41,3 % vs 30,4 %,  $p=0,042$ ), en comparación con el grupo de disparo con sólo hCG<sup>10</sup>.

Tras el uso exitoso de *Dual trigger* en una paciente con captura de ovocitos inmaduros de repetición y síndrome de folículo vacío, en un estudio de cohorte retrospectivo posterior, se evaluó el porcentaje de ovocitos maduros recuperados en pacientes con un historial de >25% de ovocitos inmaduros capturados con el uso de *Dual trigger*. Se planteó la hipótesis de que la LH y la FSH endógenas liberadas por el bolo del agonista de GnRH, además de la hCG, darían como resultado una mayor proporción de ovocitos maduros en pacientes con antecedentes de maduración deficiente de los ovocitos después del disparo con sólo hCG. En todas las pacientes del estudio se utilizó la técnica de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) para la fecundación, de modo que se pudiera evaluar la maduración del ovocito. La proporción de ovocitos maduros recuperados fue significativamente mayor en pacientes que se dispararon con *Dual trigger* (1 mg de Acetato de Leuprolide más 5,000–10,000 UI de hCG) en comparación con el ciclo previo en el que sólo se dispararon con la misma dosis de hCG (75,0% versus 38,5%, respectivamente,  $p<0,01$ ). Sin embargo, a pesar del hecho de que con *Dual trigger* mejoró significativamente el porcentaje de ovocitos maduros, las tasas de implantación, embarazo clínico y en curso para el *Dual trigger* fueron decepcionantes (11,8%, 26,1% y 17,4%, respectivamente), lo cual puede deberse a una disfunción subyacente de los ovocitos en la foliculogénesis<sup>11</sup>.

Por lo tanto, la co-administración de agonista de GnRH y hCG para la maduración final del ovocito 35–37 horas antes de la captura ovocitaria (*Dual trigger*) con la inducción simultánea resultante de un pico de FSH, puede mejorar el resultado de FIV en pacientes con una alta proporción de ovocitos inmaduros.

En una revisión sistemática y meta-análisis reciente, donde se incluyeron cuatro estudios aleatorizados en los que participaron 527 mujeres, concluyeron que el *Dual trigger* tiene mejor efecto sobre la tasa de embarazo, pero es equivalente al disparo con sólo hCG en términos de número de ovocitos capturados, número de ovocitos maduros, número de ovocitos fertilizados, número de embriones de buena calidad, y tasa de implantación en ciclos de FIV con antagonistas de GnRH<sup>12</sup>.

Por lo tanto, es importante investigar si el *Dual trigger* para la maduración final del ovocito aumenta la tasa de maduración ovocitaria, en comparación con el disparo estándar de hCG en ciclos de FIV. El objetivo del estudio es comparar el porcentaje de ovocitos maduros (MII) obtenidos en ciclos de FIV disparados con hCG versus *Dual trigger* (agonista de GnRH y hCG).

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio de cohorte, retrospectivo, en el que se incluyeron mujeres atendidas en la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”, programadas para técnica de reproducción asistida (TRA) entre Octubre del 2019 y Abril del 2023. Los criterios de inclusión fueron mujeres de 23 a 43 años de edad, con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria, sometidas a técnica de fertilización *in vitro* convencional por cualquier factor alterado, haber recibido estimulación ovárica con protocolo antagonista de GnRH y disparo de inducción de la ovulación con hCG-r o *Dual trigger* (acetato de triptorelina + hCG-r). Se excluyeron mujeres con conteo de folículos antrales  $\leq 5$ , con protocolo de FIV incompleto y ciclos cancelados por cualquier motivo. El tamaño de la muestra fue calculado para encontrar una diferencia de medias al menos de 2 entre el grupo de hCG versus Dual, considerando una media de 6 contra 8, con una desviación estándar (DE) de 4, una  $\alpha$  de 0.05, y  $\beta$  de 0.20, se requieren 63 pacientes por grupo.

### **Estimulación ovárica:**

Se inició la estimulación ovárica en el segundo o tercer día del ciclo menstrual, con FSH-r/LHR o menotropinas altamente purificadas. La dosis inicial se determinó por las características basales de la paciente, incluidas la edad, IMC, AMH y AFC. El seguimiento folicular se llevó a cabo mediante ultrasonido transvaginal y medición sérica de estradiol, y el ajuste de la dosis se efectuó según la respuesta ovárica. Una vez que al menos un folículo alcanzó un diámetro promedio de 14 mm y/o la concentración sérica de estradiol superó los 400 pg/mL, se inició la administración conjunta de antagonista de GnRH (Cetrotide 0.25 mg/día). La inducción de la ovulación se efectuó con la identificación de al menos 3 folículos con diámetro promedio igual o mayor de 18 mm, mediante la administración de hCG-r (Ovidrel® 250 mcg=6500 UI; Merck) 36 horas previas a la captura ovocitaria ó *Dual trigger* (acetato de triptorelina 0.2 mg [Gonapeptyl daily®; Ferring] + hCG-r (Ovidrel® 250 mcg=6500 UI; Merck) 36 horas previas a la captura ovocitaria, simultáneamente. La captura folicular se efectuó con guía ultrasonográfica, con fertilización de los ovocitos obtenidos por técnica de FIV convencional.

La cohorte se dividió en 2 grupos según el tipo de disparo de ovulación que recibieron, grupo A: hCG-r y grupo B: *Dual trigger* (acetato de triptorelina + hCG-r). Como resultados primarios se evaluaron el número de ovocitos capturados, número de ovocitos maduros (MII) capturados, porcentaje de ovocitos maduros (MII) capturados, FOI, número de ovocitos fertilizados, tasa de fertilización, número de embriones de día 3, embriones de día 3 de alta calidad, número de blastocistos y blastocistos de alta calidad.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS, versión 25. Las variables se reportan en media y desviación estándar (DE) para T de Student y mediana y rango intercuartil para U de Mann Whitney, según el caso. Un valor de  $p < 0.05$  entre ambos grupos se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS:

Se incluyeron 180 pacientes en el estudio, 104 en el grupo A, y 76 en el grupo B. La media de edad de las pacientes en general fue de 34.6 años, con un IMC de 26.1 kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso), AMH de 2.1 ng/mL y AFC 15.1, no se encontraron diferencias en las características descriptivas entre ambos grupos (tabla 1).

En relación a las características del ciclo de estimulación, se encontró un mayor número de folículos ≥18 mm de diámetro el día del disparo en el grupo de hCG (4.1 vs 2.9,  $p=0.000$ ) con diferencia estadísticamente significativa; respecto a la duración de los días de estimulación, dosis total de gonadotropinas, duración de uso de antagonista de GnRH, E<sub>2</sub> sérico el día del disparo, número de folículos totales el día del disparo, y número de folículos ≥14 mm de diámetro el día de disparo, no se encontró diferencia entre ambos grupos (tabla 2).

De acuerdo a los resultados embriológicos, a pesar de que el porcentaje de ovocitos maduros (MII) capturados fue mayor en el grupo de *Dual trigger* (80.6% vs 75.3%,  $p=0.068$ ), no se encontró significancia estadística en el resultado, así como el número de ovocitos capturados, número de ovocitos maduros (MII) capturados, FOI, número de ovocitos fertilizados, tasa de fertilización, número de embriones día 3, embriones día 3 de alta calidad, número de blastocistos y blastocistos de alta calidad (tabla 3).

	hCG (n=104)	Dual (n=76)	Valor de $p^*$
Edad (años)	34.3 ± 3.6	35.0 ± 4.5	0.27
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ± 2.9	26.5 ± 2.9	0.20
AMH (ng/mL) †	1.75 (1.09 – 2.96)	1.89 (1.24 – 2.87)	0.50
AFC	14.8 ± 7.2	15.4 ± 6.4	0.57

Datos expresados en media ± desviación estándar. †Datos expresados en mediana y rango intercuartil (Q1-Q3). \*prueba T de student o U de Mann Whitney. hCG= Gonadotropina coriónica humana; IMC= Índice de masa corporal; AMH= Hormona antimülleriana; AFC= Recuento de folículos antrales.

	hCG (n=104)	Dual (n=76)	Valor de $p^*$
Duración de la estimulación (días) †	11.3 ± 1.6	11.0 ± 1.4	0.22
Dosis total de gonadotropinas (UI) †	2,837.2 ± 905.5	3,045 ± 712.6	0.09
Duración de uso de antagonista de GnRH (días) †	4.5 ± 1.1	4.7 ± 1.0	0.50
E <sub>2</sub> sérico día de disparo (pg/mL) †	2,042.5 ± 911.3	1,919.4 ± 947.0	0.38
Número de folículos totales el día de disparo†	18.5 ± 8.1	16.9 ± 7.5	0.18
Número de folículos ≥14 mm diámetro día de disparo†	4.5 (2.0 – 7.0)	5.0 (3.0 – 7.7)	0.54
Número de folículos ≥18 mm diámetro día de disparo†	4.1 ± 1.9	2.9 ± 1.4	0.0001

Datos expresados en media ± desviación estándar. †Datos expresados en mediana y rango intercuartil (Q1-Q3). \*prueba T de student o U de Mann Whitney. hCG= Gonadotropina coriónica humana; GnRH= Hormona liberadora de gonadotropinas; E<sub>2</sub>= Estradiol.

Tabla 3. Resultados embriológicos			
	hCG (n=104)	Dual (n=76)	Valor de <i>p</i>
Número de ovocitos capturados‡	8.0 (6.0 – 11.0)	8.0 (5.2 – 11.0)	0.89
Número de ovocitos maduros MII capturados‡	6.0 (4.0 – 9.0)	6.0 (4.0 – 9.0)	0.88
Porcentaje de ovocitos maduros MII †	75.3 ± 19.8	80.6 ± 17.9	0.06
FOI‡	60 (39 – 79)	53 (38 – 75)	0.39
Número de ovocitos fertilizados‡	5.0 (4.0 – 8.7)	5.0 (3.2 – 8.0)	0.99
Tasa de fertilización (%)†	68.5 ± 24.8	72.2 ± 25.7	0.32
Número de embriones día 3‡	4.0 (3.0 – 7.0)	4.0 (2.0 – 6.0)	0.26
Embriones día 3 de alta calidad‡	2.0 (1.0 – 3.0)	2.0 (1.0 – 2.0)	0.28
Número de blastocistos‡	2.0 (0.0 – 3.7)	2.0 (0.0 – 3.0)	0.75
Blastocistos de alta calidad‡	1.0 (0.0 – 2.0)	1.0 (0.0 – 2.0)	0.92

Datos expresados en media ± desviación estándar. †Datos expresados en mediana y rango intercuartil (Q1-Q3). \*prueba T de student o U de Mann Whitney. hCG= Gonadotropina coriónica humana; MII= Metafase II; FOI= Índice folículo-ovocito.

## DISCUSIÓN:

En la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología, se ha iniciado la implementación del *Dual trigger* con dosis estándar de hCG-r (Ovidrel® 250 mcg=6500 UI; Merck) más acetato de triptorelina 0.2 mg (Gonapeptyl daily®; Ferring) desde hace aproximadamente un año, siendo este el primer estudio que se realiza para comparar los resultados entre este tipo de disparo versus el disparo estándar con hCG. Los datos preliminares en este estudio no mostraron diferencias significativas en el porcentaje de ovocitos maduros obtenidos entre el grupo de mujeres que se dispararon con *Dual trigger* versus el grupo de disparo con hCG.

Una de las principales ventajas del disparo con agonista de GnRH para la maduración folicular final es la elevación de FSH, que simula el pico que sucede naturalmente a mitad del ciclo, promoviendo la expresión de receptores de LH en las células de la granulosa, acción crucial en la preparación del folículo para su maduración final con el pico de LH que activa la ovulación, esto, en conjunto con una dosis de hCG, fortalece la actividad y la sensibilidad del receptor de LH, actuando como un doble activador en la ovulación, pudiendo mejorar la maduración folicular final<sup>13</sup>. Al analizar el efecto de la activación del receptor de LH, se demostró que a pesar de que LH y hCG actúan sobre el mismo receptor, lo hacen de manera distinta: hCG genera una mayor acumulación de AMPc intracelular, lo que estimula la esteroidogénesis, mientras que la LH tiene un mayor impacto en la fosforilación de la proteína quinasa regulada por señales extracelulares (ERK1/2), responsable de la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células de la granulosa<sup>8</sup>.

Lin MH et al. realizó un estudio en donde el *Dual trigger* demostró un aumento estadísticamente

significativo en el número de ovocitos recuperados (12,4 vs 10,1,  $p<0,01$ ), ovocitos maduros (10,5 vs 8,1,  $p<0,01$ ) y número de embriones criopreservados (1,9 vs 1,6,  $p<0,01$ ) en comparación con el disparo de sólo hCG, resultados que no se reprodujeron en nuestro estudio.

Orvieto et al, y Hass et al, han comparado los resultados en la maduración folicular final entre ciclos de FIV disparados con hCG vs *Dual trigger*, encontrando una mayor tasa de ovocitos maduros (MII) capturados, a favor de *Dual trigger*. En nuestro estudio, de igual manera se encontró un mayor porcentaje de ovocitos maduros (MII) capturados en el grupo de *Dual trigger* versus hCG (80.6% vs 75.3%,  $p=0.068$ ), sin embargo, no se encontró significancia estadística en el resultado. Llama la atención que a pesar de que en el grupo de hCG se observó un mayor número de folículos  $\geq 18$  mm de diámetro el día del disparo (4.1 vs 2.9,  $p=0.000$ ), se obtuvo un mayor porcentaje de ovocitos maduros (MII) al momento de la captura en el grupo de *Dual trigger*, lo cual podría explicar el beneficio en la maduración folicular final del *Dual trigger* sobre los folículos  $< 18$  mm de diámetro el día del disparo.

Se han realizado diversos estudios en donde se utiliza *Dual trigger* en pacientes con antecedente de una tasa de ovocitos maduros (MII) capturados baja ( $< 50-75\%$ ) en ciclos previos de FIV con un disparo estándar de hCG, obteniendo mayor tasa de ovocitos maduros (MII) capturados cuando se utiliza este novedoso tipo de disparo<sup>13,14,15</sup>, por lo que sería interesante valorar este tipo de disparo en pacientes con un alto porcentaje de ovocitos inmaduros recuperados o con antecedente de baja respuesta en ciclos de FIV previos, aunque en nuestro estudio no se realizó un análisis individual de este grupo.

En un reciente meta-análisis realizado por Gonzalez et al, se demostró que se obtenía mayor número de ovocitos totales (SMD=0.24, 95% IC=0.01-0.74) y tasa de recién nacido vivo (OR 2.05, 95% IC=1.48-2.84) con *Dual trigger* versus hCG<sup>16</sup>, sin diferencia estadística en tasa de implantación, embarazo clínico y embarazo en curso.

En relación a los resultados obstétricos, en el ensayo clínico aleatorizado de Hass et al, se obtuvo una mayor tasa de embarazo clínico (24,3% vs 46,1%, OR= 2,65 (1,43-1,93),  $P=0,009$ ) y tasa de recién nacido vivo por transferencia (22% vs 36,2%, OR = 1,98 (1,05-3,75),  $P=0,03$ ) a favor de *Dual trigger* en comparación con el grupo de hCG<sup>5</sup>.

Dentro de las limitaciones en nuestro estudio podemos señalar el tamaño de muestra; aunque se incluyeron todas las pacientes en las que se utilizó *Dual trigger* hasta la fecha, el número es limitado. Otra limitación fue que no evaluamos tasa de embarazo clínico y recién nacido vivo, debido a que no se contaban con los datos de todas las participantes, debido a transferencia diferida por cualquier motivo en la mayoría de los casos.

Es necesario realizar estudios clínicos aleatorizados con mayor tamaño de muestra en nuestro instituto, así como una evaluación en los resultados obstétricos finales para poder hacer afirmaciones más concretas respecto a los beneficios del *Dual trigger*.

## CONCLUSIÓN:

No hubo diferencias significativas en el porcentaje de ovocitos maduros (MII) entre el tipo de disparo con *Dual trigger* versus hCG. Se requieren estudios con mayor tamaño de muestra para confirmar nuestros resultados.

## REFERENCIAS:

1. Orvieto R. Triggering final follicular maturation- hCG, GnRH-agonist or both, when and to whom? J Ovarian Res [Internet]. 2015;8(1):4–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13048-015-0187-6>
2. Zilberberg E, Haas J, Dar S, Kedem A, Machtinger R, Orvieto R. Co-administration of GnRH-agonist and hCG, for final oocyte maturation (double trigger), in patients with low proportion of mature oocytes. Gynecol Endocrinol. 2015;31(2):145–7.
3. Kasum M, Kurdija K, Orešković S, Čehić E, Pavičić-Baldani D, Škratić L. Combined ovulation triggering with GnRH agonist and hCG in IVF patients. Gynecol Endocrinol. 2016;32(11):861–5.
4. Engmann LL, Maslow BS, Kaye LA, Griffin DW, Diluigi AJ, Schmidt DW, et al. Low dose human chorionic gonadotropin administration at the time of gonadotropin releasing-hormone agonist trigger versus 35 h later in women at high risk of developing ovarian hyperstimulation syndrome - A prospective randomized double-blind clinical tri. J Ovarian Res. 2019;12(1):1–9.
5. Haas J, Kedem A, Machtinger R, Dar S, Hourvitz A, Yerushalmi G, et al. HCG (1500IU) administration on day 3 after oocytes retrieval, following GnRH-agonist trigger for final follicular maturation, results in high sufficient mid luteal progesterone levels - A proof of concept. J Ovarian Res [Internet]. 2014;7(1):1–4. Available from: Journal of Ovarian Research
6. Haas J, Ophir L, Barzilay E, Machtinger R, Yung Y, Orvieto R, et al. Standard human chorionic gonadotropin versus double trigger for final oocyte maturation results in different granulosa cells gene expressions: a pilot study. Fertil Steril [Internet]. 2016;106(3):653-659.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.06.002>
7. Kably-Ambe A, Olavarría-Guadarrama MY, Carballo-Mondragón E, Roque-Sánchez AM, Durán-Monterrosas LÁ, Sánchez-Aranda A, et al. Double trigger in patients with a normal response with a low percentage of mature oocytes. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(4):244–51.
8. Haas J, Bassil R, Samara N, Zilberberg E, Mehta C, Orvieto R, et al. GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for final follicular maturation: A double-blinded, randomized controlled study. Hum Reprod. 2020;35(7):1648–54.
9. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Thomas S. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization. Fertil Steril. 2008;90(1):231–3.
10. Lin MH, Shao-Ying Wu F, Kuo-Kuang Lee R, Li SH, Lin SY, Hwu YM. Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic

- gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril* [Internet]. 2013;100(5):1296–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.1976>
11. Griffin D, Feinn R, Engmann L, Nulsen J, Budinetz T, Benadiva C. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertil Steril*. 2014;102(2):405–9.
  12. Ding N, Liu X, Jian Q, Liang Z, Wang F. Dual trigger of final oocyte maturation with a combination of GnRH agonist and hCG versus a hCG alone trigger in GnRH antagonist cycle for in vitro fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017;218(82):92–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.09.004>
  13. Mutlu I, Demirdag E, Cevher F, Erdem A, Erdem M. Dual trigger with the combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose of human chorionic gonadotropin improves in vitro fertilisation outcomes in poor ovarian responders. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2022;42(5):1239–44. Available from: <https://doi.org/10.1080/01443615.2021.1945560>
  14. Ben-Haroush A, Sapir O, Salman L, Altman E, Garor R, Margalit T, et al. Does ‘Dual Trigger’ Increase Oocyte Maturation Rate? *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2020;40(6):860–2. Available from: <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1674791>
  15. Yan MH, Cao JX, Hou JW, Jiang WJ, Wang DD, Sun ZG, et al. GnRH Agonist and hCG (Dual Trigger) Versus hCG Trigger for Final Oocyte Maturation in Expected Normal Responders With a High Immature Oocyte Rate: Study Protocol for a Randomized, Superiority, Parallel Group, Controlled Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(March):1–7.
  16. González VG, Triana AM, García IS, Nieto SO, Urrutia MC, García IC, et al. Dual trigger vs. Conventional trigger outcomes in In Vitro Fertilization. Systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2022;00(0):1–8.