



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**COMPARACIÓN DE LOS ESQUEMAS DE INDUCCIÓN DE LA
MADURACIÓN OVOCITARIA EN CICLOS DE REPRODUCCIÓN
ASISTIDA**

TESIS

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

P R E S E N T A

Ivan Israel Sánchez Orduña

DIRECTOR DE TESIS

DR. CARLOS GERARDO SALAZAR LÓPEZ ORTIZ

Facultad de Medicina



Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIONES

Dr. Carlos Gerardo Salazar López-Ortiz

Director general de la clínica de reproducción asistida HISPAREP

Profesor titular del curso de biología de la reproducción humana

Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital Español de México

Dr. Sergio Téllez Velasco

Director médico de la clínica de reproducción asistida HISPAREP

Profesor adjunto de curso de biología de la reproducción humana

Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital Español de México

Dr. Manuel Álvarez Navarro

Jefe del departamento de enseñanza e investigación

Hospital Español de México

DEDICATORIA

A mis padres por confiar en mí, por sus ánimos, comprensión y disponibilidad de tiempo en todo momento.

A mi hermano, por ser mi motor de inspiración.

A mi esposa, por acompañarme en esta aventura y ser mi mayor tesoro.

A mi familia, por siempre alentarme a dar lo mejor de mí.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Carlos Gerardo Salazar López-Ortiz quien ha sido un gran maestro, punto de referencia, ejemplo de profesional y sobre todo de persona. Al doctor Sergio Téllez Velasco, quien me demostró la calidad de ser humano que debemos ser sin importar la situación y quien siempre me ofreció sus conocimientos, experiencia y consejos para ejercer de la manera más ética posible. A mis maestros Dr. Gonzalo Siu Moguel, Dr. Héctor Mondragón Alcocer, Dr. Gerardo Velázquez Cornejo, Dr. José Luis Castro López, Dra. Natyeli Bahena Espinosa y la Dra. Mirna Echavarría Sánchez por su invaluable contribución a mi formación.

No puedo omitir mi agradecimiento y admiración al biólogo Ricardo Rodríguez Hernández quien desmenuzó la complejidad de la embriología y laboratorio de reproducción humana para nuestro aprendizaje y al biólogo Pedro Cuapio Padilla quien me permitió entender el universo que existe alrededor del espermatozoide.

A mis compañeros de trabajo, personal de enfermería y administración por siempre aportar un ambiente extraordinario.

INDICE

RESUMEN.....	6
INTRODUCCION.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	11
HIPÓTESIS.....	12
MARCO TEORICO.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30
ANEXOS.....	35
DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	35
CRONOGRAMA.....	40
ALGORITMO.....	41

RESUMEN

Introducción. La administración del inductor de la maduración ovocitaria es un paso determinante en ciclos de fertilización in vitro. Existen diversos fármacos que se pueden utilizar, sin embargo, se ha observado que la combinación de hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) con agonista de hormona liberadora de gonadotropinas (α -GnRH) ofrece mayor número de ovocitos maduros y embriones de mejor calidad, aumentando las tasas de embarazo y recién nacido vivo.

Objetivos. Determinar si el uso de α -GnRH en combinación con hCG (terapia dual) se asocia con mayor número de ovocitos en metafase II comparado con utilizar un solo inductor de la maduración ovocitaria.

Material y métodos. Se distribuyeron en 2 grupos, el primero por aquellas que utilizaron α -GnRH 2-4mg en combinación con 5000 UI de hCG altamente purificada (hCG-hp). El segundo grupo por aquellas que utilizaron un solo esquema, definido por aquellas que utilizaron hCG recombinante (hCG rec) 250 μ g ó, quienes utilizaron 5000-10000 UI de hCG-hp ó, en quienes utilizaron α -GnRH 2-4mg.

Resultados. Se observó que con el uso de la terapia dual se obtuvo un mayor número de ovocitos en metafase II (15 vs 7, $p < 0.001$), ovocitos totales (18 vs 8, $p < 0.001$), cigotos 2PN (11 vs 4, $p < 0.001$) y total de embriones obtenidos (4.5 vs 2, $p < 0.001$). No se observaron diferencias en las tasas de fecundación, implantación, embarazo o recién nacido vivo.

Conclusiones. El uso de la terapia dual puede ser una alternativa que ofrezca mejores resultados al momento de la captura ovocitaria al observar un mayor número de ovocitos en metafase II. Se requiere efectuar ensayos clínicos aleatorizados con un tamaño de muestra y poder de estudio suficiente que permita corroborar el beneficio de la terapia dual y así confirmar nuestros hallazgos.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad se define como la incapacidad para lograr un embarazo clínico tras 12 meses de relaciones sexuales de manera regular y sin uso de método anticonceptivo. (1)

La Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción establece que el estudio deberá iniciar al no lograr un embarazo posterior a éstos 12 meses o después de 6 meses en aquellas mujeres mayores a 35 años o con algún factor que pueda contribuir a la disfunción reproductiva, efectuando el estudio para ambos (mujer y hombre) al mismo tiempo. (2)

En la actualidad existen múltiples tratamientos que se pueden ofrecer a las parejas con infertilidad y estos pueden ser de baja o alta complejidad para lo cual se requiere de un estímulo exógeno ovárico controlado, con estos últimos las probabilidades de lograr el embarazo son mayores. (3)

La administración del inductor de la maduración final ovocitaria en ciclos de fertilización in vitro (FIV) es un paso determinante para el éxito de la captura ovocitaria. Se pueden emplear distintos esquemas, como los agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas (a-GnRH), hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), hormona luteinizante (LH) exógena y recientemente se estudia el empleo de kisspeptinas. (4) Tradicionalmente se emplea la hCG, sin embargo, esta última se asocia a mayor riesgo de desencadenar síndrome de hiperestimulación ovárica. (5)

Cuando se prefiere administrar hCG esta puede ser de tipo recombinante o mediante hCG altamente purificada. Sin embargo, al momento de comparar la eficacia entre ambos tratamientos, parece ser que no existen diferencias dado que se observa el mismo número de ovocitos totales capturados y de ovocitos metafase II. (6,7)

El uso de agonistas de GnRH se asocia con mayor número de ovocitos que reanudan la meiosis, pero se observan menores tasas de implantación y de embarazo, por otra parte, se observan mayores tasas de pérdida gestacional temprana. Lo anterior se ha propuesto como resultado de una fase lútea subóptima, por lo que se han implementado distintas modalidades coadyuvantes que buscan contrarrestar este impacto negativo y mejorar las tasas de embarazo.(8)

Recientemente se ha investigado sobre el uso de un disparo dual, en el que se emplea a-GnRh en combinación con una dosis menor a la habitual de hCG (purificada o recombinante) aplicadas al mismo tiempo con resultados favorables, demostrando un mayor número de ovocitos recuperados y ovocitos maduros (9), así mismo se observa que los embriones resultantes son de mayor calidad. (10) Por otra parte permite un aumento en la tasa de fecundación, tasas de implantación, de embarazo y de recién nacido vivo comparado con el uso de únicamente de hCG (11,12) y quizá uno de los aspectos más importantes, favorece la reducción en el riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). (13)

El propósito del presente estudio es demostrar si existe una diferencia en relación con el número total de ovocitos, número de ovocitos maduros y de embriones disponibles para transferencia y/o criopreservación entre los diversos esquemas utilizados para la inducción de la maduración final ovocitaria en una población mexicana como parte de la experiencia en 11 años en la clínica de reproducción asistida HISPAREP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los tratamientos de reproducción asistida tienen un alto impacto económico y psicológico en las parejas que cursan con infertilidad. En la actualidad no hay una estrategia universal o que permita lograr el embarazo con una eficacia de 100% por lo que cada intento de fertilización in vitro se debe realizar de manera individualizada, contemplando los distintos factores que puedan repercutir en la respuesta ovárica y en el número de ovocitos que serán utilizados para realizar la fertilización.

Hay distintos escenarios en donde lograr obtener un ovocito más de lo esperado, permite aumentar notablemente las posibilidades de éxito, por ejemplo en las pacientes con cáncer que desean criopreservar sus óvulos para poder ser utilizados una vez concluido su tratamiento oncológico; mujeres con baja reserva ovárica, en donde por la naturaleza de su disfunción se espera obtener un número reducido de óvulos y al mismo tiempo se observa que su calidad es inferior y por último, aquellas que desean preservar su fertilidad por motivos personales, mismos que serán utilizados años más adelante.

Existen distintos esquemas que pueden ser empleados para lograr reanudar la meiosis ovocitaria en la que fisiológicamente se encuentran arrestados, sin embargo, hasta el momento, con toda la información disponible existe controversia entre cuál de estos esquemas ofrece la mayor cantidad de óvulos en metafase II, la mejor calidad ovocitaria y como consecuencia, el mayor número de embriones disponibles para poder ser transferidos o en su caso, vitrificados.

Por lo anterior, se hace la siguiente pregunta de investigación:

¿La combinación de agonista de hormona liberadora de gonadotropinas con hormona gonadotropina coriónica humana ofrece mayor número de ovocitos metafase II comparado con usar un solo inductor de la maduración ovocitaria en ciclos de reproducción asistida?

JUSTIFICACIÓN

Con el presente estudio se pretende demostrar cual es el tratamiento que ofrece el mejor perfil de seguridad y eficacia como inductor de la maduración ovocitaria. En la actualidad una de las principales indicaciones para decidir el esquema a emplear es el riesgo de la paciente a desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica, sin embargo, en aquellas con riesgo bajo, la decisión muchas veces radica en la experiencia personal del médico tratante, el perfil de seguridad del medicamento, los costos de este y la disponibilidad en el mercado para ser adquirido por los pacientes.

Sabemos que, de acuerdo con la región estudiada en el mundo, las características de las mujeres son distintas, por consecuencia, la respuesta ovárica a la estimulación se espera que sea diferente, así como la presencia de diversos factores que puedan repercutir en la calidad de los óvulos.

Conocer cuál es el esquema inductor de la maduración ovocitaria que ofrece la mayor eficacia permitirá al médico tomar una mejor decisión al momento de la elección del tratamiento y con ello obtener los mejores resultados reproductivos.

OBJETIVOS

Objetivo primario.

Determinar si el uso de agonista de hormona liberadora de gonadotropina en combinación con hormona gonadotropina coriónica humana se asocia con mayor número de ovocitos en metafase II comparado con utilizar un solo inductor de la maduración ovocitaria en ciclos de estimulación ovárica.

Objetivos secundarios.

- Comparar el número total de ovocitos obtenidos en cada grupo.
- Comparar el número de embriones disponibles para transferencia o criopreservación por cada grupo.
- Comparar las tasas de fecundación, de implantación, de embarazo, de aborto y de recién nacido vivo por cada grupo
- Determinar el esquema de inductor de la maduración ovocitaria que se asocia con una menor frecuencia en la presentación del síndrome de hiperestimulación ovárica.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA.

El uso de inductores de la maduración ovocitaria mediante agonista de GnRH en combinación con hCG ofrece mayor número de ovocitos en metafase II.

HIPÓTESIS ALTERNA.

El uso de inductores de la maduración ovocitaria mediante agonista de GnRH en combinación con hCG no ofrece mayor número de ovocitos en metafase II.

MARCO TEÓRICO

El tratamiento de fertilización in vitro (FIV) es un proceso suprafisiológico que consiste en la estimulación de diversos procesos fisiológicos que ocurren dentro de un ciclo menstrual normal en cualquier mujer. Estos procesos consisten en una serie de eventos que permitirán el desarrollo folicular, posteriormente la maduración ovocitaria, la presencia de mecanismos que favorecerán la ovulación, su fertilización y finalmente la capacidad de implantación embrionaria. (14)

Durante los tratamientos de FIV, se utilizan dosis farmacológicas de hormona estimulante de folículos (FSH) para inducir el crecimiento de múltiples folículos ováricos. Conforme estos crecen, se puede presentar un pico de secreción de hormona luteinizante (LH) que puede llevar a la ovulación prematura. Este proceso se puede evitar mediante el uso de antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas (ant-GnRH) o mediante la administración continua de agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas (a-GnRH) para poder generar un bloqueo a nivel de los receptores de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y así evitar la producción de LH. (14)

Una vez que los folículos alcanzan un tamaño óptimo, se deberán exponer a la acción fisiológica de la LH, intentando semejar el pico de LH que ocurre en la fase media del ciclo, lo cual permitirá inducir el proceso de maduración ovocitaria y la subsecuente ovulación. La captura ovocitaria se realiza de manera cronométrica a partir del momento en que se llevó a cabo la exposición folicular a LH y de esta manera obtener los ovocitos después de que estos hayan presentado su proceso de maduración, pero antes de que ocurra la ovulación. (14)

Posteriormente, el resto del folículo formará la estructura denominada cuerpo lúteo, que puede producir esteroides sexuales, principalmente progesterona, que permite la preparación del endometrio para la implantación del embrión. En la actualidad, la exposición folicular a la acción de LH se puede lograr a través del uso de hCG o de a-GnRH, lo cual es coloquialmente referido como el disparo de la maduración ovocitaria. (14)

El a-GnRH induce la liberación endógena de gonadotropinas (LH y FSH) desde la glándula hipófisis y es una opción más segura, particularmente en aquellas mujeres que cursan con mayor riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS). Desafortunadamente, debido a que

ocurre una menor duración en la producción y acción de LH, la fase lútea que deriva es más disfuncional cuando se emplean a-GnRH en comparación con hCG por lo que en la actualidad existe gran interés en combinar el a-GnRH, por su mayor perfil de seguridad en relación con OHSS, agregando una dosis menor a la convencional de hCG para aumentar las tasas de embarazo en los llamados protocolos de disparo dobles o dual. (14)

En los tratamientos de reproducción asistida existen distintos protocolos usados de forma concomitante durante la estimulación ovárica siendo dos de ellos los más empleados en todo el mundo y que proveen el contexto en el cual se decide el inductor de la maduración que se utilizará, estos son los protocolos con a-GnRH y los protocolos con ant-GnRH. (15)

En el protocolo con ant-GnRH, se ejerce un efecto antagonista competitivo en el receptor de GnRH y su efecto inhibitorio puede llegar a ser superado mediante la acción de a-GnRH. De esta manera, el protocolo permite el uso de a-GnRH para inducir la maduración final ovocitaria. Por su parte, la hCG puede ser utilizado tanto en protocolos de ant-GnRH como en a-GnRH. Debido a lo anterior, se ha constatado que este último ofrece una mayor flexibilidad al momento de elegir el estímulo hormonal para inducir la maduración ovocitaria a diferencia del protocolo con a-GnRH en el solamente se puede desencadenar la maduración ovocitaria con el empleo de hCG o LHr. (14)

Una vez llevada a cabo la estimulación ovárica se requiere inducir la maduración final ovocitaria para poder llevar a cabo la captura folicular y poder fertilizar dichos ovocitos. Si bien de manera fisiológica se requiere de la exposición folicular al llamado pico de LH, en ciclos de estimulación ovárica esto se puede lograr mediante la aplicación de hCG o con a-GnRH. (16)

El uso de hCG como inductor de la ovulación se sugirió derivado de la similitud bioquímica en las subunidades α y de un 85% de la composición de aminoácidos de la subunidad β , lo que le confiere la capacidad de unir la hCG y LH al mismo receptor LH/hCG. (17) Sin embargo, debido a la vida media más prolongada de la hCG (aproximadamente 24hrs), se induce una actividad luteotrópica más sostenida, desarrollo de múltiples cuerpos lúteos y elevación suprafisiológica de los niveles de estradiol y progesterona en la fase lútea, lo que puede condicionar el desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica. (5,18,19)

Éstas posibles desventajas fueron estudiadas por Forman y cols, quienes observaron una reducción en las tasas de implantación embrionaria con el uso de hCG cuando los valores de estradiol (E2) excedieron el percentil 90 de su población, asociándolo a un aumento del E2 secundario al incremento de la actividad aromatasa de las células de la granulosa luteinizadas por la adición de un efecto LH exógeno que, por otra parte, condiciona un aumento en la producción de P4 resultando deletéreo para la implantación. (20)

Debido a lo anterior, surgió la necesidad de comprender si la reducción en las tasas de implantación eran resultado de un efecto del E2 sobre el endometrio o sobre la capacidad de implantación del embrión. Valbuena y cols, demostraron que las concentraciones de $E2 \geq 10^{-6}$ tenían efectos deletéreos sobre las tasas de blastocistos y sobre la fase de adhesión embrionaria. También concluyeron que existe una alteración endometrial, aunque se requerían de concentraciones más elevadas de E2. (21)

Por otra parte, Brinsden y cols. estudiaron los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica y demostraron que en los ciclos de FIV, el uso de hCG se asoció con el desarrollo del síndrome sugiriendo emplear dosis de 5000 UI de hCG en vez de usar 10000 UI como inductor de la maduración ovocitaria y evitar su uso como tratamiento de soporte de la fase lútea prefiriendo la progesterona. (22)

Secundario a estos hallazgos, se pensó en que la reducción de la dosis podía eliminar el riesgo de desarrollar OHSS. Así, Schmidt y cols., analizaron mediante un estudio retrospectivo la eficacia de la hCG como inductor de la maduración ovocitaria utilizando dosis menores a las habituales. Ellos reportaron que una dosis de 3,300 hCG resultaba suficiente para obtener resultados similares en la proporción de ovocitos maduros, tasas de fertilización y de embarazo comparado con el uso de 5000 UI, sin embargo, esta dosis baja no eliminaba el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, sin observar diferencias en el desarrollo en sus formas leve, moderada o severa entre ambos grupos. (23)

En la actualidad se utilizan 2 tipos de hCG clasificadas de acuerdo con su pureza y perfiles electroforéticos: La hCG altamente purificada (hCG-hp) y la hCG recombinante (hCG-rec). Su uso fue amplio y con ello, surgió el interés por conocer cuál de ellos resultaba más eficiente y si la diferencia

en su composición bioquímica podría reducir el riesgo del OHHS. En 2013, Bellavia y cols., llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado en donde compararon la eficacia y seguridad de la inducción de la maduración ovocitaria mediante hCG-hp y hCG-rec en ciclos de estimulación ovárica, evaluando el número de ovocitos capturados, tasas de fertilización, de implantación, así como la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica concluyendo que el uso de hCG-hp no fue inferior a hCG-rec al mostrar el mismo perfil de seguridad y eficacia para inducir la ovulación en ciclos de estimulación ovárica sin embargo, la presentación del síndrome moderado y severo fue similar entre ambos grupos, sin observar diferencias significativas. (7)

Si bien el uso de hCG resulta útil como inductor de la maduración ovocitaria, la principal preocupación de este es el riesgo inherente de favorecer la presencia de síndrome de hiperestimulación ovárica. Éste es considerado una consecuencia iatrogénica de la estimulación ovárica en los tratamientos de reproducción asistida que puede resultar en consecuencias adversas y peligrosas para la salud de estas mujeres, por lo que se investigó sobre nuevas alternativas para la inducción de la maduración ovocitaria. (24)

Gonen y cols., demostraron que el administrar una sola dosis de agonista de GnRH resultaba en un aumento en las concentraciones séricas de LH y FSH en la mitad del ciclo, lo cual permitió finalizar la maduración ovocitaria, permitiendo recuperar ovocitos con capacidad de fertilización, desarrollo embrionario normal y embarazo. (25)

Así, Imoedemhe y cols., realizaron un estudio en donde comparan la eficacia del uso de agonistas de GnRH como inductores de la maduración ovocitaria comparado con hCG donde observó que el porcentaje de ovocitos maduros fue mayor cuando se utilizó a-GnRH. Ellos atribuyeron el resultado a que el uso de a-GnRH permite una maduración ovocitaria más fisiológica al inducir el incremento tanto de LH como de FSH. (26) Desde los resultados de Strickland y cols., Se sabe que el efecto de la LH y FSH son de igual importancia al momento de la maduración ovocitaria y la ovulación ya que la FSH actúa a manera de promotor de la maduración nuclear ovocitaria, favorece el incremento en el número de receptores de LH en las células de la granulosa, permite la expansión del cúmulo así como la reanudación de la meiosis, por otra parte permite optimizar la luteinización, con lo cual se favorece la función lútea. (26–29)

Más tarde Itskovitz y cols., confirmaron que utilizar a-GnRH como inductor de la ovulación ofrecía buenos resultados en términos de ovocitos totales capturados, ovocitos maduros y por primera vez demostraba que esta estrategia podía reducir o inclusive eliminar el riesgo de desarrollar OHSS. (30)

Sin embargo, el utilizar el agonista condicionaba una reducción significativa en la producción y estímulo de la LH endógena, dando como resultado una fase lútea deficiente. Por otra parte, en ciclos donde se utilizaba el agonista de GnRH durante la fase folicular para evitar un pico prematuro de LH y la luteinización prematura, derivado de la desensibilización de las gonadotropinas a la GnRH inducida por el agonista, no era posible inducir el pico endógeno de FSH y LH mediante una nueva aplicación de a-GnRH. (30)

Con la introducción de los ciclos de supresión hipofisaria con antagonistas de GnRH se observó que su mecanismo de acción permitía a la hipófisis conservar su capacidad de respuesta ante un estímulo mediado por un agonista de GnRH ya que la supresión hipofisaria del antagonista se da mediante una desensibilización por un bloqueo competitivo de los receptores de GnRH en la membrana celular de las células gonadotropas, inhibiendo la microagregación y evitando la inicialización de mecanismos post-receptores. Así, el a-GnRH desplaza al antagonista de GnRH de su receptor y al activarlo, induce una liberación súbita de FSH y LH (efecto Flare up) simulando el pico de LH natural y de esta manera lograr la maduración ovocitaria. (31)

Debido a lo anterior, se introduce el concepto de inducir la maduración ovocitaria mediante la aplicación de agonista de GnRH cuando se realiza la supresión hipofisaria mediante antagonista de GnRH y así evitar la administración de hCG y consecuentemente, evitar el riesgo inherente para desarrollar el OHSS. Por lo que una vez resuelto el problema de la desensibilización de la GnRH, se propone evaluar ambos esquemas de inducción de la ovulación en ciclos con antagonistas de GnRH (32,33)

Es así como Humaidan y cols., comparan la eficacia entre la administración de un solo bolo de 0.5mg de buserelina o 10 000 UI de hCG. Ellos observaron que la proporción de ovocitos en metafase II (MII) fue significativamente mayor en el grupo de a-GnRH comparado con el grupo de hCG sin observar diferencias en las tasas de fertilización, número de embriones transferidos y tasas de

embarazo. Sin embargo, las tasas de implantación, embarazo clínico y las tasas de pérdida gestacional temprana si fueron significativamente diferentes siendo a favor del uso de hCG. (8)

Más tarde, en 2010, Youssef y cols., llevaron a cabo un metaanálisis donde incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados y encontró que en ciclos en fresco el uso de a-GnRH fue menos efectivo en términos de tasa de recién nacido vivo y de embarazo en curso comparado con hCG. La incidencia de OHSS moderado a severo fue significativamente menor en el grupo de a-GnRH comparado con hCG. Se evaluó la tasa de embarazo en receptores de donantes de ovocitos sin observar diferencias significativas en las tasas de recién nacido vivo. (16)

Los autores concluyen que no se recomienda el uso de a-GnRH de manera rutinaria como inductor de la maduración ovocitaria en ciclos autólogos en fresco debido a las bajas tasas de embarazo en curso, de recién nacido vivo y mayor tasa de abortos tempranos (menor a 12 semanas). Por otra parte, recomiendan que el uso de a-GnRH como inductor de la maduración ovocitaria podría ser utilidad en mujeres que deciden evitar transferencias en fresco (por cualquier circunstancia), en mujeres donantes de ovocitos o en mujeres que desean vitrificar sus ovocitos en el contexto de preservación de la fertilidad. (16,34)

Derivado de ello surgió la necesidad de implementar estrategias que pudieran favorecer el soporte de la fase lútea en ciclos donde se utilizó a-GnRH como inductor de la maduración ovocitaria. Así Humaidan y cols., evaluaron la utilidad de suplementar la fase lútea mediante 1500 UI hCG aplicado el día de la captura folicular, con lo cual observó una reducción significativa en la tasa de pérdida gestacional temprana. Por otra parte se observó que el utilizar a-GnRH se redujo la tasa de OHSS comparado con hCG. (35)

Más tarde, el mismo autor observó que utilizar a-GnRH como inductor de la maduración ovocitaria y el uso de 1500 UI de hCG como soporte e la fase lútea no se asoció con el desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica en mujeres con alto riesgo, sin embargo, en aquellas consideradas de bajo riesgo, utilizar este esquema si se asoció con su desarrollo de presentación tardía. Ellos concluyeron que para eliminar completamente el riesgo se debería ofrecer un soporte intenso de la fase lútea mediante E2 y progesterona o criopreservación de gametos, en lugar de utilizar hCG. (36)

Si bien se ha descrito que el uso de un solo inductor de la maduración ovocitaria ofrece una proporción de ovocitos en metafase II de entre un 72 a 85% (37), existe una incidencia aún desconocida de pacientes con una alta proporción de ovocitos inmaduros en ciclos de FIV, y se ha demostrado que cuando esta supera el 25%, las tasas de embarazo se ven notablemente disminuidas. (38,39)

Esto permitió la introducción de un nuevo concepto. Así, Saphiro y cols. introducen el concepto del disparo dual, el cual consiste en la administración concomitante de a-GnRH con hCG, y se demuestra ser efectivo para aumentar las tasas de embarazo en curso y reducción del riesgo de OHSS (40), principalmente cuando se usan dosis tan bajas como 1000 UI de hCG (18), distintos autores han demostrado la eficacia de este esquema al observar incrementos en el número de ovocitos maduros en mujeres con antecedente de altas tasas de ovocitos inmaduros en ciclos previos de FIV (41–43), incluso en mujeres que se consideran con respuesta subóptima a la estimulación ovárica (44) y en aquellas bajas respondedoras de acuerdo con los criterios de Bolonia. (9)

Basado en los hallazgos previamente descritos, se sugiere que el uso del disparo dual, utilizando una dosis baja de hCG (1000-2500 UI) en pacientes consideradas altas respondedoras y en alto riesgo de OHSS se ha demostrado que permite rescatar la fase lútea del efecto del a-GnRH resultando en incremento en las tasas de embarazo comparado con el disparo únicamente de a-GnRH y similar a lo reportado cuando sólo se usa hCG con la ventaja de que cuenta con riesgo bajo para la aparición del síndrome. En aquellas consideradas normorespondedoras, utilizar el esquema dual mediante a-GnRH y 5000-10000 UI de hCG, ha demostrado incrementar significativamente las tasas de implantación, embarazo clínico y tasas de recién nacido vivo así como un mayor número de embriones de alta calidad, de embriones disponibles para criopreservación y por otra parte una baja tasa de cancelación de transferencia embrionaria y de pérdidas gestacionales tempranas. (45–47)

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio retrospectivo incluyó la información de mujeres en quienes se realizó ciclos de fertilización in vitro y/o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) entre Noviembre de 2007 a Abril de 2019 en la clínica de reproducción asistida HISPAREP, en las instalaciones del Hospital Español de México, Ciudad de México.

La población de estudio incluyó mujeres que cumplieron criterios para ser consideradas infértiles de acuerdo a la Asociación americana de medicina de la reproducción y que acudieron a tratamiento por infertilidad mediante estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro y/o ICSI, no se consideró un límite para la edad ni de IMC. Se excluyeron aquellas pacientes con desórdenes endócrinos, en quienes se cancelaron ciclos de estimulación ovárica, pacientes que utilizaron ovocitos desvitrificados para la fertilización in vitro, pacientes con algún tipo de cáncer y las mujeres donantes de ovocitos. Debido al diseño retrospectivo del estudio, no se requirió de consentimiento informado.

Las pacientes fueron agrupadas basadas en el tipo de medicamento empleado para inducir la maduración ovocitaria. Se distribuyeron en 2 grupos, el primero definido por aquellas que utilizaron agonista de GnRH (a-GnRH) 2-4mg en combinación con 5000 UI de hCG altamente purificada (hCG-hp). El segundo grupo por aquellas que utilizaron un solo esquema, definido por aquellas que utilizaron hCG recombinante (hCG rec) 250µg ó, el grupo en el que se utilizó 5000-10000 UI de hCG-hp ó, en quienes se utilizó a-GnRH 2-4mg. No se incluyó para el análisis el grupo donde se utilizó hCG rec + a-GnRH debido a que este fue empleado en población excluida del estudio.

Para todas las pacientes, la estimulación ovárica se inició en día 2 de la menstruación con FSH recombinante (Gonal F, Merck Serono; Puregon, MSD; Corneumon, Corne) solas o en combinación con lutropina + folitropina alfa (Pergoveris, Merck Serono) o gonadotropina menopáusica humana (Merional, Corne; Merapur, Ferring). La dosis inicial de gonadotropinas fue de 75-375 UI por día durante 4-5 días de acuerdo con su edad, recuento de folículos antrales, IMC, FSH sérica en día 2 o respuesta ovárica previa. Posteriormente se ajustó la dosis con base al desarrollo folicular estimado por ultrasonografía endovaginal de forma seriada y valores de estradiol y progesterona sérica. El uso de ant-GnRH, siendo Cetorelix (Cetrotide, Merck Serono) o Ganirelix (Orgalutran, MSD) se

administró a dosis de 0.25 mg/día cuando se reportó alguno de los siguientes criterios: 1) La presencia de al menos un folículo con medida de 14mm o 2) Día 6 de la estimulación ovárica. La administración del ant-GnRH se continuó hasta el día de la administración del inductor de la maduración ovocitaria.

Cuando se observaron al menos 2 folículos con una medida mínima de 18mm o 3 o más folículos alcanzaron dimensiones mayores a 17mm, se administró el inductor de la maduración ovocitaria conforme al número de folículos desarrollados y los valores de estradiol sérico en el día del disparo: se administró un bolo de 2mg – 4mg de acetato de leuprolide (Lucrin, Abbott); o un bolo de 2mg – 4mg de acetato de leuprolide (Lucrin, Abbott) en combinación con 5000 UI de hCG altamente purificada (Pregnyl, Shering-Plough); o con 5000 – 10000 UI de hCG altamente purificada (Pregnyl, Shering-Plough); o mediante un bolo de 250µg de hCG recombinante (Ovidrel, Merck Serono).

Entre 34 a 36 horas después del disparo, se llevó a cabo la captura folicular guiada por ultrasonografía endovaginal, con aguja de 1 lumen de 30cm, (Cook) y equipo automatizado a una presión de 100-110mmHg. Dependiendo del caso en particular, se llevó a cabo la fertilización in vitro con técnica convencional, mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o mediante inyección fisiológica intracitoplasmática de espermatozoides (PICSI) . Se realizó evaluación del desarrollo embrionario a partir del día de la fecundación, 1 vez al día, hasta el momento de la vitrificación o desecho embrionario.

Se registraron en el expediente clínico aquellos casos en los que se presentó síndrome de hiperestimulación ovárica, definido conforme a los criterios descritos por la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS. Se empleó un intervalo de confianza de 95%, siendo considerado valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Las variables numéricas se resumen en media y desviación estándar o mediana y percentil 25 y 75, según la distribución. Las variables categóricas se resumen en frecuencia y porcentaje. Se realizó prueba t de Student o U de Mann Whitney para las diferencias de medias o medianas, según el caso. Las diferencias de proporciones se analizaron con prueba de chi cuadrado o Fisher, según el caso. Las

diferencias de medias de más de dos grupos se analizaron con ANOVA o prueba de Kruskal Wallis según distribución.

RESULTADOS

De un total de 1709 ciclos efectuados en la clínica, se excluyeron 312, por lo que se incluyeron 1397 ciclos para el análisis estadístico. Estos se dividieron en 2 grupos, esquema de inducción de maduración ovocitaria en terapia dual conformado por 32 ciclos y esquema de inducción de maduración ovocitaria en monoterapia (hCG-hp, hCG-rec o a-GnRH) conformado por 1365 ciclos. La población de estudio mostró una mediana de edad de 38 años (34, 40), con índice de masa corporal promedio de 24.4 ± 3.8 Kg/m², tiempo de evolución de infertilidad de 2.7 ± 2.1 años, 60.9% cursaron con infertilidad primaria. Solamente 7 pacientes (0.5%) presentaron síndrome de hiperestimulación ovárica.

Se compararon los resultados entre los esquemas de inducción de la maduración ovocitaria mediante terapia dual o monoterapia (hCG-hp, hCG-rec o a-GnRH). Se observó que con el uso de la terapia dual se obtuvo un mayor número de ovocitos en metafase II (15 vs 7, $p < 0.001$), así como mayor número de ovocitos totales (18 vs 8, $p < 0.001$), ovocitos en metafase I (1 vs 0, $p = 0.005$), cigotos 2PN (11 vs 4, $p < 0.001$) y en el número total de embriones obtenidos (4.5 vs 2, $p < 0.001$). No se observaron diferencias en las tasas de fecundación, implantación, embarazo o recién nacido vivo. (Tabla 1)

Observamos que la dosis total de gonadotropinas en el grupo de terapia dual fue mayor (2702 vs 2027, $p < 0.001$) así como la frecuencia en la presentación del síndrome de hiperestimulación ovárica, sin embargo, éste último resultado debe tomarse con reserva debido a la baja tasa de eventos observados. (Tabla 1)

Tabla 1. Comparación entre el esquema dual y monoterapia como inductor de la maduración ovocitaria.

VARIABLE	Monoterapia (n=1365)	Disparo Dual (n=32)	P
Edad en años	38 (34, 40)	35.5 (31.2, 37)	0.001
Índice de masa corporal (K/m ²)	24.4 ± 3.8	23 ± 3.5	0.02

VARIABLE	Monoterapia (n=1365)	Disparo Dual (n=32)	P
Número de ovocitos totales	8 (4, 14)	18 (15, 25.7)	<0.001
# de ovocitos en metafase I	0 (0, 1)	1 (0, 3)	0.005
# de ovocitos en metafase II	7 (3, 11)	15 (13, 18)	<0.001
# de cigotos 2PN	4 (2, 8)	11 (9, 14.7)	<0.001
Dosis Gonadotropina total (UI/ml)	2027.5±764.1	2702.4±578.2	<0.001
Estradiol final (pg/ml)	2155 (1189.5, 3000)	4925.5 (3704.7, 7772.7)	<0.001
Tiempo de evolución de infertilidad en años	2 (1, 4)	2 (1, 2.7)	0.02
Total de embriones a D5	2 (1, 4)	4.5 (2, 7)	<0.001
Síndrome de hiperestimulación ovárica	4 (0.3%)	3 (9%)	<0.001
Tasa de fecundación	61.62%	66.24%	0.4582
Tasa de implantación	16.11%	9.37%	0.1927
Tasa de embarazo	34.57%	42.85%	0.6500
Tasa de recién nacido vivo	21.14%	28.57%	0.0601

Los valores son expresados en mediana (percentil 25, 75), media±desviación estándar, frecuencia(porcentaje) o porcentaje, según el caso. 2PN= 2 pronúcleos. D5= Día 5 de desarrollo embrionario.

Se compararon los resultados entre los distintos esquemas de inducción de la maduración ovocitaria en monoterapia (desglosando cada uno de ellos) incluyendo el esquema dual. Se observó que con el uso de la terapia dual, los resultados fueron similares comparado con el uso de agonista de GnRH en el número total de ovocitos, ovocitos en metafase II, cigotos 2 PN y de embriones totales, mientras que el uso de hCG-hp ofreció menor número de ovocitos en metafase II como inductor de la maduración ovocitaria en monoterapia.

Se observó que los valores de estradiol en el día del disparo fueron mayores con los esquemas de terapia dual y de agonista, comparado con el uso de hCG. No existió presentación de síndrome de hiperestimulación ovárica asociado al uso de inductor de la maduración ovocitaria mediante a-GnRH. (Tabla II)

Tabla II. Comparación entre los distintos esquemas de inductor de maduración ovocitaria

VARIABLE	Dual (n=32)	hCG-hp (n=912)	hCG-rec (n=375)	Agonista GNRH (n=78)	P
Edad en años	35.5 (31.2, 37)	38 (35, 41)	37 (34, 40)	35 (32, 39)	<0.0001
Índice de masa corporal (kg/m ²)	22.9±3.5	24.4±3.6	24.6±3.9	24.4±4.1	0.11
Número de ovocitos totales	18 (15, 25.7)	7 (3, 11)	10 (5, 15)	19 (14, 26.2)	<0.0001
# de ovocitos en metafase I	1 (0, 3)	0 (0, 1)	0 (0, 2)	1 (0, 2)	<0.0001
# de ovocitos en metafase II	15 (13, 18)	5 (3, 10)	8 (4, 13)	15 (12, 22)	<0.0001
# de cigotos 2PN	11 (9, 14.7)	4 (2, 7)	5 (2, 9)	11 (8, 15.7)	<0.0001
Dosis Gonadotropina total (UI/ml)	2702±578	2060±813	1965±646	1942±666	<0.0001
Estradiol final (pg/ml)	4925 (3704,7772)	1879 (1067,2728)	2549 (1436,3393)	3742 (2871,7001)	<0.0001
Tiempo de evolución de infertilidad en años	2 (1, 2.7)	2 (1, 4)	2 (1.2, 4)	2 (1, 4)	0.02
# embriones transferidos	0.5±0.9	1.2±1.3	1.2±1.3	0.8±1.2	0.002

VARIABLE	Dual (n=32)	hCG-hp (n=912)	hCG-rec (n=375)	Agonista GNRH (n=78)	P
# embriones vitrificados	4 (2, 6.7)	1 (0, 2)	1 (0, 3)	3 (0, 6)	<0.0001
Total de embriones	4.5 (2, 7)	2 (0, 3)	2 (1, 4)	4 (2, 6.2)	<0.0001
Síndrome de hiperestimulación ovárica	3 (9%)	3 (0.3%)	1 (0.3%)	0	0.02

Los valores son expresados en mediana(percentil 25, 75), media±desviación estándar o frecuencia(porcentaje) según el caso. 2PN= 2 pronúcleos. hCG-hp= gonadotropina coriónica humana altamente purificada. hCG-rec= gonadotropina coriónica humana recombinante. GNRH=Hormona liberadora de gonadotropinas.

DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio indican que la maduración ovocitaria inducida mediante el uso de terapia dual con un agonista de GnRH y una dosis estándar de hCG puede ser una estrategia eficaz para optimizar el número de ovocitos en metafase II disponibles en esquemas de hiperestimulación ovárica controlada para fertilización in vitro/ICSI en ciclos con antagonistas de GnRH. Comparado con el grupo en donde solo se utilizó un inductor de la maduración ovocitaria, el uso de la terapia dual mostró mayor número de ovocitos en metafase II, cigotos 2PN, embriones totales y embriones vitrificados.

Existen ventajas en la inducción de la maduración ovocitaria cuando se incluyen agonistas de GnRH. El efecto producido sobre el hipotálamo en primera instancia induce una liberación a mitad del ciclo de FSH, similar a lo que ocurre durante un ciclo de manera natural. Se ha demostrado en modelos animales que la FSH promueve la formación de receptores para LH en las células de la granulosa. (48) Este incremento de los receptores es crucial para que el folículo en maduración se prepare para este pico de LH que iniciará la cadena de eventos que culminarán en la ovulación y luteinización subsecuente de las células de la granulosa. Por otra parte, se ha observado que, en modelos animales, la FSH promueve el reinicio de la meiosis ovocitaria y la expansión del cúmulo. (26–29)

La importancia de la presencia de la FSH durante la maduración ovocitaria en humanos ha sido evidente a partir de estudios donde se demuestra que se obtiene un mayor número significativo de ovocitos maduros. (8,11,13,26,49) Nuestro estudio se compara a lo demostrado por Lamb y cols, donde investigaron el efecto de agregar un bolo único de FSH al disparo con hCG observando que esta estrategia incremento el número de ovocitos capturados y las tasas de fertilización. (50)

Una cuestión importante es la importancia del riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica asociado al uso de hCG como inductor de la maduración ovocitaria el cual puede ocurrir aun en pacientes consideradas como normorespondedoras, por lo que se debe tener precaución y vigilancia aún cuando se administre un agonista de GnRH de manera conjunta. (36)

La principal debilidad de nuestro estudio es su diseño retrospectivo y el tamaño de muestra en el grupo donde se utilizó el esquema dual como inductor de la maduración ovocitaria, sin embargo los resultados fueron favorables al observar que se obtiene un mayor número de ovocitos en metafase II siendo este el objetivo específico del inductor de la maduración ovocitaria ya que del total de

folículos que se desarrollan durante la hiperestimulación ovárica controlada, es el inductor de la maduración el que podrá reiniciar la meiosis en la que se encuentran arrestados y finalmente lograr obtener un número determinado de ovocitos maduros que podrán ser utilizados en reproducción asistida, ya que las tasas de fertilización, implantación, embarazo y recién nacido dependerán tanto de la calidad espermática de la muestra que se utilizará en reproducción asistida, comorbilidades maternas, complejos mecanismos endometriales involucrados en el proceso de implantación embrionaria, la misma calidad embrionaria que permita tanto la implantación como el desarrollo del embarazo y finalmente las posibles comorbilidades que pueden comprometer la obtención del recién nacido vivo.

CONCLUSIONES

El uso del disparo dual parece ser una alternativa que puede ofrecer mejores resultados al momento de la captura ovocitaria al observar un mayor número de ovocitos en metafase II. Se requiere efectuar ensayos clínicos aleatorizados con un tamaño de muestra y poder de estudio suficiente que permita corroborar el beneficio de la terapia dual y así confirmar nuestros hallazgos.

BIBLIOGRAFIA

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;108(3):393–406. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>
2. Committee P, Society A. Diagnostic evaluation of the infertile female: A committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2015;103(6):e44–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.019>
3. Pan MM, Hockenberry MS, Kirby EW, Lipshultz LI. Male Infertility Diagnosis and Treatment in the Era of In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection. *Med Clin North Am* [Internet]. 2018;102(2):337–47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.10.008>
4. Kasum M, Franulić D, Čehić E, Orešković S, Lila A. Kisspeptin as a promising oocyte maturation trigger for in vitro fertilisation in humans Kisspeptin as a promising oocyte maturation trigger for in vitro fertilisation in humans. 2017;3590(December).
5. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. 2002;8(6):559–77.
6. Madani T, Yeganeh LM. Comparing the efficacy of urinary and recombinant hCG on oocyte / follicle ratio to trigger ovulation in women undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles : a randomized controlled trial. 2013;239–45.
7. Bellavia M, Geyter C De, Streuli I, Ibecheole V, Birkhäuser MH, Cometti BPS, et al. Randomized controlled trial comparing highly purified (HP-hCG) and recombinant hCG (r-hCG) for triggering ovulation in ART. 2013;29(2):93–7.
8. Humaidan P, Bredkjær HE, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, et al. GnRH agonist (busereelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF / ICSI cycles : a prospective randomized study. 2005;20(5):1213–20.
9. Zhang J, Wang Y, Mao X, Chen Q, Hong Q, Cai R, et al. Dual trigger of final oocyte maturation in poor ovarian responders undergoing IVF / ICSI cycles. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2017;1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.09.002>
10. Zhou Xingyu, Guo Pingping, Xin Chen YD. Comparison of dual trigger with combination GnRH agonist and hCG versus. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;141(3):327–31.
11. Oliveira SA De, Calsavara VF, Cortés GC, Reproductive C. Final Oocyte Maturation in Assisted Reproduction with Human Chorionic Gonadotropin and Gonadotropin-releasing Hormone agonist (Dual Trigger). 2016;20(4):246–50.

12. Li S, Zhou D, Yin T, Xu W, Xie Q, Cheng D. Dual trigger of triptorelin and HCG optimizes clinical outcome for high ovarian responder in GnRH-antagonist protocols. 2018;
13. Engmann L, Diluigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome : a prospective randomized controlled study. 2008;89(1):84–91.
14. Abbara A, Clarke SA, Dhillon WS. Novel Concepts for Inducing Final Oocyte Maturation in In Vitro Fertilization Treatment. 2018;(November 2017):593–628.
15. Cota AMM, Oliveira JBA, Petersen CG, Mauri AL, Massaro FC, Silva LFI, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in assisted reproduction cycles : oocyte morphology. 2012;1–10.
16. Mafm Y, F VDV, Hg A, Griesinger G, Mh M, M VW. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2010;(11).
17. Kessler J, Reddy S, Shah H. Structures of IV-Glycosidic Gonadotropin* Carbohydrate. 1979;
18. D XLP, D QHM, D LSM, D QCP, D YFM, Aiai MD, et al. Dual trigger for final oocyte maturation improves the oocyte retrieval rate of suboptimal responders to. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;(August):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1068>
19. Castillo JC, Humaidan P, Bernabéu R. Pharmaceutical Options for Triggering of Final Oocyte Maturation in ART. 2014;2014.
20. Fries N, Testart J, Ph D, Belaisch-allart J, Hazout A, Frydman R. concentrations on embryo implantation. *Fertil Steril* [Internet]. 1988;49(1):118–22. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)59661-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)59661-7)
21. Valbuena D, Martin J, Ph D, Pablo L De, Ph D. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. 2001;76(5).
22. Brinsden P, Wada I, Tan S. Diagnosis, prevention and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995;102:767–72.
23. Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders does not affect the outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004;82(4):841–6.
24. Jahromi BN. Ovarian Hyperstimulation Syndrome : A Narrative Review of Its

- Pathophysiology , Risk Factors , Prevention , Classification , and Management. 2018;43(3).
25. Gonenf Y, Balakier H, Powell W, Casper RF. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist to Trigger Follicular Maturation for in Vitro Fertilization *. 1990;71(4):918–22.
 26. Imoedemhe DAG. Stimulation of endogenous surge of luteinizing hormone with gonadotropin-releasing hormone analog after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 1991;55(2):328–32. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54125-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54125-9)
 27. Eppig JJ. FSH stimulates hyaluronic acid synthesis by oocyte cumulus cell complexes. *Nature*. 1979;281(10):483–4.
 28. Strickland S, Beers WH. Studies on the role of plasminogen activator in ovulation. In vitro response of granulosa cells to gonadotrpins, cyclic nucleotides and prostaglandins. *J Biol Chem*. 1976;251(18):5694–702.
 29. Ulloa-aguirre A. FSH-induced resumption of meiosis in mouse oocytes : Effect of different isoforms. *Mol Hum Reprod*. 1999;5(8):726–31.
 30. Itskovitz J, Sc D. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist *. *Fertil Steril* [Internet]. 1991;56(2):213–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)54474-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)54474-4)
 31. Reissmannb T, KiiPKera W, Bauera O, Felberbaum E, Hasania S Al, Diedrich C, et al. Preserved pituitary response under ovarian stimulation with HMG and GnRH antagonists (Cetrorelix *) in women with tubal infertility. 1995;61:151–5.
 32. Cao S, Zhao C, Zhang J, Wu X, Zhou L, Guo X, et al. A minimum number of motile spermatozoa are required for successful fertilisation through artificial intrauterine insemination with husband’s spermatozoa. *Andrologia*. 2014;46(5):529–34.
 33. Felberbaum, R. Diedrich K. Ovarian stimulation for in-vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection with gonadotrophins and hormone analogues : agonists and antagonists. 1999;14:207–21.
 34. Mafm Y, F VDV, Hg A, Mh M, Griesinger G, M NM, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology (Review). 2014;(10).
 35. Humaidan P, Bredkjær E, Ph D, Westergaard G, Sc DM, Andersen CY, et al. 1 , 500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when

- gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction : a prospective , randomized , controlled study. 2010;93(3).
36. Humaidan P, Polyzos NP, Alsbjerg B, Erb K, Mikkelsen AL, Elbaek HO, et al. GnRHa trigger and individualized luteal phase hCG support according to ovarian response to stimulation : two prospective randomized controlled multi-centre studies in IVF patients. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2511–21.
 37. Fauser BC, Jong DDE, Olivennes F, Wramsby H, Tay C, Medicine R, et al. Endocrine Profiles after Triggering of Final Oocyte Maturation with GnRH Agonist after Cotreatment with the GnRH Antagonist Ganirelix during Ovarian Hyperstimulation for in Vitro Fertilization. 2015;87(July):709–15.
 38. Bar-ami S, Zlotkin E, Brandes JM, Itskovitz-eldor J, Bruce T, Faculty R. Failure of Meiotic Competence in Human Oocytes '. 1994;1107:1100–7.
 39. Avrech OM, Goldman GA, Rufas O, Stein A, Amit S, Yoles I, et al. Treatment Variables in Relation to Oocyte Maturation : Lessons from a Clinical Micromanipulation-Assisted In Vitro Fertilization Program. *J Assist Reprod Genet.* 1997;14(6):337–42.
 40. Shapiro B. 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.
 41. Fabris AM, Cruz M, Legidos V, Garcí JA. Dual Triggering With Gonadotropin- Releasing Hormone Agonist and Standard Dose Human Chorionic Gonadotropin in Patients With a High Immature Oocyte Rate. 2016;1–5.
 42. Castillo JC, Moreno, Joaquin, Dolz, Miguel, Bonilla-Musoles F. Successful Pregnancy Following Dual Triggering Concept (rhCG + GnRH Agonist) in a Patient Showing Repetitive Inmature Oocytes and Empty Follicle Syndrome : Case Report. *J Med Cases.* 2013;4(4):221–6.
 43. Griffin D, Feinn R, Engmann L, Nulsen J. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) and standard dose to improve oocyte maturity rates. *Fertil Steril.* 2014;1–5.
 44. Meyer L, Murphy LA, Gumer A, Reichman DE. Risk factors for a suboptimal response to gonadotropin-releasing hormone agonist trigger during in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril [Internet].* 2015;104(3):637–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.011>

45. Kasum M, Kurdija K, Orešković S, Čehić E, Pavičić- D, Škrgatić L. Combined ovulation triggering with GnRH agonist and hCG in IVF patients Combined ovulation triggering with GnRH agonist and hCG in IVF patients. 2016;3590(June).
46. Lin M, Wu FS, Lee RK, Li S, Ph D. 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>
47. Lin M, Wu FS, Hwu Y, Lee RK, Li R, Li S. Dual trigger with gonadotropin releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves live birth rate for women with diminished ovarian reserve. 2019;1–7.
48. Zeleznik AJ, Midgley AR, Reichert LE, Program RE. Granulosa Cell Maturation in the Rat: Increased Binding of Human Chorionic Gonadotropin Following Treatment with Follicle-Stimulating Hormone in Vivo 1. Endocrinology. 1973;95(3):818–25.
49. Oktay K, Rodriguez-wallberg KA. GnRH agonist trigger for women with breast cancer undergoing fertility preservation by aromatase inhibitor / FSH stimulation. Reprod Biomed Online. 2010;20(6):783–8.
50. Lamb J, Shen S, McCulloch C, Jalalian L, Cedars MI, Rosen MP. Follicle-stimulating hormone administered at the time of human chorionic gonadotropin trigger improves oocyte developmental competence in in vitro fertilization cycles : a randomized , double-blind , placebo-controlled trial. Fertil Steril [Internet]. 2011;95(5):1655–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.019>

ANEXOS.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIONES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA Y TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
DEPENDIENTES					
Número de ovocitos MII	Total de ovocitos que se encuentran en metafase II		Total de ovocitos observados al microscopio con extrusión del corpúsculo polar	Cuantitativa discreta	Ejemplo: 20 ovocitos MII
Número de ovocitos MI	Total de ovocitos que se encuentran en metafase I		Total de ovocitos observados al microscopio sin evidencia de extrusión del corpúsculo polar	Cuantitativa discreta	Ej. 2 ovocitos MI
Número total de ovocitos	Total de ovocitos que se obtienen en un ciclo de estimulación ovárica		Total de ovocitos observados al microscopio tras la aspiración folicular ovárica	Cuantitativa discreta	Ej. 27 ovocitos
Número de embriones disponibles para transferencia o criopreservación	Total de embriones con potencial de implantación	<p>Transferencia: Es la introducción de los embriones en el útero materno. Justo antes de la Transferencia Embrionaria se colocan los embriones seleccionados en medio de cultivo específico.</p> <p>Criopreservación: Proceso que se usa para congelar uno o más embriones y</p>	<p>Depende de varios factores que se produzca una correcta implantación del embrión:</p> <ul style="list-style-type: none"> -el endometrio esté adecuadamente preparado, -la receptividad del endometrio, 	Cuantitativa discreta	Ejemplo: 2 embriones

		conservarlos para su uso en el futuro.	<p>-la calidad embrionaria,</p> <p>-el momento exacto de la transferencia,</p> <p>-el embrión tenga potencial evolutivo</p>		
Síndrome de hiperestimulación ovárica	Consecuencia iatrogénica de la estimulación ovárica durante los tratamientos de infertilidad en ciclos de fertilización in vitro que puede resultar en consecuencias adversas y peligrosas para la salud de estas mujeres.		<p>Los factores que aumentan el riesgo son:</p> <p>Síndrome de ovario poliquístico: un trastorno reproductivo frecuente que causa períodos menstruales irregulares, crecimiento excesivo del vello y un aspecto inusual de los ovarios, según se puede observar al realizar una ecografía.</p> <p>Gran cantidad de folículos ováricos</p> <p>Menor de 30 años de edad</p> <p>Bajo peso corporal</p> <p>Nivel de estradiol (estrógeno) alto o que aumenta vertiginosamente antes de una inyección desencadenante de gonadotropina coriónica humana</p> <p>Episodios anteriores de síndrome de</p>	Cualitativa, dicotómica, nominal	Presencia Ausencia

			hiperestimulación ovárica		
Tasa de fecundación	Porcentaje de ovocitos que logran la extrusión de 2 cuerpos polares tras 16-18hrs de realizar la inyección intracitoplasmática de espermatozoides		Número de ovocitos correctamente fecundados entre el número de ovocitos en metafase 2, multiplicado por 100. Se expresa en porcentaje.	Cuantitativa continua	Ej. 80.6%
Tasa de embarazo clínico	Porcentaje de resultados de prueba de embarazo positiva por ciclo de transferencia embrionaria		Número de casos con cuantificaciones séricas de hormona gonadotropina coriónica humana fracción beta >2.0 mUI/mL expresados por 100 ciclos de transferencia embrionaria	Cuantitativa continua	Ej. 60.5%
Tasa de implantación	Porcentaje de los embriones transferidos que logran implantar en el útero materno.		Número de sacos gestacionales visibles entre el número de embriones transferidos, multiplicado por 100. Se expresa en porcentaje	Cuantitativa continua	Ej. 50.5%
Tasa de aborto	Porcentaje de abortos que se presentan en un número de embarazos estudiados		Número de abortos que se presentan entre el número de embarazos, multiplicado por 100. Se expresa en porcentaje	Cuantitativa continua	Ej. 35.5%
Tasa de recién nacido vivo	Porcentaje de recién nacido vivo por ciclo de transferencia embrionaria.		Número de recién nacido vivo expresado por 100 ciclos de transferencia embrionaria	Cuantitativa continua	Ej. 40.5%
INDEPENDIENTES					

Factor de infertilidad	Condición clínica que influye en la capacidad reproductiva de una pareja que cursa con infertilidad	Tuboperitoneal Neuroendócrino Uterino Cervical Masculino Inexplicable Oncológico Ovárico Perservación de la fertilidad	Diagnóstico emitido durante el protocolo de estudio de la pareja infértil que puede influir en la disfunción reproductiva natural de la pareja.	Cualitativa, politómica, normal.	Ej. Uterino
Tiempo de evolución de infertilidad	Tiempo transcurrido con infertilidad de la pareja		Número de años transcurridos de infertilidad a partir del momento en que se planeó el embarazo.	Cuantitativa continua	Ej. 1.5 años
Técnica de reproducción asistida	Método de reproducción asistida que se ofrece a una pareja para lograr un embarazo	ICSI (Inclusión intracitoplásmica de espermatozoides) FIV(Fertilización In vitro convencional) PICSI (Inclusión fisiológica intracitoplásmica de espermatozoides) Preservación de fertilidad (Criopreservación de ovocitos) No se realizó fecundación	Tipo de técnica que se utilizó para la fecundación.	Cualitativa politómica, nominal	ICSI FIV PICSI Criopreservación No se realizó fecundación
Dosis de gonadotropina total	Cantidad de gonadotropinas que se introduce al organismo durante un ciclo de estimulación.		Total de unidades internacionales de gonadotropinas que se utilizaron en un ciclo de	Cuantitativa discreta	Ej. 1500 UI

			hiperestimulación ovárica.		
Estradiol final	Concentración de estradiol que se mide en sangre mediante método cuantitativo		Concentración de estradiol sérico expresado en pg/mL que se determina previo al día de la administración del inductor de la maduración ovocitaria	Cuantitativa discreta	Ej. 3250 pg/mL
Inductor de la maduración ovocitaria	Medicamento utilizado en tratamiento de Reproducción Asistida cuyo objetivo es reanudar la meiosis de los ovocitos estimulados.	Hormona gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG rec) Hormona gonadotropina coriónica humana altamente purificada (hCG hp) Análogo agonista de hormona liberadora de gonadotropinas (a-GnRH) a-GnRh + hCG hp		Cualitativo politómica, nominal	(hCG rec) (hCG hp) (a-GnRH) a-GnRh + hCG hp
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento		Número de años transcurridos desde su nacimiento a la actualidad	Cuantitativa discreta	Ejemplo: 30 años.
Índice de masa corporal (IMC)	Es una razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo para evaluar su estado nutricional	Desnutrición: IMC <18.4 Normal: 18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad grado I: 30-34.9 Obesidad grado II: 35-39.9 Obesidad grado III: >40	Evaluación nutricional basado en la siguiente fórmula: IMC = peso en kg / (altura en cm) ²	Cuantitativa continua	Ejemplo: IMC 28.5

CRONOGRAMA

Actividades	Marzo (01 a 30)	Abril (01 a 30)	Mayo (01-10)	Mayo(11 a 31)
Definición del problema				
Justificación				
Antecedentes				
Marco teórico				
Diseño metodológico				
Recopilación de datos				
Elaboración de base de datos				
Análisis estadístico				
Resultados				
Discusión				
Conclusiones				
Propuestas				

ALGORITMO DE DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES

Algoritmo 1. Distribución de la población de estudio.

