



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Instituto VIDA Guadalajara

Puerta de Hierro

“Impacto del doble disparo en madurez ovocitaria en mujeres donadoras de óvulos en Instituto VIDA Guadalajara “

T E S I S

Para obtener el título de especialista
EN BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

Presenta

Dr. Marco Julio Carlón Grajales

Dr. Efraín Pérez Peña

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

Dr. Ernesto Pérez Luna

Jefe de Enseñanza

Ciudad de México, 2021



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.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar este trabajo especialmente a mi familia ya que sin ellos, sin su apoyo incondicional, nada de esto sería posible.

En especial agradecimiento a mi padre ya que el es para mi siempre un modelo a seguir, gracias a sus consejos, enseñanza y guía constante, he logrado tantas cosas y estoy donde debo de estar en este momento, el es, ha sido y siempre será de mis mayores pilares en la vida.

Así mismo, quiero agradecer a mi madre, quien siempre esta ahí para darme palabras de aliento y sin importar la circunstancia esta para apoyarme en cada paso que doy, su amor incondicional es y siempre será uno de mis principales motores para salir adelante.

A mis hermanas quienes han estado conmigo paso a paso de mi carrera y siempre me han apoyado, siempre me han impulsado a ser mejor y a pesar de todo siempre estan para mi.

He de agradecer a todos los doctores y profesores del Instituto VIDA Guadalajara, en especial al doctor Efraín Pérez Peña por permitirme ser parte de su equipo en esta etapa de formación y por toda la enseñanza que me brindo para lograr ser un subespecialista de calidad y poder ayudar a las mujeres mexicanas en búsqueda de un milagro, un agradecimiento al doctor Ernesto Pérez Luna por apoyarme en la aplicación del protocolo y las oportunidades de aprendizaje y a la doctora Kahiry Carolina Ledezma por su apoyo incondicional en estos 2 años.

Por ultimo, quiero agradecer a todos mis compañeros residentes que me han acompañado en estos dos años ya que sin ellos, nada sería igual, siempre impulsándome a ser mejor y haciendo cada día de trabajo mejor.

INFORMACION DE AUTORES

Dr. Marco Julio Carlón Grajales

Residente de segundo año de Biología de la Reproducción Humana del Instituto VIDA
Guadalajara

Dr. Efraín Pérez Peña

Profesor adjunto del curso de subespecialidad de Biología de la Reproducción Humana
del Instituto VIDA Guadalajara

Dr. Ernesto Pérez Luna

Jefe de enseñanza del curso de subespecialidad de Biología de la Reproducción
Humana del Instituto VIDA Guadalajara

INDICE

<u>ABSTRACT</u>	<u>5</u>
<u>INTRODUCCION</u>	<u>7</u>
<u>OBJETIVOS</u>	<u>8</u>
<u>MATERIAL Y METODOS</u>	<u>9</u>
<u>DEFINICION DE VARIABLES</u>	<u>9</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>11</u>
<u>DISCUSION</u>	<u>12</u>
<u>CONCLUSION</u>	<u>13</u>
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	<u>13</u>

**Impacto del doble disparo en madurez ovocitaria en mujeres donadoras de
óvulos en Instituto VIDA Guadalajara**

Dr. Marco Julio Carlón Grajales; Dr. Efraín Pérez Peña; Dr. Ernesto Pérez Luna

ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to compare the impact that the dual trigger has on oocyte maturity in normal responders such as egg donors.

Methods: This is a retrospective cross-sectional study in which the rate of mature eggs was analyzed in cycles triggered with dual trigger versus cycles triggered only with GnRh agonists in egg donor women at Instituto VIDA Guadalajara. In total, 30 egg donor women were analyzed, with a total of 60 cycles of controlled ovarian stimulation in a period of 1 year (January 2020 - January 2021).

Results: When evaluating the primary results, the percentage of mature oocytes had statistical significance ($p < 0.004$) in favor of group 2 (double shot) versus group 1 (21.0 +/- vs 16.96 +/- 7.94). Likewise, when evaluating the secondary outcomes, no statistical significance was found regarding the number of oocytes recovered ($p = 0.277$) when comparing both groups.

Conclusion: In our study, when evaluating the primary results, the percentage of mature oocytes had statistical significance ($p < 0.004$) in favor of group 2 (Dual Trigger) versus group 1 (21.0% vs 16.96%). More larger studies are needed to be able to make a recommendation regarding this dual trigger therapy in normal responders such as egg donors.

ABSTRACT

Objetivo: El objetivo de este estudio es comparar el impacto que tiene el dual trigger en la madurez ovocitaria y los desenlaces adversos en pacientes normo respondedoras (donadoras de óvulos).

Métodos: Se trata de un estudio transversal retrospectivo en el cual se analizó la tasa de óvulos maduros en ciclos disparados con dual trigger versus ciclos disparados solo con agonistas de GnRh en mujeres donadoras de óvulos en el Instituto VIDA Guadalajara. En total se analizaron 30 mujeres donadoras de óvulos, con un total de 60 ciclos de estimulación ovárica controlada en un periodo de 1 año (enero 2020 – enero 2021).

Resultados: Al evaluar los resultados primarios el porcentaje de ovocitos maduros tuvo significancia estadística ($p < 0.004$) a favor del grupo 2 (doble disparo) versus el grupo 1 (21.0 +/- vs 16.96 +/- 7.94). Así mismo, al evaluar los resultados secundarios no se

encontró significancia estadística respecto a la cantidad de ovocitos recuperados ($p = 0.277$) al comparar ambos grupos.

Conclusiones: En nuestro estudio, al evaluar los resultados primarios el porcentaje de ovocitos maduros tuvo significancia estadística ($p < 0.004$) a favor del grupo 2 (Dual Trigger) versus el grupo 1 (21.0% vs 16.96%). Se necesitan mas estudios de mayor tamaño para poder hacer una recomendación en cuanto a esta terapia de “dual trigger” en pacientes normo respondedoras como lo son las donadoras de óvulos.

INTRODUCCIÓN

La gonadotropina coriónica humana (hCG) ha sido usada con éxito por décadas como reemplazo para el pico natural de LH para la maduración ovocitaria en ciclos fertilización in vitro (FIV), sin embargo, por su vida media tan prolongada y su actividad luteotrópica sostenida, facilita la presentación del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), la complicación más frecuente y potencialmente mortal durante ciclos de FIV.^[1]

Como una alternativa al disparo para la maduración ovocitaria final con hCG, un disparo con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRHa) ha sido factible desde que los protocolos con antagonistas de GnRH fueron introducidos a los programas de FIV ya que, en contraste a la larga acción de la hCG la vida media más corta del pico endógeno de LH estimulado por los GnRHa, elimina casi por completo el riesgo de SHO y así mismo, se ha visto que se obtienen mayor ovocitos metafase II (MII) posterior a disparo con GnRHa que con hCG.^[1]

El “dual trigger” fue definido por primera vez como el concepto de una combinación de GnRHa y una dosis baja de hCG para la maduración ovocitaria final, principalmente para la prevención de SHO en altas respondedoras así mismo, la LH y FSH endógenas liberadas por esta combinación resulto en mayor número de ovocitos maduros, optimización en las tasas de embarazo en altas respondedoras comparado con la dosis tradicional de hCG (10,000 UI)^[2]. En 2018, Saijjao Li et al. ^[2] realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 206 parejas con altas respondedoras comparando el disparo con la dosis usual de hCG (10,000 UI) contra el dual trigger (0.2 mg de triptorelina y 2000 UI de rhCG) en el cual demostraron que la calidad embrionaria era mejor en aquellas en las que se uso dual trigger (52% vs 64%), así mismo, en el grupo control con solo hCG se reportaron 98 casos de SHO mientras que en el grupo con dual trigger se reportaron 43 casos.

Al evaluar la introducción de el agonista de GnRH como inductor de ovulación, reportaron, el aumento de ovocitos capturados en M II. Posterior a esto, se estableció el protocolo de dual trigger, con la administración conjunta de GnRHa y hCG para la inducción de la ovulación. El fundamento fisiológico se asocia con las ventajas del agonista de GnRH, que incrementa la concentración endógena de FSH a la par de LH, con funciones importantes en la maduración, y aumento en las tasas de recuperación y fertilización de ovocitos. El protocolo consiste en la administración de agonista de GnRH y hCG, 36 a 34 horas previas a la recolección de ovocitos, respectivamente. De esta forma, la oleada de FSH funciona como un doble activador en las células de la granulosa y, posteriormente, el efecto de hCG completa el potencial de activación ^[3].

OBEJTIVO PRIMARIO

Evaluar el impacto que tiene el dual trigger en la madurez ovocitaria en pacientes donadoras de óvulos.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Durante el ciclo 1: Evaluar la tasa de ovocitos recuperados cuando se usa solo aGnRH.
- Comparar los resultados obtenidos del ciclo 1 con los resultados del ciclo 2 (Dual Trigger).
- Caracterizar de manera demográfica a las mujeres donadoras de óvulos (IMC, edad).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal retrospectivo en el cual se analizó la tasa de óvulos maduros en ciclos disparados con dual trigger versus ciclos disparados solo con agonistas de GnRh en mujeres donadoras de óvulos en el Instituto VIDA Guadalajara. En total se analizaron 30 mujeres donadoras de óvulos con un rango de edad de 19 a 25 años, con un total de 60 ciclos de estimulación ovárica controlada en un periodo de 1 año (enero 2020 – enero 2021).

A todas las pacientes, a su ingreso al Instituto VIDA Guadalajara, se les realizó protocolo de estudio básico el cual abarca: historia clínica completa, ultrasonido ginecológico transvaginal, evaluación psicológica, evaluación por el servicio de genética, serológicas para VIH, Hepatitis Bs y Hepatitis C.

Las pacientes acudieron a la realización de ultrasonido transvaginal en día 2-3 del ciclo menstrual e iniciaron EOC con menotropinas (equivalente a 75 UI de hormona folículo estimulante (FSH) y 75 UI de hormona luteinizante (LH)) de acuerdo a las características individuales de la paciente con 225-300 UI diario. Se realizó seguimiento folicular por ultrasonido transvaginal el día 5 del ciclo y se modificó o mantuvo dosis de menotropinas de acuerdo a crecimiento folicular y se citaron nuevamente de acuerdo al crecimiento folicular. En el primer ciclo de estimulación ovárica controlada se realizó inducción de la ovulación cuando se encontraron 3 folículos o más con diámetro folicular mayor de 17 mm con 0.4 mg de aGnRH y se realizó la captura folicular 36 horas posterior al disparo. Posteriormente, al mismo grupo de mujeres donadoras, se le realizó un segundo ciclo con el mismo esquema de gonadotropinas e inducción de la ovulación con Dual Trigger (acetato de triptorelina 0.4 mg + 1500 UI de hCG recombinante).

Definición de variables

Se analizaron las siguientes variables: edad, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, alcoholismo, dosis de menotropinas, días de estimulación ovárica, dosis de hCGr, dosis de aGnRH, ovocitos esperados, ovocitos recuperados y ovocitos MII.

En la población estudiada se asignaron las siguientes definiciones operativas:

- *Dosis de menotropinas*: Cantidad de menotropinas utilizada durante el ciclo de estimulación ovárica.
- *Dosis de hCGr*: Dosis de hormona gonadotropina coriónica recombinante usada para la inducción de ovulación.
- *Dosis de aGnRH*: Dosis de agonistas de GnRH utilizada para la inducción de la ovulación.

- *Ovocitos esperados*: Cantidad de ovocitos esperados en base a los folículos mayores a 16 mm observados en el ultrasonido transvaginal previo a captura folicular.
- *Ovocitos recuperados*: Cantidad de ovocitos (maduros o inmaduros) recuperados en la captura folicular.
- *Ovocitos MII*: Cantidad de ovocitos en metafase II (maduros) observados posterior al proceso de denudación de los ovocitos recuperados.
- *Desenlaces adversos*:

Análisis estadístico

Se analizaron 30 pacientes con un total de 60 ciclos. Se estudiaron la tasa de ovocitos recuperados y ovocitos MII por ciclo de estimulación. Los resultados se analizaron mediante el programa estadístico Prism Graph Pad 9.0. De igual manera se analizó el IMC y la edad de las pacientes con respecto a las tasas de ovocitos MII obtenidos.

RESULTADOS

En cuanto a las características demográficas de las 30 pacientes se observó una muestra homogénea en edad y en IMC, estos resultados se muestran en la Tabla 1.

Variable	Media +/- DE (rangos)
Edad (años)	21.82 (19 - 25)
IMC (kg/m ²)	24.14 (18.99 - 31.05)
Días de estimulación	9.64 (8 - 13)

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada.

Así mismo al evaluar los resultados primarios el porcentaje de ovocitos maduros tuvo significancia estadística ($p < 0.004$) a favor del grupo 2 (Dual Trigger) versus el grupo 1 (21.0 +/- vs 16.96 +/- 7.94). (Cuadro 2) Es decir, 4 ovocitos maduros más en el grupo en el que se realizó la inducción de ovulación con dual trigger respecto a aquellas en las que solo se utilizó aGnRH.

Variable	Grupo 1 (n = 30)	Grupo 2 (n = 30)	p
Dosis (Unidades)	2136 +/- 411	2151 +/- 413.7	0.7
Ovocitos esperados	22.04 +/- 5.75	22.75 +/- 5.50	0.5
Ovocitos recuperados	23.50 +/- 9.55	25.46 +/- 5.68	0.2
Ovocitos MII	16.96 +/- 7.94	21.0 +/- 4.91	0.004*

Tabla 2. Resultados comparativos.

Al evaluar los resultados secundarios no se encontró significancia estadística respecto a la cantidad de ovocitos recuperados ($p = 0.277$) al comparar ambos grupos. Así mismo se observó que las dosis de menotropinas y la tasa de ovocitos esperados en ambos grupos fueron similares y no se observó significancia estadística.

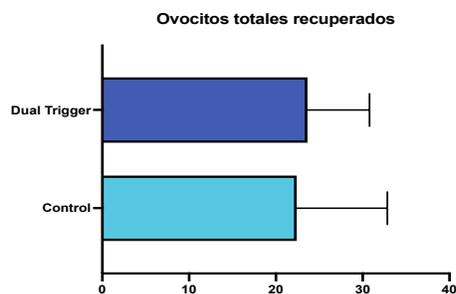


Figura 1. Numero de ovocitos totales recuperados

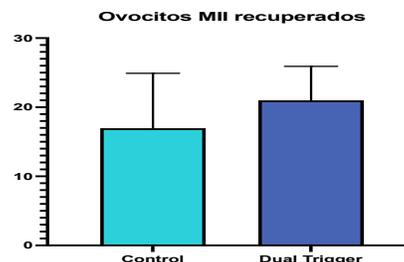


Figura 2. Numero de ovocitos MII recuperados

Así mismo, al evaluar la tasa de ovocitos maduros en las pacientes fumadoras versus las paciente no fumadoras, no se encontró significancia estadística, sin embargo, se observo una tendencia a obtener mayor tasa de ovocitos MII en aquellas pacientes sin exposición al tabaco. (Figura 3).

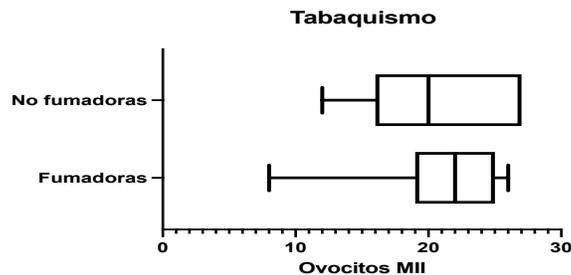


Figura 1. Tasa de ovocitos MII respecto a la exposición al tabaco

DISCUSION

Actualmente la técnica de doble disparo para la inducción de ovulación ha tomado importancia, principalmente en aquellas pacientes con baja respuesta, sin embargo, el caso de las mujeres donadoras de óvulos en las que se tiene la oportunidad de obtener una adecuada cantidad ovocitaria, el obtener la mayor cantidad de ovocitos MII es importante, y representan un grupo adecuado para la practica de esta técnica.

Una ventaja de el estudio realizado fue que la comparación de los dos grupos en los que se realizo inducción de la ovulación se llevo a cabo en la misma población, es decir, los dos esquemas de inducción de la ovulación se realizaron en la misma paciente, en diferentes ciclos de estimulación ovárica controlada. Si bien, la población es reducida (n=30), los resultados del presente estudio son relevantes en centros de reproducción donde se cuente con un programa de donación de óvulos.

En 2020, J. Hass et al ^[4], realizaron un estudio aleatorizado controlado de 155 pacientes con características de normo respondedoras (mismas que se observan este estudio) a las cuales, en el primer grupo, se realizo inducción de ovulación con hCG y al segundo grupo se realizo con aGnRH + hCG, en el cual el resultado primario fue la cantidad de ovocitos MII, y similar a nuestros resultados, se observo que en el grupo del doble disparo, existió mayor tasa de ovocitos MII recuperados (8.6 vs 10.3, P=0.009).

Así mismo, en un estudio realizado por Benjamin P. Jones et al ^[5], se realizo una comparativa entre pacientes a quienes se les indico distintos métodos de inducción de la ovulación: GnRha (69.7%), dual trigger (17.7%) y solo hCG (12.6%) y se observo, con una ligera superioridad que el porcentaje de óvulos maduros era mayor en las pacientes que recibieron dual trigger (80% vs 75%).

CONCLUSIÓN

En nuestro estudio, al evaluar los resultados primarios el porcentaje de ovocitos maduros tuvo significancia estadística ($p < 0.004$) a favor del grupo 2 (Dual Trigger) versus el grupo 1 (21.0% vs 16.96%). Consideramos que es una respuesta favorable y una terapia que otorga beneficios en un programa de donación de óvulos al buscar la mayor cantidad de ovocitos MII y lograr tener mayor cantidad de embriones disponibles para futuras transferencias. Sin embargo, pese a los buenos resultados observados en este estudio, consideramos se necesitan mas estudios de mayor tamaño para poder hacer una recomendación en cuanto a esta terapia de “dual trigger” en pacientes normo respondedoras como lo son las donadoras de óvulos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang J, Wang Y, Mao X. Dual trigger of final oocyte maturation in poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI cycles. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;35(6):701-707.
2. Li S, Zhou D, Yin T. Dual trigger of triptorelin and HCG optimizes clinical outcome for high ovarian responder in GnRH-antagonist protocols. *Oncotarget*. 2018;9(4):5337-5343.
3. Kably-Ambe, A. and Olavaria-Guadarrama, M., 2020. Técnica de doble disparo (double trigger) en pacientes normo respondedoras con bajo porcentaje de ovocitos maduros. *Ginecol Obstet Mex*, pp.244 - 251.
4. 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.
5. Jones BP, Al-Chami A, Gonzalez X, Arshad F, Green J, Bracewell-Milnes T, et al. Is oocyte maturity influenced by ovulation trigger type in oocyte donation cycles? *Hum Fertil (Camb)*. 2019;1–7.
6. Griffin D, Benadiva C, Budinetz T, Sueldo C, DiLuigi A, Nulsen J, et al. The dual trigger study: Rationale and study design of a prospective double-blind randomized clinical trial comparing pregnancy rates after co-administration of low dose hCG at the time of GnRH agonist trigger or 35 h later for the prevention of OHSS. *Contemp Clin Trials Commun*. 2017;8:18–24.
7. Alleyassin A, Ghasemi M, Aghahosseini M, Safdarian L, Sarvi F, Almasi-Hashiani A, et al. Final oocyte maturation with a dual trigger compared to human chorionic gonadotropin trigger in antagonist co-treated cycles: A randomized clinical trial. *Middle East Fertil Soc J*. 2018;23(3):199–204.
8. Oliveira SA de, Calsavara VF, Cortés GC. Final oocyte maturation in assisted reproduction with Human Chorionic Gonadotropin and gonadotropin-releasing hormone agonist (Dual Trigger). *JBRA Assist Reprod*. 2016;20(4):246–50
9. Chen C-H, Tzeng C-R, Wang P-H, Liu W-M, Chang H-Y, Chen H-H, et al. Dual triggering with GnRH agonist plus hCG versus triggering with hCG alone for IVF/ICSI outcome in GnRH antagonist cycles: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):17–26.
10. 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*. 2017;218:92–8.
11. Lu X, Hong Q, Sun L, Chen Q, Fu Y, Ai A, et al. Dual trigger for final oocyte maturation improves the oocyte retrieval rate of suboptimal responders to gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1356–62.