

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE UN ESQUEMA COMBINADO DE
FOLITROPINA DELTA MÁS MENOTROPINAS VERSUS MONOTERAPIA CON
FOLITROPINA DELTA SEGÚN EL GRUPO DE EDAD EN PACIENTES EN
TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA”**

POR:

DRA. TANIA ALEJANDRA VALENCIA SÁNCHEZ

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

NOVIEMBRE DEL 2025



Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado.

La tesis "COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE UN ESQUEMA COMBINADO DE FOLITROPINA DELTA MÁS MENOTROPINAS VERSUS MONOTERAPIA CON FOLITROPINA DELTA SEGÚN EL GRUPO DE EDAD EN PACIENTES EN TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA" que presenta la DRA. TANIA ALEJANDRA VALENCIA SANCHEZ, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en **BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA** ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

DR. RENÉ NÚÑEZ BAUTISTA

Director

Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

DR. VÍCTOR ALFONSO BATIZA RESENDIZ

Jefe(a) de Enseñanza

FERTILIDAD MEDICINA REPRODUCTIVA

DR. VÍCTOR ALFONSO BATIZA RESENDIZ

Profesor Titular de la Especialidad

FERTILIDAD MEDICINA REPRODUCTIVA

DR. EDUARDO AGUAYO MACIAS

Director(a) de Tesis

FERTILIDAD MEDICINA REPRODUCTIVA

DR. LORENZO GONZÁLEZ BERCHELMANN

Asesor(a)

FERTILIDAD MEDICINA REPRODUCTIVA

DR. EUGENIO ALFREDO GALINDO MARTINEZ

Asesor(a)

FERTILIDAD MEDICINA REPRODUCTIVA

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

“Comparación de la efectividad de un esquema combinado de folitropina delta más menotropinas versus monoterapia con folitropina delta según el grupo de edad en pacientes en tratamiento de reproducción asistida”

Resumen

La folitropina delta es una novedosa preparación de hormona folículo estimulante recombinante, expresada en una línea celular humana mediante tecnología de ADN recombinante. El objetivo de este estudio fue comparar la efectividad de ambos esquemas en pacientes menores y mayores de 35 años. Se realizó un estudio retrospectivo y observacional que incluyó pacientes sometidas a estimulación ovárica controlada, dividiéndolas por grupo etario y el tratamiento recibido. Se analizaron parámetros de respuesta ovárica, perfil hormonal, dosis de medicamentos y resultados del ciclo. Los resultados mostraron que las pacientes tratadas con el esquema combinado presentaron una mayor edad y niveles inferiores de hormona anti mülleriana. La dosis total de folitropina delta fue menor en el grupo combinado aunque la dosis total de gonadotropinas fue mayor. En cuanto a la respuesta ovárica, las pacientes menores de 35 años presentaron un número significativamente mayor de ovocitos recuperados y ovocitos maduros MII, lo que evidencia una mejor calidad y madurez ovocitaria en las mujeres bajo el esquema combinado. En conclusión, ambos esquemas son seguros y efectivos, con un posible beneficio del esquema combinado en pacientes de peor pronóstico reproductivo, especialmente en mujeres mayores de 35 años o baja reserva ovárica.

Palabras clave: Gonadotropinas, estimulación ovárica controlada, infertilidad, ovocito.

“Comparison of the effectiveness of a combined scheme of follitropin delta plus menotropins versus monotherapy with follitropin delta according to age group in patients undergoing assisted reproduction treatment”

Abstract

Follitropin delta is a novel recombinant follicle-stimulating hormone preparation, expressed in a human cell line using recombinant DNA technology. The objective of this study was to compare the effectiveness of two regimens in patients younger and older than 35 years. A retrospective, observational study was conducted, including patients undergoing controlled ovarian stimulation, divided by age group and treatment received. Parameters of ovarian response, hormonal profile, medication dosage, and cycle outcomes were analyzed. The results showed that patients treated with the combined regimen were older and had lower levels of anti-Müllerian hormone. The total dose of follitropin delta was lower in the combined group, although the total dose of gonadotropins was higher. Regarding ovarian response, patients younger than 35 years had a significantly higher number of retrieved oocytes and mature MII oocytes, demonstrating better oocyte quality and maturity in women using the combined regimen. In conclusion, both regimens are safe and effective, with a possible benefit of the combined regimen in patients with a worse reproductive prognosis, especially in women over 35 years of age or with low ovarian reserve.

Keywords: gonadotropins, controlled ovarian stimulation, infertility, oocyte.

Monterrey, N.L. a 6 de noviembre del 2025.

ASUNTO: Carta de liberación de Tesis

A QUIEN CORRESPONDA:

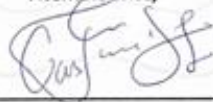
Por medio de la presente, el comité de investigación de FERTILITÀ Medicina Reproductiva hace constar que la tesis titulada:

"COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD DE UN ESQUEMA COMBINADO DE FOLITROPINA DELTA MAS MENOTROPINAS VERSUS MONOTERAPIA CON FOLITROPINA DELTA SEGÚN EL GRUPO DE EDAD EN PACIENTES EN TRATAMIENTO DE REPRODUCCION ASISTIDA"

Elaborada por la Dra. Tania Alejandra Valencia Sánchez ha sido revisada y aprobada; y no encuentra objeción alguna para la presentación y defensa de dicha tesis.

Por lo anterior, se libera el presente proyecto para su evaluación académica final, quedando constancia de que se llevo a cabo conforme a los principios éticos y de investigación aplicables.

Atentamente,



Dr. Alfonso Gerardo Castañeda Loya
Presidente del Comité de Investigación

Monterrey, N.L. 6 de Noviembre 2025

ASUNTO: Carta de Liberación de Tesis**A QUIEN CORRESPONDA:**

Por medio de la presente, el **Comité de Ética de Fertilità Medicina Reproductiva** hace constar que la tesis titulada:

"COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE UN ESQUEMA COMBINADO DE FOLITROPINA DELTA MAS MENOTROPINAS VERSUS MONOTERAPIA CON FOLITROPINA DELTA SEGÚN EL GRUPO DE EDAD EN PACIENTES EN TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA"

Elaborada por la **Dra. Tania Alejandra Valencia Sánchez**, estudiante del programa de **Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana, generación 2024-2026**, ha sido revisada y aprobada por este Comité en lo que respecta a los aspectos éticos y de confidencialidad de los datos de los pacientes participantes.

Tras la revisión correspondiente y la verificación del cumplimiento de las normas éticas nacionales e institucionales para la investigación en seres humanos, este Comité no encuentra objeción ética alguna para la presentación y defensa de dicha tesis.

Por lo anterior, se **libera el presente proyecto** para su evaluación académica final, quedando constancia de que se llevó a cabo conforme a los principios éticos y las disposiciones nacionales aplicables.

Atentamente


Dra. Carmen Adriana Islas Escudero
Presidente

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.....	1
Bases fisiológicas de la función ovárica y hormonal.....	1
Ciclo menstrual	2
Evolución y gonadotropinas	3
Estimulación ovárica controlada.....	6
Folitropina delta	7
Menotropinas	8
MARCO CONCEPTUAL.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS	15
MATERIAL Y MÉTODOS	16
A) TIPO DE ESTUDIO	16
B) DISEÑO DE ESTUDIO.....	16
C) POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	16
D) CRITERIOS DE SELECCIÓN	17
Criterios de inclusión	17
Criterios de exclusión	17
Criterios de eliminación	17
□ CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	17
RECURSOS.....	18
HUMANOS	18
FÍSICOS	19
FINANCIEROS	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
METODOLOGÍA OPERACIONAL	21
RESULTADOS	21
CONCLUSIONES.....	28
CRONOGRAMA.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXOS	39
OPERALIZACIÓN DE VARIABLES	39

MARCO TEÓRICO

La infertilidad se define como la incapacidad para lograr un embarazo clínico tras 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección anticonceptiva. En México afecta de 2-4 millones de parejas que representan al 15% en edad reproductiva y puede ser atribuible a causas femeninas, masculinas, mixtas o inexplicable. (1)

En las mujeres, las alteraciones ovulatorias, las enfermedades tubáricas, la endometriosis y la disminución de la reserva ovárica representan las causas más comunes. De todos los factores de riesgo que existen para infertilidad; la edad materna representa un factor pronóstico determinante en medicina reproductiva, ya que afecta tanto la cantidad como la calidad ovocitaria, a partir de los 35 años se observa una disminución progresiva de la reserva ovárica y un aumento en la tasa de aneuploidías, lo que reduce la probabilidad de embarazo clínico y nacimiento vivo por ciclo de FIV (fertilización in vitro). (2)

Bases fisiológicas de la función ovárica y hormonal

La hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) fue una de las primeras hormonas del hipotálamo en ser secuenciadas y caracterizadas. Se trata de un decapeptido (pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂) cuya estructura fue descubierta en 1971 por el grupo del premio Nobel Andrew V. Schally; más tarde, su papel como regulador clave del eje hipófisis-gonadal se hizo cada vez más claro. En los seres humanos, el gen GnRH se localiza, como una sola copia del gen, en el brazo corto del cromosoma 8 (8p21-p11.2) y se organiza en cuatro exones y tres intrones. (3)

En la actualidad se reconoce ampliamente que la GnRH se sintetiza en un pequeño subconjunto de neuronas hipotalámicas; Estas neuronas secretan la neurohormona de forma pulsátil en el sistema sanguíneo portal hipofisario, a través del cual es transportada a la glándula pituitaria anterior.



Al unirse a receptores específicos (receptores de la hormona liberadora de gonadotropina, GnRHR) en los gonadotropos hipofisarios, la GnRH estimula la biosíntesis y la liberación de las dos gonadotropinas (hormona luteinizante, LH; hormona estimulante del folículo, FSH), regulando así en última instancia la gametogénesis y la esteroidogénesis gonadal en ambos sexos. (3)

La GnRHR hipofisaria humana es una proteína de 328 aminoácidos que está codificada por un gen localizado en el cromosoma 4 (4q13). Este receptor acoplado a proteína G se caracteriza por la presencia de una cola citoplasmática de carboxiterminal (1-2 aminoácidos) excepcionalmente corta, que ha demostrado ser importante para la internalización y desensibilización del receptor (al menos para otros receptores acoplados a proteína G); por esta razón, la GnRHR hipofisaria se internaliza con relativa lentitud y no sufre una desensibilización rápida. Para ser activadas, las GnRHR hipofisarias requieren una estimulación pulsátil por GnRH. (4)

Las neuronas GnRH se someten a una modulación precisa para sincronizar la liberación pulsátil de GnRH en los vasos porta hipotálamo-hipofisarios para inducir una secreción correcta de gonadotropinas. Los pulsos de GnRH en las mujeres presentan variaciones a lo largo de las distintas fases reproductivas, afectando el desarrollo de las funciones sexuales y el ciclo ovulatorio. (4)

Además, la síntesis de LH y FSH está regulada por la frecuencia de los impulsos de GnRH, con FSH favorecida por frecuencias de pulso lentas (<1 pulso/2-3 h) y LH favorecida por frecuencias de pulso rápidas (1 pulso/60-90 min). En todas las especies, el generador de pulsos de GnRH actúa como un regulador en la liberación de gonadotropinas, estimulando el rápido incremento de la secreción de estradiol durante la fase folicular tardía, lo que provoca el aumento de LH antes de la ovulación. (3)

Ciclo menstrual

El ciclo menstrual se divide en dos fases: folicular y lútea. La fase folicular inicia con la menstruación y finaliza antes del pico de LH (ovulación), mientras que la fase lútea comienza con dicho pico y concluye con el inicio de un nuevo sangrado menstrual. (5)

En promedio el ciclo dura 28 días con una fase lútea constante de 14 días; mientras que la fase folicular puede variar. El inicio de la fase folicular se caracteriza por bajos niveles séricos de estradiol (E2) y progesterona (PG4). (5)

La ausencia de retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo–hipófisis incrementa la secreción pulsátil de GnRH, lo que a su vez eleva las concentraciones de FSH y LH. Este incremento de FSH promueve la maduración de varios folículos, de los cuales solo uno se convertirá en folículo dominante, alcanzando un tamaño aproximado de 18 a 22 mm al final de la fase. El E2 producido por estos folículos estimula el crecimiento y engrosamiento del endometrio, preparándolo para una posible implantación embrionaria. Cuando los niveles de E2 alcanzan un umbral crítico entre 200 y 300 pg/mL, el mecanismo de retroalimentación cambia a positivo, generando un marcado aumento en la secreción de LH y un incremento menor de FSH. Aproximadamente 36-50 horas después de este pico, se libera el ovocito del folículo dominante hacia la trompa de Falopio. Posteriormente, el folículo se transforma en cuerpo lúteo, estructura que secreta PG4, la cual inhibe nuevas liberaciones de LH y FSH y promueve la maduración del endometrio en su fase secretora. (2)

Evolución y gonadotropinas

En 1910 se presentó la primera prueba experimental que indica que la glándula pituitaria desempeña un papel en la regulación de las gónadas. Se demostró que la eliminación parcial de la hipófisis provocó atrofia de los órganos genitales en perros adultos y falta de desarrollo sexual en cachorros. Para 1912, Aschner corroboró estos descubrimientos y propuso además que la función de la glándula pituitaria está vinculada a los centros superiores del cerebro. Observó que tanto hombres como mujeres con enfermedades, tumores o lesiones en la hipófisis, el tallo pituitario y los centros del bulbo raquídeo desarrollaban hipopituitarismo, lo que resultaba en atrofia de las gónadas. (6)

En 1910 se presentó la primera prueba experimental que indica que la glándula pituitaria desempeña un papel en la regulación de las gónadas. Se demostró que la eliminación parcial de la hipófisis provocó atrofia de los órganos genitales en perros adultos y falta de desarrollo sexual en cachorros. Para 1912, Aschner corroboró estos descubrimientos y propuso además que la función de la glándula pituitaria está vinculada a los centros superiores del cerebro. Observó que tanto hombres como mujeres con enfermedades, tumores o lesiones en la hipófisis, el tallo pituitario y los centros del bulbo raquídeo desarrollaban hipopituitarismo, lo que resultaba en atrofia de las gónadas. El rápido desarrollo de la pubertad sexual. Estos experimentos pioneros revelaron que la función ovárica está regulada por la pituitaria. Un año más tarde en 1927, Ascheim y Zondek demostraron que la sangre y la orina de mujeres embarazadas contenían una sustancia estimulante de las gónadas. Y en 1929, Zondek propuso la idea de que la pituitaria secreta dos hormonas que estimulan las gónadas. A estas sustancias biológicas las denominó «Prolan A» y «Prolan B». La palabra «Prolan» probablemente deriva del latín «proles», que significa «descendiente». Al introducir este nombre, Zondek sin duda quiso dar a entender que estas sustancias eran el «spiritus movens» de la función sexual, las hormonas maestras que controlan todas las hormonas sexuales gonadales y, por tanto, son las responsables del mantenimiento de la especie. (6)

Para 1930, Smith demostró que la extirpación de la glándula pituitaria en ratas y ratones impedía su desarrollo sexual y que la remoción de esta glándula en animales adultos sin dañar el cerebro resultaba en una marcada atrofia de los órganos genitales. Paralelamente, Zondek encontró que tanto la sangre como la orina de mujeres posmenopáusicas contenían gonadotropinas. Propuso que la Prolan A estimulaba el crecimiento folicular, que la Prolan A y la Prolan B juntas inducían la secreción de "foliculina", y que la Prolan B era responsable de la ovulación, la formación del cuerpo lúteo y la secreción de luteína y foliculina. Estas dos hormonas además promovían la transformación glandular del endometrio, estimulando la proliferación endometrial y ocasionando cambios en el epitelio vaginal. Zondek concluyó que la dinámica de la secreción de Prolan A por la hipófisis anterior, junto con el momento preciso de la liberación de Prolan B, regía el ritmo de la función ovárica, controlando así la proliferación

y la actividad del endometrio para crear un entorno óptimo para la implantación del óvulo fertilizado. En este mismo año, las gonadotropinas extraídas de la hipófisis porcina fueron producidas por IG Farbenindustrie AG, Leverkusen, Alemania, y utilizadas clínicamente para tratar a pacientes. Dos años después en 1932, se lanza el extracto de Prolan B al mercado bajo el nombre 'Pregnon'. Sin embargo, debido a la similitud con otra marca comercial, el nombre se cambió más tarde a 'Pregnyl'. (6)

En 1939, se estableció el estándar internacional para hCG bajo los auspicios de la Liga de las Naciones. La Unidad Internacional (UI) se definió como la actividad contenida en 0,1 mg de la preparación estándar. No fue sino hasta el año de 1940 que las preparaciones urinarias purificadas de hCG estuvieron disponibles. Y en 1942, se publicaron de forma independiente dos importantes monografías: “Sustancias anti gonadotróficas” y “El factor anti gonadotrófico con consideración del problema anti hormonal”. Ambas afirmaban que las gonadotropinas de origen animal producían 'antihormonas', que reducían la capacidad de respuesta ovárica en los seres humanos. (6)

En 1943, demostró que la gonadotropina se producía in vitro en un cultivo de tejido placentario, lo que demostró de manera concluyente que la placenta, no la hipófisis, era responsable de la elaboración de la hormona. Esta propiedad estimulante de las gónadas se manifestaba en las vellosidades coriónicas y era especialmente marcada en las células de Langhans citotrofoblásticas. Para el año de 1945, Hamblen et al, demostraron que la administración de PMSG durante la fase folicular, seguida de la aplicación de hCG 12-18 días después, dio como resultado un endometrio secretor y embarazos después de un coito correctamente planificado llamándolo el “tratamiento ideal”. (6)

Daume comparó los resultados de la inducción de la ovulación mediante extracto de gonadotropina de oveja con los obtenidos utilizando hMG (menotropina) urinaria. La tasa de embarazo por ciclo de tratamiento fue de 11,5 y 12,7% para las preparaciones animales y humanas respectivamente. En 1958, la primera preparación de hMG para uso clínico, 'Pergonal 25 Serono', se registró en Italia. (6)

Y en 1960, se introdujo el uso de hMG en humanos que condujo a los cambios esperados y deseables en el endometrio, el epitelio vaginal y la excreción de esteroides. En 1961, se registró la primera inducción exitosa de la ovulación seguida de embarazos en mujeres anovulatorias hipogonadotróficas utilizando un régimen secuencial de aumento/reducción. (6)

Estimulación ovárica controlada

La EOC/HOC es un procedimiento medico diseñado para inducir el crecimiento de múltiples folículos ováricos y así aumentar la probabilidad de obtener óvulos/ovocitos maduros (metafase II) y posteriormente embriones viable, constituye la primera etapa en muchos protocolos de fertilización in vitro (FIV) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), a diferencia del ciclo natural donde el principal objetivo es el crecimiento mono folicular. (7) Tener más ovocitos significa más embriones, lo que ofrece la posibilidad de tener una mejor selección de embriones, y esto ayudando a mejorar las tasas de embarazo. En los protocolos convencionales de estimulación ovárica, la administración de gonadotropinas exógenas mantiene las concentraciones de FSH y LH por encima de un umbral crítico necesario para estimular el desarrollo de muchos folículos, lo que permite la recuperación de múltiples ovocitos en un solo ciclo. (8) (9)

Las gonadotropinas son las hormonas clave para inducir el desarrollo folicular durante la estimulación ovárica controlada. Entre las más utilizadas en reproducción asistida se encuentran la hormona FSH y la LH, de las cuales existen diversas preparaciones, incluyendo gonadotropinas urinarias y recombinantes altamente purificadas. (10)

Las gonadotropinas son la folitropina alfa, beta, delta y las menotropinas, estas últimas contienen una mezcla de FSH y LH en proporciones variables. Sin embargo, una estimulación excesiva o mal ajustada puede conllevar riesgos como el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) o una respuesta insuficiente, lo que subraya la necesidad de individualizar la dosificación y seleccionar el protocolo más adecuado para cada paciente. (8) (11)

Las variables más utilizadas individualización son la edad, el índice de masa corporal (IMC), los niveles de AMH (hormona antimulleriana) y el recuento de folículos antrales (AFC). Hay diferentes tipos de protocolos para EOC, los más habituales son el protocolo con antagonistas de GnRH y el protocolo largo con agonistas. El primero ofrece un inicio flexible y menor riesgo de SHO, mientras que el protocolo largo suprime el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. La EOC representa una estrategia para tener mejores resultados reproductivos en reproducción asistida y para disminuir riesgos en mujeres con distintos perfiles de respuesta. (8) (11)

La edad materna es un determinante crítico en el éxito de los tratamientos de reproducción asistida. A medida que avanza la edad cronológica, especialmente después de los 35 años, se observa un deterioro progresivo en la cantidad y calidad de los ovocitos, con una disminución en las tasas de fertilización, implantación y embarazo, y un aumento en la tasa de aneuploidías embrionarias. (12) (13)

Folitropina delta

La folitropina delta es la hormona folículo estimulante recombinante (rFSH) más reciente y la primera expresada en una línea celular humana PER.C6VR mediante tecnología de ADN recombinante, lo que le confiere un perfil de glicosilación similar al de la FSH humana nativa y obteniendo diferencia con la FSH alfa y beta que son derivadas ambas del CHO; caracterizado por una cadena de ácido siálico con enlaces $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$ que mejora su farmacocinética haciéndola una rFSH 60% más potente; estas características de glicosilación induce un menor acalaramiento y una mayor respuesta ovárica que otras preparaciones de FSH. (14) (15)

Actúa en las células de la granulosa a nivel ovárico promoviendo la proliferación, esteroidogénesis y foliculogénesis. Además, la folitropina delta es la primera rFSH con un algoritmo de dosificación personalizado basado en la AMH y el peso corporal para lograr una respuesta ovárica óptima. (16) (17)

Este algoritmo de dosificación en microgramos (μg) se desarrolló teniendo en cuenta su perfil farmacocinético y farmacodinámico único, lo que facilita una respuesta ovárica con menor riesgo de SHO en comparación con los tratamientos existentes previos. (16) (17)

La eficacia y seguridad de esta rFSH se han demostrado en numerosos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en diversas poblaciones de pacientes. Este modelo ha sido validado en ensayos clínicos como ESTHER-1, STORK y BEYOND. (18) (19) (20)

El algoritmo en la práctica diaria es el de a continuación:

- AMH <2.1 ng/mL: $12 \mu\text{g}/\text{día}$ (0.36mL) (21)
- AMH <2.1 ng/mL: dosis decreciente ($0.19\text{--}0.10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ según peso). (21)

Donde la dosis diaria (μg) se calcula de la siguiente manera:

$$= ((12 \times \text{AMH (ng/mL)}) - (0.10 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)})). \quad (22)$$

Menotropinas

Las menotropinas (hMG), derivadas de orina de mujeres posmenopáusicas contienen FSH y LH en proporciones variables. Su actividad biológica las convierte en una opción útil para inducir la maduración folicular y apoyar la esteroidogénesis ovárica. La acción sinérgica de las gonadotropinas con folitropina delta puede favorecer esta maduración ovocitaria y el desarrollo embrionario, y esta combinación se realiza para aprovechar las ventajas de una estimulación con aporte adicional de LH exógena sobretodo en pacientes de edad materna avanzada, baja reserva ovárica o antecedentes de mala respuesta ovárica en estimulaciones previas. (23) (24)

El principal componente activo de las menotropinas es la FSH, responsable del reclutamiento y crecimiento folicular, mientras que la LH estimula la producción de andrógenos en las células de la teca, que luego son aromatizados a estrógenos en las células de la granulosa. Este entorno hormonal sinérgico favorece la maduración ovocitaria, y ha sido propuesto como beneficioso en ciertos subgrupos de pacientes, especialmente en mujeres mayores de 35 años o con baja respuesta ovárica. (2) (25)

A diferencia de las FSH recombinantes, las menotropinas presentan una mayor variabilidad en su composición debido a su origen urinario. Sin embargo, esta variabilidad puede ser ventajosa en algunos perfiles clínicos, ya que la LH exógena puede compensar deficiencias intrínsecas del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. (24) (26)

En términos de seguridad, las menotropinas tienen un riesgo comparable de síndrome de hiperestimulación ovárica respecto a las FSHr, aunque este riesgo puede aumentar si no se realiza una monitorización estricta. Su uso ha disminuido en protocolos estándares, pero siguen siendo ampliamente utilizadas en casos seleccionados o como parte de protocolos personalizados. (27)

MARCO CONCEPTUAL

En reproducción asistida y especialmente en la estimulación ovárica controlada se habla de una correcta respuesta ovárica cuando se capturan óvulos en metafase II para su posterior fertilización. El éxito de la EOC está condicionado tanto por el protocolo empleado como por la dosis de gonadotropinas administradas. La elección del protocolo adecuado se realiza tomando en cuenta características individuales de la paciente, tales como la edad, la reserva ovárica, el IMC y la respuesta observada en tratamientos previos de reproducción asistida. (28)

La edad de la paciente es uno de los predictores pronósticos más importantes, ya que impacta tanto la cantidad como la calidad de los ovocitos. A partir de los 35 años, la disminución progresiva de la reserva ovárica y el aumento en la tasa de aneuploidías reducen significativamente la probabilidad de embarazo clínico y recién nacido vivo por ciclo de FIV. En este contexto, se han propuesto esquemas de estimulación ovárica combinados, como el uso de folitropina delta más menotropinas, como estrategia para optimizar los resultados clínicos en mujeres mayores o con baja respuesta esperada. (29)

La lógica detrás de esta combinación radica en ofrecer una estimulación controlada y personalizada mediante dosis individualizadas de rFSH, junto con un aporte adicional de LH exógena, que puede ser beneficioso para promover una adecuada esteroidogénesis y maduración ovocitaria. (30) (31)

Existe un interés particular en la estimulación ovárica en pacientes mayores de 35 años y en paciente con baja respuesta ovárica, en ellas se ha propuesto que la adición de LH recombinante (rLH) aumenta la respuesta ovocitaria, la calidad folicular y, por ende, incrementa la posibilidad de fecundación, buen desarrollo embrionario, mayores tasas de implantación y poder tener un hijo vivo y sano en casa, por lo que en el 2018, Lezama-Ruvalcaba et al., analizaron en México los resultados en ciclos de FIV-ICSI de dos protocolos de estimulación ovárica en mujeres mayores de 35 años e investigaron si agregar rLH a rFSH en un protocolo de estimulación mejora la respuesta ovárica y, en consecuencia, las tasas de embarazo en este grupo poblacional y reportaron un mayor número de ovocitos recuperados en el grupo combinado rFSH + rLH, lo que sugiere que la adición de LH o menotropinas puede mejorar el rendimiento en determinados perfiles de pacientes, reforzando que la efectividad de la estimulación puede mejorar con esquemas combinados frente a monoterapia. (32) (33)

Diversos estudios han evaluado la efectividad de ambos esquemas en diferentes grupos etarios. En el trabajo de Fujii et al en el 2024, se observó que el grupo tratado con folitropina delta presentó una mayor cantidad de ovocitos recuperados y maduros en comparación con los grupos que recibieron hMG o folitropina alfa, incluso en pacientes con edad avanzada, a pesar de requerir una menor dosis total de gonadotropinas. (24) (15)

En un meta análisis realizado por Lobo et al en 2024 donde se incluyeron más de 1,700 pacientes de 5 ECA reporto que la tasa de nacido vivo disminuía con la edad pasando de 32% en mujeres menores de 35 años a 24% en mujeres de 35-42 años y demostró que la individualización de la dosis con folitropina delta logra aumentar estas tasas a un 34% al recuperar entre 8 y 14 ovocitos durante la EOC, además presenta una

menor incidencia de SHO en comparación con los protocolos tradicionales de gonadotropinas. (34) (18)

Asimismo, el meta análisis de Palomba et al en el mismo año confirmó la efectividad del algoritmo de la folitropina delta y que su uso se asocia con una reducción significativa del riesgo de SHO y menor necesidad de intervenciones preventivas frente a la folitropina alfa o beta, por lo que la evidencia actual sugiere que en mujeres menores de 35 años, la monoterapia con folitropina delta individualizada proporciona una respuesta ovárica óptima con tasas de embarazo y nacidos vivos comparables o superiores a otros protocolos y menor riesgo de SHO. (27)

En términos de eficacia clínica, el estudio ESTHER-1 publicado en el 2024 evidencia que la folitropina delta ha demostrado ser no inferior a la folitropina alfa en tasa de embarazo clínico y reduce significativamente la necesidad de intervenciones para evitar el SHO, tales como cancelaciones de ciclos, uso de agonistas GnRH o agonistas de dopamina. También reporta que en pacientes con baja reserva ovárica y por ende mal pronóstico, la folitropina delta mantiene resultados comparables versus otras folitropinas. (19) (35)

La estratificación por edad, reserva ovárica e IMC constituyen elementos claves para interpretar la efectividad durante la EOC. En la mayoría de los estudios analizan poblaciones heterogéneas sin estratificarlas de manera adecuada según los niveles de reserva ovárica, lo que dificulta y limita la comparabilidad de los resultados reproductivo y explica la amplia variabilidad observada en las tasas de respuesta y resultados reproductivos finales. En este sentido, la evidencia que Xu et al reportó en su meta análisis fue que la relación entre dosis de FSH y tasa de nacidos vivos varía según la edad (OR 0.92 vs 1.06; $p < 0,05$), lo que refuerza el planteamiento de estratificar por edad a las pacientes. (36)

En pacientes con baja reserva ovárica o mayores de 35 años, meta análisis como el de Palomba et al y el DELTA Study publicados en el 2024 han reportaron que la adición de menotropinas al protocolo de estimulación ovárica puede favorecer el desarrollo de blastocistos e incrementar los resultados reproductivos enfatizando en la tasa

implantación; especialmente cuando se combina con un esquema personalizado de rFSH, además ambos meta análisis confirman que el algoritmo de dosificación basado en IMC y AMH se traduce en buena respuesta ovárica (11 ovocitos como media) y una tasa de embarazo clínico aceptable del 30% aproximadamente, resultados que refuerzan la estrategia de dosificación personalizada. (27) (37)

En este escenario, la adición de menotropinas cobra relevancia, por lo que se ha propuesto que la LH presente en hMG puede beneficiar la esteroidogénesis en las células de la teca y mejorar la maduración ovocitaria, particularmente en mujeres con baja respuesta esperada.

En el estudio de Fujii et al del 2024 se demostró que aunque la folitropina delta en monoterapia obtuvo resultados reproductivos superiores en mujeres jóvenes, en pacientes de mayor edad o con niveles de FSH basal aumentados obtuvieron una respuesta ovárica fue menos favorable, sugiriendo una potencial indicación para esquemas combinados durante la EOC. (24)

Sin embargo, la dosis total de gonadotropinas requerida suele ser mayor con hMG, lo que puede tener implicaciones en el costo y la duración del tratamiento para la paciente. (35)

En términos de seguridad, el esquema con folitropina delta, ya sea en monoterapia o combinación, presentaron consistentemente menores tasas de SHO del 2.2% en comparación con esquemas tradicionales, tanto en mujeres mayores y menores de 35 años. (38)

Otro hallazgo relevante es que la relación entre el número de ovocitos recuperados y la probabilidad de embarazo no es lineal, el rango óptimo de ovocitos para maximizar la tasa de nacidos vivos es de 8 a 14. En mujeres mayores, alcanzar este umbral puede requerir estrategias de estimulación más agresivas o combinadas, mientras que en mujeres jóvenes se puede lograr con dosis más bajas y mayor seguridad. (39) (40)

En el 2025, se publicó el estudio multicéntrico ADAP-1 con el objetivo de comparar la respuesta ovárica utilizando la dosis convencional de folitropina delta comparada con folitropina alfa en mujeres sometidas a estimulación ovárica. El protocolo de estimulación ovárica se base en el algoritmo de dosificación de folitropina delta buscando una producción óptima de ovocitos y al mismo tiempo, disminuir el riesgo de SHO en las pacientes.

Se empleó una dosis máxima fija y personalizada de hasta 12 micrag/día de folitropina delta, reportando que las tasas de embarazo y respuesta ovárica fueron similares en ambos grupos, y destacando que el buen perfil de seguridad de la filotropina delta el cual se vio reflejado en las bajas tasas de SHO. (22)

Finalmente, la evidencia actual sugiere que en mujeres menores de 35 años, la monoterapia con folitropina delta individualizada proporciona una respuesta ovárica óptima con tasas de embarazo y nacidos vivos comparables o superiores a otros protocolos y sobretodo reduce el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica. Por otro lado, en mujeres de 35 años o más y ó con reserva ovárica disminuida, la combinación de folitropina delta con menotropinas puede aportar beneficios adicionales en calidad ovocitaria, desarrollo embrionario y tasas reproductivas, aunque con un mayor consumo total de gonadotropinas. Estos datos permiten diseñar esquemas de estimulación ovárica más eficiente, segura y costo-efectivos para las pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe una comparación de la efectividad de un esquema combinado de folitropina delta y menotropinas versus monoterapia con folitropina delta según grupo de edad en pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida?

JUSTIFICACIÓN

Razones:

La estimulación ovárica controlada es uno de los pilares fundamentales en los tratamientos de reproducción asistida, y su éxito depende en gran medida de una respuesta ovárica adecuada, tanto en número como en calidad de los ovocitos obtenidos. En este contexto, el uso de gonadotropinas ha evolucionado hacia esquemas más individualizados que buscan optimizar los resultados reproductivos con la menor exposición posible a fármacos. La folitropina delta es una FSH recombinante con dosificación basada en algoritmos personalizados, ha demostrado eficacia y seguridad en distintos perfiles de pacientes.

Sin embargo, en algunos protocolos clínicos se ha propuesto su combinación con menotropinas para intentar mejorar la respuesta ovárica, sobre todo en mujeres con edad avanzada o baja reserva ovárica. A pesar de ello, la evidencia sobre los beneficios reales de esta combinación frente a la monoterapia es limitada.

Relevancia:

Sus resultados permitirán aportar evidencia clínica desde un contexto real en una clínica de fertilidad en México y podrán orientar decisiones terapéuticas en un futuro con base en criterios personalizados y costo-beneficio.

Beneficios:

Contribuir a optimizar el abordaje terapéutico en medicina reproductiva al comparar, de forma directa, la eficacia de dos esquemas de estimulación ovárica en función de la edad materna. Con los resultados se permitira generar evidencia clínica sobre el uso combinado de folitropina delta y menotropinas, en contraste con la monoterapia, aportando datos útiles para la personalización del tratamiento y el uso racional de gonadotropinas. Además, al considerar la edad como un factor modificador clave, se profundiza en la comprensión del envejecimiento ovárico y su impacto en la respuesta a la estimulación, con aplicación directa en la práctica clínica, la toma de decisiones y la mejora de los desenlaces reproductivos.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

No existe una comparación de la efectividad de un esquema combinado de folitropina delta más menotropinas versus monoterapia con folitropina delta según el grupo de edad en pacientes en tratamiento de reproducción asistida.

Hipótesis Alterna

Existe una comparación de la efectividad de un esquema combinado de folitropina delta más menotropinas versus monoterapia con folitropina delta según el grupo de edad en pacientes en tratamiento de reproducción asistida.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la efectividad de un esquema combinado de folitropina delta más menotropinas versus monoterapia con folitropina delta según el grupo de edad en pacientes en tratamiento de reproducción asistida.

Objetivos específicos

- Determinar si la combinación de folitropina delta con menotropinas tiene un impacto en la tasa de ovocitos maduros MII obtenidos en comparación con la monoterapia de folitropina delta en mujeres <35 y >35 años el día de la aspiración folicular.
- Determinar si existe diferencia en la dosis total de gonadotropinas administradas entre ambos esquemas.
- Explorar si existen diferencias en el número total de ovocitos obtenidos el día de la aspiración folicular entre ambos esquemas de tratamiento, según el grupo de edad.

- Calcular la eficiencia de respuesta ovárica de cada esquema mediante el índice de ovocitos recuperados por unidad total de gonadotropinas administradas.
- Clasificar la respuesta ovárica obtenida según el número de ovocitos totales recuperados el día de la aspiración folicular.
- Describir el perfil hormonal basal e IMC en las pacientes y su relación con la clasificación de la respuesta ovárica obtenida según grupo de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

A) TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo, analítico y comparativo.

B) DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo, analítico y comparativo con revisión de expedientes clínicos y base de datos de pacientes sometidas a procedimientos de reproducción asistida entre Marzo del 2020 hasta Julio del 2025.

C) POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes sometidas a tratamiento de reproducción asistida con estimulación ovárica controlada en Fertililtà Medicina reproductiva desde marzo del 2020 hasta julio del 2025; se incluirán pacientes que hayan recibido uno de los siguientes protocolos:

- Monoterapia con folitropina delta.
- Esquema combinado de folitropina delta más menotropinas.

Se clasificaran en dos grupos de edad <35 y/o igual >35 años.

D) CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 y 45 años.
- Mujeres sometidas a tratamiento de reproducción asistida con estimulación ovárica controlada con protocolo de folitropina delta, ya sea en esquema de monoterapia o en combinación con menotropinas.
- Pacientes con registro completo de datos clínicos
- Pacientes tratadas en el mismo centro de fertilidad

Criterios de exclusión

- Paciente menor de 18 años y mayor de 45 años.
- Registro clínicos incompletos.
- Presencia de patología ovárica, falla ovárica prematura, menopausia o diagnóstico de pobre respuesta ovárica.

Criterios de eliminación

- Paciente que no desee participar en el estudio.
- Pacientes inicialmente incluidas pero con pérdida de información o seguimiento durante el registro en base de datos.

E) TAMAÑO DE LA MUESTRA

N de 110.

❖ CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Debido al diseño retrospectivo del estudio, se incluyeron todos los casos disponibles con un total de 110 pacientes, distribuidas en dos grupos de edad: <35 años (n=46) y ≥35 años (n=64). La media de ovocitos MII por grupo fue de 6.76 ± 3.43 en <35 años y 4.83 ± 3.71 en ≥35 años, con una diferencia absoluta de 1.93 MII.

Se realizó un cálculo retrospectivo del tamaño muestra, considerando un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$ y $\beta = 0.20$. El cálculo del tamaño de muestra para dos medias independientes se basó en la siguiente fórmula:

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{d} \right)^2 \times 2$$

$$n = \left(\frac{1.96 + 0.84}{0.54} \right)^2 \times 2 = \left(\frac{2.80}{0.54} \right)^2 \times 2 = (5.19)^2 \times 2 = 26.9 \times 2 \approx 53.8$$

Donde:

- n = tamaño de muestra requerido por grupo
- $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ para IC 95%
- $Z_{1-\beta} = 0.84$ para 80% de poder estadístico
- $d = 0.54$ tamaño del efecto en base a d de Cohen
- 2 = factor por ser dos grupos independientes

Aunque la distribución de la muestra fue asimétrica, al mantenerse un total de 110 pacientes, se alcanzó una potencia estadística estimada de 79.1%, lo cual se considera adecuado para cumplir con los objetivos del estudio.

Este pequeño desbalance no compromete la validez del análisis, pero se toma en cuenta en la interpretación de los resultados. Además, se realizó un análisis global con interacción, considerando edad, grupo de edad, tipo de esquema utilizado y la cantidad de ovocitos MII. También se analizó el comportamiento del perfil hormonal basal e IMC, con el objetivo de explorar su relación con la respuesta ovárica y apoyar la interpretación integral de los hallazgos.

RECURSOS

HUMANOS

- Dr. Eduardo Aguayo Macías (Investigador responsable y director de tesis) (Médico Ginecólogo y Obstetra con Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana).

- Dr. Víctor Alfonso Batiza Reséndiz (Asesor de tesis). Médico Ginecólogo y Obstetra con Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana. Titular del programa de Biología de la Reproducción Humana.
- Dra. Tania Alejandra Valencia Sánchez (Investigadora responsable) Residente del segundo año de Biología de la Reproducción Humana. Tiempo por desarrollarse: Marzo del 2024 – Diciembre 2025.
- Médicos con Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana en el centro de Reproducción en FERTILITA Medicina Reproductiva: Dr. Víctor Batiza, Dr. Eugenio Galindo, Dr. Lorenzo González Berchermann, Dr. Eduardo Aguayo, Dra. Vania Santoveña, Dra. Carmen Islas, Dr. Arnoldo Gil, Dr. Alfonso Castañeda.
- Embriólogos: Q.C.B. Samuel López, L.B.G. Carolina Abrego.

FISICOS

- Centro de reproducción humana en Monterrey, Nuevo León; que cuenta con sala de quirófano para aspiración de óvulos bajo anestesia, ultrasonido con transductor endovaginal para realizar aspiración folicular, ultrasonido con transductor convexo para guiar transferencia embrionaria, laboratorio de embriología con infraestructura completa: Microscopio invertido adaptado a un sistema de micro manipulación, incubadora para embriones de sobremesa, mesa anti vibratoria, tanques de criopreservación; oficina del centro de reproducción donde se encuentra computadora con la base de datos en Excel de las pacientes del programa de TRA, archivo clínico de la consulta externa.

FINANCIEROS

- Para el desarrollo del presente estudio, se consideraron los costos estimados de las pruebas diagnósticas, medicamentos e intervenciones clínicas necesarias dentro del protocolo de estimulación ovárica controlada.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. Se necesita el consentimiento informado individual se realiza de manera rutinaria a toda mujer que se le realiza técnica de reproducción asistida.
2. Los procedimientos de este estudio se apegó a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación (lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio) y de acuerdo a este reglamento investigación está considerada como investigación sin riesgo y se realizará en una población como lo es la mujer con Infertilidad,
3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. En la investigación médica, es deber del médico protegerla vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.
 - b. La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.
 - c. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - d. Este protocolo guardará la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaran una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantice reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.

- e. La publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.
- f. Se respetarán los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

METODOLOGÍA OPERACIONAL

Se recolectaran los expedientes clínicos de pacientes seleccionadas para el estudio, tanto de la base de datos electrónica que ingresaron al programa de tratamiento de reproducción asistida como del archivo de la consulta externa.

Se recabaran los datos clínicos de las pacientes con criterios de inclusión. Una vez terminando de recopilar los datos se capturaran en Excel y en el programa para su análisis estadístico.

Una vez terminado el análisis de los resultados se realizaron las conclusiones.

RESULTADOS

En la Tabla 1 observamos que la distribución de los tipos de infertilidad muestra una diferencia que es estadísticamente significativa ($p < 0.05$). En el grupo combinado, las pacientes con infertilidad secundaria fueron mucho más frecuentes, mientras que las de infertilidad primaria tuvieron mayor presencia en monoterapia.

Esto puede señalar que las pacientes con antecedentes reproductivos tienen más probabilidades de recibir el tratamiento combinado, quizás porque han presentado respuestas sub óptimas en ocasiones anteriores, sin embargo no existe una diferencia que sea estadísticamente relevante. Las dos estrategias alcanzan una proporción parecida de endometrios trilaminares, lo que indica que el tipo de estimulación no influye en la receptividad endometrial observada por ecografía.

Los grupos no mostraron diferencias notables en la respuesta ovárica ($p>0.05$). A pesar de que el grupo combinado presentó una tendencia clínica leve hacia una proporción más alta de pacientes con respuesta tipo 1 o 2, los intervalos de confianza amplios señalan que no hay una diferencia real entre los esquemas, lo que sugiere un efecto comparable en la población mayor de 35 años.

TABLA 1 PARÁMETROS CLÍNICOS Y DE RESPUESTA OVÁRICA EN PACIENTES TRATADAS CON MONOTERAPIA VS COMBINADO, SEGÚN GRUPO DE EDAD.					
Parámetros		Monoterapia	Combinado	p	OR
		Mayor de 35	Mayor de 35		
		N=34	N=94		
Tipo de infertilidad	Primaria	12, 70.59%	29, 54.72%	0.2524	1.99 [0.61 - 6.43]
	Secundaria	5, 31.25%	18, 75%	0.0084	0.15 [0.04 - 0.62]
Calidad del endometrio	Trilaminar	17, 51.52%	47, 61.04%	0.3545	0.68 [0.3 - 1.54]
IMC	Normal	9, 52.94%	22, 52.38%	0.9999	1.02 [0.33 - 3.16]
	Sobrepeso	6, 46.15%	14, 63.64%	0.481	0.49 [0.12 - 1.97]
	Obesidad	2, 66.67%	11, 84.62%	0.4893	0.36 [0.02 - 6.19]
Respuesta ovárica	1	5, 71.43%	15, 78.95%	0.9999	0.67 [0.09 - 4.81]
	2	7, 53.85%	25, 56.82%	0.9999	0.89 [0.26 - 3.07]
	3	5, 38.46%	6, 50%	0.6951	0.63 [0.13 - 3.07]
	4	0, 0%	1, 50%	0.9999	
Hormona antimülleriana	Baja	7, 70%	27, 67.5%	0.9999	1.12 [0.25 - 5.06]
	Normal	4, 30.77%	14, 58.33%	0.1704	0.32 [0.08 - 1.33]
	Alta	6, 60%	6, 46.15%	0.6802	1.75 [0.33 - 9.3]

Por último, en cuanto a la hormona antimülleriana (AMH), no se encontraron diferencias significativas ($p>0.05$); no obstante, se detectó una tendencia clínica importante: el grupo combinado abarcó una porción más grande de pacientes con niveles bajos de AMH (67.5%), mientras que la monoterapia incorporó una mayor proporción de mujeres con AMH elevada (60%).

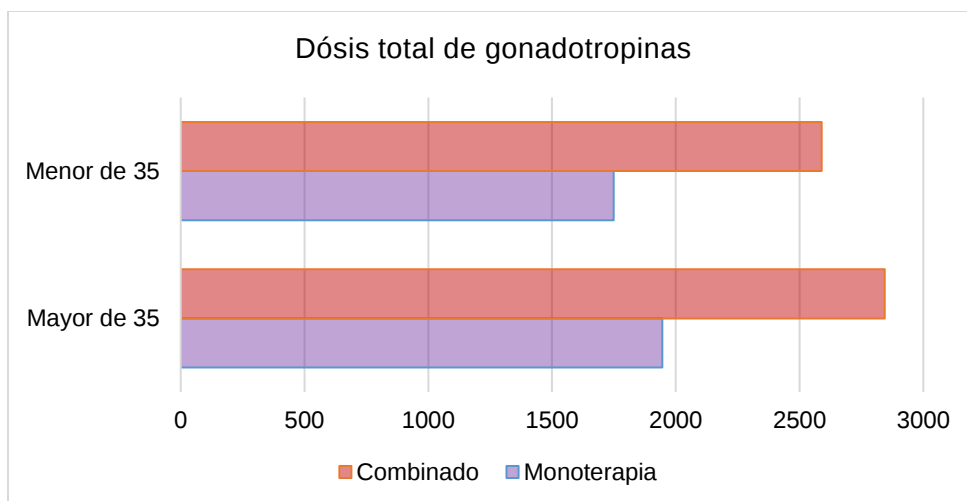
Este descubrimiento indica que el esquema combinado se utilizó más a menudo en pacientes con un pronóstico reproductivo menos favorable o con baja reserva ovárica.

TABLA 2 PARÁMETROS CLÍNICOS, HORMONALES Y DE RESPUESTA OVÁRICA EN PACIENTES TRATADAS CON MONOTERAPIA.			
Parámetros	Monoterapia	Monoterapia	<i>p</i>
	<i>Mayor de 35</i>	<i>Menor de 35</i>	
	<i>N=17</i>	<i>N=16</i>	
Edad	37.12 ±2.62	32.69 ±1.35	<0.001
Hormona antimulleriana	2.49 ±2.39	2.76 ±1.7	0.7126
FSH	6.93 ±3.05	6.63 ±3.13	0.7822
LH	9.22 ±10.72	7.14 ±5.2	0.488
Estradiol	226.9 ±627.09	44.64 ±36.59	0.2551
Peso	66.12 ±16.28	64.38 ±8.49	0.7056
Talla	1.59 ±0.05	1.6 ±0.03	0.4946
IMC	25.95 ±5.79	25.27 ±3.14	0.6806
Dosis de folitropina delta en ug	129.71 ±42.05	116.63 ±31.58	0.3225
Dosis de menotropina UI	--	--	--
Dosis total de gonadotropinas en UI	1945.59 ±630.71	1749.38 ±473.67	0.3224
Ovocitos recuperados	6.65 ±3.98	8.06 ±3.36	0.2815
Óvulos MII	6.29 ±3.93	7.19 ±3.27	0.4814
Endometrio trilaminar	8.11 ±1.16	8.71 ±1.17	0.1493

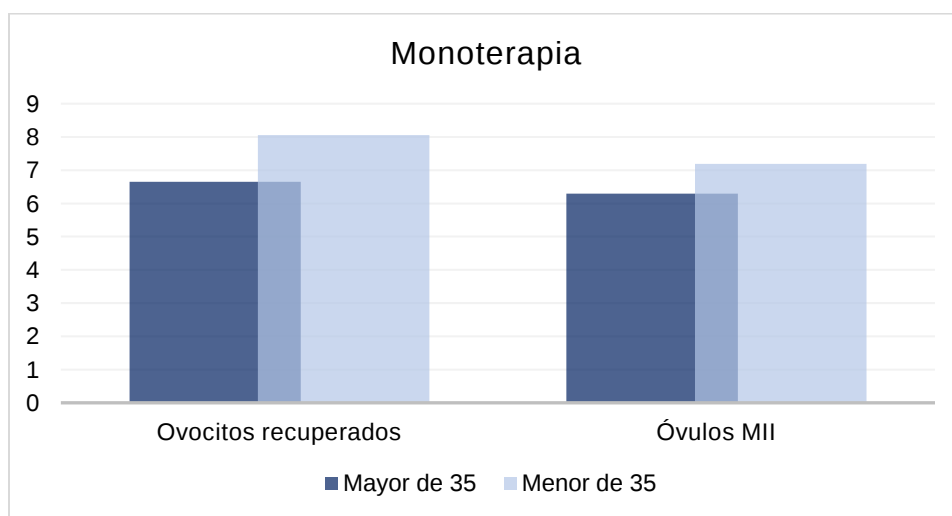
Las características clínicas, hormonales y de respuesta ovárica de las pacientes que fueron tratadas con monoterapia con folitropina delta se comparan en la Tabla 2, de acuerdo a su grupo etario. Se detectó una diferencia estadísticamente significativa en la edad media entre los grupos ($p<0.001$), lo que corroboró una estratificación por edad apropiada.

Los valores de AMH al inicio fueron similares (2.49 ± 2.39 vs 2.76 ± 1.7 ng/mL, $p=0.7126$), lo que sugiere una reserva ovárica parecida entre los grupos. Asimismo, las concentraciones de LH, FSH y estradiol no presentaron variaciones estadísticamente significativas ($p>0.05$), lo que sugiere un estado endocrino basal uniforme previo a la estimulación.

Sobre el tratamiento, la dosis media de folitropina delta y la dosis total de gonadotropinas que se administraron no mostraron diferencias significativas ($p>0.3$); sin embargo, se notó una tendencia clínica a requerir más dosis en las pacientes que tenían más de 35 años, lo cual es consistente con la menor sensibilidad folicular a la FSH según avanza la edad.



En lo que se refiere a los resultados de la estimulación ovárica, el promedio de ovocitos recuperados (6.65 ± 3.98 frente a 8.06 ± 3.36) y MII (6.29 ± 3.93 frente a 7.19 ± 3.27) fue un más alto en las mujeres de menos de 35 años ($p=0.2815$ frente a $p=0.4814$). Estos resultados muestran una inclinación positiva hacia un mejor rendimiento ovocitario en mujeres jóvenes, de acuerdo con la fisiología ovárica prevista.



Finalmente, el grosor del endometrio no presentó diferencias relevantes entre los grupos ($p=0.1493$), lo que sugiere que la monoterapia con folitropina delta produce un desarrollo normal del endometrio sin importar la edad de la paciente.

TABLA 3	PARÁMETROS CLÍNICOS, HORMONALES Y DE RESPUESTA OVÁRICA EN PACIENTES TRATADAS CON ESQUEMA COMBINADO.		
Parámetros	Combinado	Combinado	p
	Mayor de 35	Menor de 35	
	N=47	N=30	
Edad	39.38 ±3.22	31.53 ±2.29	<0.001
Hormona antimulleriana	1.54 ±2.35	2.18 ±1.81	0.2082
FSH	6.69 ±3.03	9.55 ±6.75	0.0132
LH	10.07 ±15.23	7.06 ±6.91	0.3129
Estradiol	95.29 ±186.23	41.01 ±29.87	0.1184
IMC	26.92 ±6.08	24.65 ±5.09	0.0935
Dosis folitropina delta en ug	110.36 ±25.3	104.13 ±22.62	0.2761
Dosis Menotropina UI	1189.23 ±620.3	1027 ±717.27	0.2959
Dosis total de Gonadotropinas en UI	2844.66 ±782.37	2589 ±702.13	0.1501
Ovocitos recuperados	5.19 ±3.94	7.5 ±3.88	0.0137
Óvulos MII	4.3 ±3.53	6.53 ±3.55	0.0086
Endometrio trilaminar	8.6 ±1.4	8.47 ±1.17	0.6737

En la Tabla 3 se presentan los resultados obtenidos en las pacientes tratadas con el esquema combinado de folitropina delta más menotropinas, comparadas según el grupo etario. Se observó una diferencia significativa en la edad media ($p<0.001$), confirmando la adecuada estratificación por edad. El grupo de edad avanzada presentó niveles basales de hormona antimülleriana menores (1.54 ± 2.35 frente a 2.18 ± 1.81 ng/mL), pero sin alcanzar a ser estadísticamente significativos ($p=0.2082$). A pesar de ello, estos niveles indican la tendencia fisiológica a una reducción en la reserva ovárica a medida que se avanza en edad. En cambio, los niveles de FSH basal fueron considerablemente superiores en las mujeres que tenían menos de 35 años ($p=0.0132$); esto puede deberse a la variabilidad individual o al momento del ciclo, aunque no se ha demostrado un impacto clínico.

Los valores de LH y estradiol basal no mostraron diferencias significativas ($p>0.05$), indicando condiciones endocrinas comparables al inicio de la estimulación. En relación con el tratamiento, tanto la dosis promedio de folitropina delta como la dosis total de gonadotropinas administradas fueron mayores en el grupo de más de 35 años ($p>0.15$), lo que sugiere un ajuste clínico proporcional a la edad sin impacto en la eficiencia ovárica. En cuanto a la respuesta ovárica, las pacientes menores de 35 años presentaron un número significativamente mayor de ovocitos recuperados (7.5 ± 3.84 vs 5.19 ± 3.94 ; $p=0.0173$) y ovocitos maduros MII (6.53 ± 3.55 vs 4.3 ± 3.53 ; $p=0.0086$), lo

que evidencia una mejor calidad y madurez ovocitaria en las mujeres jóvenes bajo el esquema combinado.

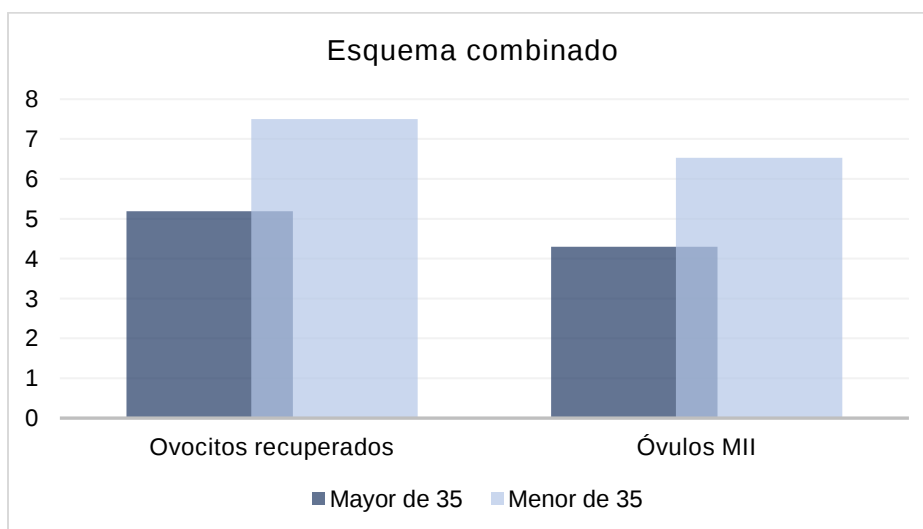


TABLA 4	COMPARACIÓN DE PARÁMETROS CLÍNICOS, HORMONALES Y DE RESPUESTA OVÁRICA ENTRE PACIENTES MAYORES DE 35 AÑOS TRATADAS CON MONOTERAPIA VERSUS ESQUEMA COMBINADO DE FOLITROPINA DELTA.		
	Monoterapia	Combinado	p
	Mayor de 35	Mayor de 35	
	N=17	N=47	
Edad	37.12 ±2.62	39.38 ±3.22	0.0118
Hormona antimulleriana	2.49 ±2.39	1.54 ±2.35	0.16
FSH	6.93 ±3.05	6.69 ±3.03	0.7809
LH	9.22 ±10.72	10.07 ±15.23	0.8333
Estradiol	226.9 ±627.09	95.29 ±186.23	0.1971
Peso	66.12 ±16.28	67.55 ±13.14	0.7198
Talla	1.59 ±0.05	1.59 ±0.09	1
IMC	25.95 ±5.79	26.92 ±6.08	0.5703
Dosis folitropina delta en ug	129.71 ±42.05	110.36 ±25.3	0.0287
Dosis Menotropina UI	--	1189.23 ±620.3	--
Dosis total de Gonadotropinas en UI	1945.59 ±630.71	2844.66 ±782.37	<0.001
Ovocitos recuperados	6.65 ±3.98	5.19 ±3.94	0.1964
Óvulos MII	6.29 ±3.93	4.3 ±3.53	0.0578
Endometrio trilaminar	8.11 ±1.16	8.6 ±1.4	0.2019

El grosor endometrial fue comparable entre los grupos (8.6 ± 1.4 vs 8.47 ± 1.17 mm; $p=0.6737$), lo que demuestra que la combinación de gonadotropinas no altera la preparación endometrial (Tabla 4).

En conjunto, estos resultados indican que el esquema combinado favorece una adecuada respuesta ovárica y endometrial en ambos grupos etarios, aunque la edad continúa siendo un determinante clave del rendimiento y madurez ovocitaria, incluso bajo protocolos de estimulación optimizados.

Las pacientes tratadas con el esquema combinado presentaron una edad promedio ligeramente mayor ($p=0.0118$) y niveles más bajos de hormona antimülleriana. ($p=0.16$), los valores basales de FSH, LH, estradiol, peso, talla e IMC fueron similares entre ambos grupos ($p>0.05$), indicando homogeneidad clínica al inicio del tratamiento.

En cuanto al protocolo, la dosis total de folitropina delta fue significativamente menor en el grupo combinado ($110.36 \pm 25.3 \mu\text{g}$ vs $129.71 \pm 42.05 \mu\text{g}$; $p=0.0287$), mientras que la dosis total de gonadotropinas administradas fue significativamente mayor ($2844.6 \pm 782.4 \text{ UI}$ vs $1945.6 \pm 630.7 \text{ UI}$; $p<0.001$), reflejando el aporte adicional de menotropinas. Aunque el número promedio de ovocitos totales y MII fue ligeramente menor en el grupo combinado (sin diferencia significativa), ambos esquemas lograron un endometrio trilaminar y adecuado ($p=0.2019$).

En conjunto, estos hallazgos sugieren que, en mujeres mayores de 35 años, el esquema combinado utiliza más gonadotropinas pero permite reducir la dosis de folitropina delta, manteniendo una respuesta ovárica comparable a la monoterapia.

TABLA 6	MODELO DE REGRESIÓN DE POISSON PARA LA ASOCIACIÓN DE VARIABLES CLÍNICAS CON EL NÚMERO DE OVOCITOS MADUROS (MII).		
<i>Asociación con ovocitos MII</i>	<i>Coefficientes</i>	<i>IC del 95%</i>	<i>p</i>
Intercepto	17.11	8.00 – 36.46	<0.001
IMC	1.01	0.99 – 1.02	0.205
Edad	0.96	0.94 – 0.97	<0.001
Hormona antimülleriana	1.11	1.08 – 1.14	<0.001
Observaciones	110		
R2 Nagelkerke	0.528*		

En la Tabla 6 se analizaron los factores asociados con el número de ovocitos maduros (MII), donde se identificó una asociación negativa significativa entre la edad y el número de ovocitos MII ($p<0.001$), indicando que por cada año de incremento en la edad, la cantidad de ovocitos maduros disminuye aproximadamente en un 4%. Por el contrario, la hormona antimülleriana mostró una asociación positiva significativa ($p<0.001$), estimándose un incremento del 11% en el número de ovocitos maduros por cada unidad de aumento en la concentración sérica de HAM.

El índice de masa corporal no presentó una relación significativa ($p=0.205$), lo que sugiere que el peso corporal no constituye un factor determinante en la obtención de ovocitos maduros en esta muestra.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio muestran que la folitropina delta, en monoterapia o en esquema combinado brinda una respuesta ovárica adecuada y segura, logrando resultados similares en relación a ovocitos maduros y número de ovocitos obtenidos.

En mujeres ≤ 35 años, la monoterapia con folitropina delta fue suficiente para lograr una respuesta ovárica adecuada, evidenciando una eficiencia del fármaco sin requerir dosis adicionales de gonadotropinas, mientras que en ≥ 35 años o con baja reserva

ovárica, el esquema combinado permitió mantener una respuesta ovárica similar a la monoterapia, lo que sugiere un beneficio clínico al optimizar la estimulación en pacientes con peor pronóstico reproductivo.

Los modelos de regresión aplicados demostraron que la edad y la hormona anti mülleriana son los principales predictores independientes de la respuesta ovárica, explicando más del 50% de la variabilidad observada. La edad mostró una asociación negativa significativa con la cantidad de ovocitos recuperados y maduros, confirmando que el envejecimiento reproductivo impacta directamente en la sensibilidad folicular y en la eficiencia de la estimulación ovárica.

Por su parte, la HAM se asoció positivamente, confirmando su valor como marcador confiable de reserva ovárica, independientemente del tipo de gonadotropina utilizada.

En conjunto, estos hallazgos refuerzan que la eficacia de la folitropina delta ya sea en monoterapia o en combinación con menotropinas depende principalmente del perfil biológico de la paciente más que del esquema de estimulación administrado, destacando su adaptabilidad a protocolos personalizados en reproducción asistida.

Sin embargo, se requieren más estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral que evalúen el impacto de ambos esquemas en los resultados clínicos finales como tasas de implantación, embarazo clínico, aborto, recién nacido vivo, entre otros; con el propósito de determinar con más exactitud las recomendaciones óptima para cada protocolo.

CRONOGRAMA

FECHAS Y ACTIVIDAD TENTATIVA	ABR 2024- MAR 2025	ABR 2025	MAY 2025	JUN 2025	JUL 2025	AGO 2025	SEP 2025	OCT 2025	NOV 2025	DIC 2025
Revisión bibliográfica	X	X								
Elaboración de protocolo de investigación	X		X							
Presentación a comité de ética.					X					
Desarrollo del estudio.				X				X		
Captura de información.				X	X					
Análisis estadístico.						X	X			
Resultados preliminares.								X	X	
Organización y presentación de formato de tesis.									X	X

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zegers-Hochschild, F. et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. Human Reproduction. 2017; 32(9): p. 1786–1801.
2. Berghandi, L. et al. Human Recombinant FSH and Its Biosimilars: Clinical Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness in Controlled Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization. Pharmaceuticals (Basel). 2020; 13(7): p. 136.
3. Maggi, R. et al. GnRH and GnRH receptors in the pathophysiology of the human female reproductive system. Human Reproduction Update. ; 22(3;358–381.).
4. Hislop JN, et al. Desensitization and internalization of human and xenopus gonadotropin-releasing hormone receptors expressed in alphaT4 pituitary cells using recombinant adenovirus. Endocrinology. 2000; 51(4564–4575).
5. Speroff, L. et al. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Wolters Kluwer. 2019; 9.
6. Lunenfeld, B. et al. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. Human reproduction update. 2004; 10(6).
7. Hillier, S. G. et al. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. Molecular and Cellular Endocrinology. 2001; 179 (1-2): p. 39–46.
8. Eggersman, et al. Controlled ovarian stimulation (COS) with follitropin delta results in higher cumulative live birth rates compared with follitropin alfa/beta in a large retrospectively analyzed real-world data set. Reproductive Biology and Endocrinology. 2025; 23(25).

9. Macklon NS, et al. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev.* 2006; 27(170–207.).
10. Griesinger, G. et al. Clinical use of luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation. *Reproductive BioMedicine Online.* 2011; 23 (5): p. 532-544.
11. Sunkara Sk,ea. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Human Reprod.* 2011; 26: p. 1768-1774.
12. Visnova, H. et al. Clinical outcomes of potential high responders after individualized FSH dosing based on anti-Müllerian hormone and body weight. 2021; 43(6): p. 1019-1026.
13. Franasiak JMea. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertility and Sterility.* 2014; 101(3): p. 656-663.
14. Koechling, W. et al. Comparative pharmacology of a new recombinant FSH expressed by a human cell line. *Endocr Connect.* 2017; 27;6(5)(297–305).
15. Dias JA, et al. New human follitropin preparations: how glycan structural differences may affect biochemical and biological function and clinical effect. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;; p. 12:636038.
16. Olsson H, et al. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. 2014; 54(1299–307).

17. Koechling W, et al. Comparative pharmacology of a new recombinant FSH expressed by a human cell line. 2017; 6:297–305.
18. Lobo, R. et al. BEYOND: a randomized controlled trial comparing efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus antagonist protocol during the first ovarian stimulation cycle. Human Reproduction. 2024; 00(0): p. 1-14.
19. Jepsen, et al. Effectiveness of follitropin delta in patients with potential poor response: A post-hoc analysis from the ESTHER-1 trial. ESHRE. 2024.
20. STORK Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. RBMO. 2021; 42: p. 909-918.
21. Nelson, SM et al. Individualized dosing of follitropin delta affects live birth and safety in in vitro fertilization treatment: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. Fertil Steril. 2024; 122(3): p. 445-454.
22. Bernabeu, A. et al. Ovarian stimulation with follitropin delta for in vitro fertilization: a multicentre, randomized, assessor-blind comparison with follitropin alfa using conventional dosing regimens (ADAPT-1 trial). Human Reproduction. 2025; 0(1-12).
23. Haakman, O. et al. In vitro fertilization cycles stimulated with follitropin delta result in similar embryo development and quality when compared with cycles stimulated with follitropin alfa or follitropin beta. Fertil Steril. 2021; p. 1-6.
24. Fujii, T. et al. Follitropin delta as a preferable gonadotropin for combined progestine primed ovarian stimulation (PPOS). Fertil Steril. 2024.

25. Filicori, M. et al. The use of LH activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction. *Reproductive BioMedicine Online*. 2002; 5 (1): p. 20-29.
26. Arce Jea. Establishing the follitropin delta dose providing a comparable ovarian response as 150 IU/day follitropin alfa for controlled ovarian stimulation. 2020;(41:616–22.).
27. Palomba Sea. Efficacy and safety of follitropin delta for ovarian stimulation in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review with meta-analysis. *Journal of Ovarian Research*. 2024;; p. 17:60.
28. Younis, J. S. et al. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. 2015; 8(76).
29. Poseidon Group. New criteria for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept. *Human Reproduction*. 2016; 31(12): p. 2861–2871.
30. Nyboe, A. et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril*. 2017; 107: p. 387–96.
31. Fauser, B. C. J. M., et al. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Human Reproduction*. 2005; 20(5): p. 1143–1148.
32. Lezama-Ruvalcaba. Resultados en ciclos de FIV-ICSI adicionando hormona LH + FSH vs. menopausinas humanas en relación con el número de ovocitos recuperados. *Revista de Investigación Clínica*. 2018; 70(483-490).
33. Younis, J. S., et al. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. 2015; 8(1), 76.

34. Lobo, R. et al. Oocyte yield and live birth rate after follitropin delta dosing and fresh embryo transfer: an individual patient data meta-analysis. 2024; 104451.
35. Fernández-Sánchez Mea. Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles. Reprod Biomed Online. 2019; 38(4): p. 528-537.
36. Xu, X. et al.. Nonlinear relationship between gonadotropin total dose applied and live birth rates in non-PCOS patients: A retrospective cohort study. Scientific Reports. 2024; 14(1462).
37. G, Porcu-Buisson, et al. Prospective multicenter observational real-world study to assess the use, efficacy and safety profile of follitropin delta during IVF/ICSI procedures (DELTA Study). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024; 293(21-26): p. 21-26.
38. Ishihara, O et a. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. Reprod Biomed Online. 2021; 42(5): p. 909-918.
39. Doroftei B, et al. The pregnancy outcomes among women receiving individualized algorithm dosing with follitropin delta: a systematic review of randomized controlled trials. J Assist Reprod Genet. 2024; 41(7): p. 1851-1861.
40. Polyzos, N.P. et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including approximately 15,000 women. Fertil Steril. 2018; 110: p. 661-670 e661.

41. Hillier SGea. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2001; 179 (1-2): p. 39–46.
42. Filicori Mea. The use of LH activity to drive folliculogenesis: exploring uncharted territories in ovulation induction. *Reproductive BioMedicine Online*. 2002; 5 (1): p. 20-29.
43. Dias JA ea. New human follitropin preparations: how glycan structural differences may affect biochemical and biological function and clinical effect. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;; p. 12:636038.
44. Griesinger Gea. Clinical use of luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011; 23 (5): p. 532-544.
45. Zegers-Hochschild Fea. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Human Reproduction*. 2017; 32(9): p. 1786–1801.
46. Group P. New criteria for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept. *Human Reproduction*. 2016; 31(12): p. 2861–2871.
47. Fauser BCJM,ea. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Human Reproduction*. 2005; 20(5): p. 1143–1148.
48. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal. 2015; Younis, J. S. et al(8(1), 76.).
49. Nyboe Aea. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril*. 2017; 107: p. 387–96.

50. Koechling W ea. Comparative pharmacology of a new recombinant FSH expressed by a human cell line. 2017; 6:297–305.
51. Lobo Rea. BEYOND: a randomized controlled trial comparing efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus antagonist protocol during the first ovarian stimulation cycle. Human Reproduction. 2024; 00(0): p. 1-14.
52. Porcu-Buisson G ea. Prospective multicenter observational real-world study to assess the use, efficacy and safety profile of follitropin delta during IVF/ICSI procedures (DELTA Study). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2024; 293: p. 21-26.
53. Bergandi Lea. Human Recombinant FSH and Its Biosimilars: Clinical Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness in Controlled Ovarian Stimulation for In Vitro Fertilization. Pharmaceuticals (Basel). 2020; 13(7): p. 136.
54. Olsson H ea. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line.. 2014; 54(1299–307).
55. Jepsen ea. Effectiveness of follitropin delta in patients with potential poor response: A post-hoc analysis from the ESTHER-1 trial. ESHRE. 2024.
56. Lobo Rea. Oocyte yield and live birth rate after follitropin delta dosing and fresh embryo transfer: an individual patient data meta-analysis. 2024; 104451.
57. Fujii Tea. Follitropin delta as a preferable gonadotropin for combined progestine primed ovarian stimulation (PPOS). Fertil Steril. 2024.
58. Younis JS,ea. The Bologna criteria for poor ovarian response: a contemporary critical appraisal.. 2015; 8(1), 76..

59. Haakman Oea. In vitro fertilization cycles stimulated with follitropin delta result in similar embryo development and quality when compared with cycles stimulated with follitropin alfa or follitropin beta. *Fertil Steril*. 2021;; p. 1-6.
60. group S. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *RBMO*. 2021; 42: p. 909-918.
61. Visnova Hea. Clinical outcomes of potential high responders after individualized FSH dosing based on anti-Müllerian hormone and body weight. 2021; 43(6): p. 1019-1026.
62. Ishihara Oea. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2021; 42(5): p. 909-918.
63. Doroftei B ea. The pregnancy outcomes among women receiving individualized algorithm dosing with follitropin delta: a systematic review of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet*. 2024; 41(7): p. 1851-1861.
64. Nelson Sea. Individualized dosing of follitropin delta affects live birth and safety in in vitro fertilization treatment: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2024; 122(3): p. 445-454.

ANEXOS

OPERALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Ovocitos recuperados totales	Número total de ovocitos extraídos durante la punción folicular.	Cuantitativa discreta	Conteo total por paciente
Ovocitos maduros	Número de ovocitos en estadio de madurez MII (metafase II) al momento de la recuperación ovocitaria. <i>Metafase II: Se observa la presencia del primer cuerpo polar en el ovocito.</i>	Cuantitativa discreta	Conteo total por paciente
Tasa de ovocitos MII	$\text{Ovocitos MII} / \text{Ovocitos totales} \times 100$	Cuantitativa continua	%
OSI (Ovarian Sensitivity Index)	$\text{Ovocitos totales} / \text{dosis total en UI} \times 1000$	Cuantitativa continua	Ovocitos/1000 UI

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Edad cronológica de la paciente al momento del tratamiento medida en años.	Cuantitativa continua	Edad en años obtenido de expediente (<35 o ≥ 35)
Esquema de estimulación ovárica / protocolo	Tipo de protocolo recibido: monoterapia con folitropina delta o combinación con menotropinas.	Cualitativa dicotómica	1: Monoterapia 2: Combinado
Dosis total de gonadotropinas	Suma total de unidades de gonadotropinas (FSH delta más menotropinas) administradas durante el ciclo de estimulación ovárica.	Cuantitativa continua	UI totales por paciente
Clasificación de respuesta ovárica	Según ovocitos totales.	Cualitativa ordinal	Baja (≤ 3), Subóptima (4–9), Normal (10–15), Alta (>15).
AMH (Hormona antimülleriana)	Concentración sérica de hormona antimülleriana medida antes de estimulación. Baja (<1.2), Intermedia (1.2–3.5), Alta (>3.5)	Cuantitativa continua y categórica	Concentración en ng/mL
FSH basal	Concentración sérica de FSH medida en día 2–3 del ciclo, antes de estimulación.	Cuantitativa continua y categórica	Concentración en UI/L Normal (<10), Alta (≥ 10)
LH basal	Concentración sérica de LH medida en día 2–3 del ciclo.	Cuantitativa continua	Concentración en UI/L
Razón LH/FSH	LH basal dividida entre FSH basal.	Cuantitativa continua y categórica	≤ 2 (normal) / >2 (elevada)
Estradiol basal	Concentración sérica de estradiol medida en día 2–3 del ciclo.	Cuantitativa continua y categórica	Normal (20–60), Alto (>60 –80)
IMC	Índice de masa corporal: peso (kg) / talla ² (m ²)	Cuantitativa continua	kg/m ² Normal (<25), Sobrepeso (25–29.9), Obesidad (≥ 30)

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA. ACTA DE SESIÓN

SESIÓN: COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DE FERTILITA MEDICINA REPRODUCTIVA – UACH.
FECHA: 29 DE JULIO DEL 2025. 14:00 HRS.
ASUNTO: PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

“COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE UN ESQUEMA COMBINADO DE FOLITROPINA DELTA MAS MENOTROPINAS VERSUS MONOTERAPIA CON FOLITROPINA DELTA SEGÚN EL GRUPO DE EDAD EN PACIENTES EN TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA”

PARTICIPANTES:

Dr. Tania Alejandra Valencia Sánchez.

Dr. Alfonso Gerardo Castañeda Loya
Presidente

Dr. Eugenio Galindo Martínez
Secretario

Dr. Víctor Alfonso Batiza Resendiz
Vocal.

Dra. Paulette Valencia.
Vocal.

Dr. Lauro Gómez.
Vocal.

Dr. Salomón Alvarado.
Vocal.

Lic. Carolina Rodríguez Abrego.
Vocal.

Enf. Emma Maribel Espinosa Flores.
Vocal.

CONCLUSIÓN DE LA SESIÓN:

☒ ACEPTADO

☐ NO ACEPTADO

OBSERVACIONES:

Es retrospectivo o no?
Realizar subgrupos confirmando N de cada uno
Analizar base de datos con subdivisiones
Definir el término de respuesta ovárica (numérico?)
Buscar tener mas de 5 variables
Especificar mejor criterio de inclusión de tx previo (Que sea su primer ciclo).
Medir al momento de la aspiración! 2 hrs después?

SE ESTABLECE EL COMPROMISO DE SESIONAR CADA VEZ QUE EL DIRECTOR ADMINISTRATIVO DE FERTILITA, EL DIRECTOR MÉDICO DE FERTILITA, EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA O ALGUNO DE SUS MIEMBROS O MÉDICOS REFERENTES ASÍ LO SOLICITE Y DE LEVANTAR ACTA DE ACUERDO DE CADA UNA DE LAS SESIONES, ENVIANDO COPIAS DE LAS MISMAS AL DIRECTOR DE FERTILITA MEDICINA REPRODUCTIVA - UACH EN UN PLAZO QUE NO EXCEDA DE 3 DÍAS POSTERIORES A SU LEVANTAMIENTO. PREVIA LECTURA DE LA PRESENTE Y NO HABIENDO MÁS QUE HACER CONSTAR, SE DA POR CONCLUIDA A LAS 15:00 HRS.

FIRMANDO PARA CONSTANCIA AL MARGEN LOS QUE EN ELLA INTERVINIERON.

Paralelo Obisado
Belisario Domínguez #2725, Suite 201
Col. Obisado, C.P. 64060
Monterrey N.L., México

81 1409 2843
hola@fertilita.com.mx

COMITÉ DE ÉTICA

ACTA DE SESIÓN

SESIÓN: COMITÉ DE ÉTICA DE FERTILITA MEDICINA REPRODUCTIVA - UACH.

FECHA: 28 JULIO 2025

ASUNTO: PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

"COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE UN ESQUEMA COMBINADO DE FOLITROPINA DELTA MAS MENOTROPINAS VERSUS MONOTERAPIA CON FOLITROPINA DELTA SEGÚN EL GRUPO DE EDAD EN PACIENTES EN TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA"

PARTICIPANTES:

Dra. Carmen Adriana Islas Escudero
Presidente

Dr. Lorenzo González Berchermann
Coordinador.

Dr. Víctor Manuel Peral Solórzano
Vocal.

Enf. Aurora Guadalupe Gil Custodio
Vocal.

Dr. Eduardo Aguayo Macías
Secretario

Dra. María Josefina Morín Rangel
Vocal

QFB Samuel Eduardo López Rodríguez
Vocal.

Lic. Melanie Mendoza
Vocal.

CONCLUSIÓN DE LA SESIÓN:

☒ **ACEPTADO**

☐ **NO ACEPTADO**

OBSERVACIONES:

* Asegurar exista evidencia que respalde la seguridad del esquema de medicamentos

* Anonimato de datos clínicos

SE ESTABLECE EL COMPROMISO DE SESIONAR CADA VEZ QUE EL DIRECTOR ADMINISTRATIVO DE FERTILITA, EL DIRECTOR MÉDICO DE FERTILITA, EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA O ALGUNO DE SUS MIEMBROS O MÉDICOS REFERENTES ASÍ LO SOLICITE Y DE LEVANTAR ACTA DE ACUERDO DE CADA UNA DE LAS SESIONES, ENVIANDO COPIAS DE LAS MISMAS AL DIRECTOR DE FERTILITA MEDICINA REPRODUCTIVA - UACH EN UN PLAZO QUE NO EXCEDA DE 3 DÍAS POSTERIORES A SU LEVANTAMIENTO.

PREVIA LECTURA DE LA PRESENTE Y NO HABIENDO MÁS QUE HACER CONSTAR, SE DA POR CONCLUIDA A LAS 16 HRS. FIRMANDO PARA CONSTANCIA AL MARGEN LOS QUE EN ELLA INTERVINIERON.

Paralelo Obispedo
Belisario Domínguez #2725, Suite 201
Col. Obispedo, C.P. 64060
Monterrey N.L., México

81 1409 2843
hola@fertilita.com.mx



Lugar y fecha: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROCEDIMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA IN VITRO

Por medio de la presente, hago constar que hemos sido informados por el cuerpo médico de **FERTILITÀ Medicina Reproductiva** sobre las diversas técnicas de Reproducción Asistida, así mismo, que he leído y comprendido cabalmente el folleto informativo proporcionado por el Centro.

Entiendo de manera cabal el proceso para realizar la **FERTILIZACIÓN IN VITRO (FIV)** y comprendo que tiene riesgos y beneficios específicos. También estoy enterada de que el iniciar el mismo no implica que se completen todas y cada una de las etapas ni que se logre un embarazo o un nacimiento a término.

INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

Se que esta parte del proceso incluye la administración de medicamentos para inducir el desarrollo de múltiples óvulos. Entiendo los posibles efectos secundarios de estos fármacos, que pueden ser desde mínimos-leves hasta graves e inclusive potencialmente mortales como el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Comprendo la importancia que juega el seguimiento estrecho y de acuerdo con lo indicado por los médicos a cargo del proceso en **FERTILITÀ Medicina Reproductiva** para la prevención de estas complicaciones durante el tiempo que se utilicen estos medicamentos y hasta por 15 días posterior a su suspensión. Se también que de acuerdo con este control pudiera, en caso de que se considerara adecuado, suspenderse el procedimiento en cualquiera de sus etapas.

ASPIRACION FOLICULAR

Estoy informada que, de llegar a esta etapa del procedimiento, este se llevará a cabo en las instalaciones de **FERTILITÀ Medicina Reproductiva** e involucra la aspiración folicular guiada por ultrasonido bajo sedación, con los riesgos intrínsecos a la anestesia y a la técnica como sangrado e infección. Sé también que no existe una garantía de obtener óvulos en este proceso.

Manifiesto estar satisfecha con la información recibida del personal médico de **FERTILITÀ Medicina Reproductiva**, a quienes me han dado la oportunidad de preguntar y resolver las dudas surgidas en el proceso, que fueron resueltas en nuestra entera satisfacción. También comprendo de manera cabal que al igual que cualquier procedimiento médico no se encuentran exentos de riesgos los cuales comprendo y acepto.

De la misma manera, aceptamos que nos han sido explicadas las posibles complicaciones relacionadas con el procedimiento, en la inteligencia de que dicha explicación es enunciativa, más no limitativa, y que por tanto, expresamente aceptamos cualquier riesgo inherente al procedimiento (complicaciones, riesgos, fracasos, etc.) y renunciamos a cualquier acción legal relacionada con los resultados, efectos y consecuencias inmediatas o futuras de la realización de este procedimiento, liberando a los doctores, a **FERTILITÀ Medicina Reproductiva** y sus colaboradores de cualquier responsabilidad.

FERTILIZACIÓN Y CULTIVO DE EMBRIONES

Entiendo que se requiere de una muestra seminal para la inseminación de los óvulos obtenidos, y que se debe ser colectada el día de la aspiración folicular. En caso de requerir otro tipo de procedimiento se procederá a la firma del consentimiento correspondiente.

PARALELO OBISPADO, Belluario Domínguez 2725, SUITE 201, Col. Obispaño
Monterrey, N. L. México. CP. 64050 Tel: (81) 1409 2843
www.fertilita.com.mx



Estoy enterada que puede utilizarse diversas técnicas para la fertilización de los ovocitos y esto se realizará a criterio del equipo del centro de reproducción. También estoy enterada que no hay una garantía de fertilización en ninguna de las técnicas descritas, y una vez establecida esta, la progresión y desarrollo embrionario subsecuente tampoco se encuentran garantizados por lo que pudiera haber detención en el desarrollo embrionario

TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

Entiendo que este proceso implica la colocación de los embriones en la cavidad uterina mediante cánulas especiales, y puede generar molestias leves incluso sangrado transvaginal escaso. Asimismo, comprendo que conlleva también un riesgo de infección que, aunque sea bajo, de ocurrir requerirá exacto tratamiento antibiótico específico

En la decisión del número de embriones a transferir se dará en conjunto con el médico tratante en el entendido de que, a mayor número de embriones transferidos, mayores posibilidades de una gestación múltiple, con los riesgos intrínsecos derivados de esta circunstancia. En condiciones habituales, el número de embriones a transferir serán entre 1 y 2.

En caso de contar con un mayor número de embriones que los transferidos, estos permanecerán en cultivo hasta el día 5 post captura ovular, y en caso de contar con blastocistos disponibles, estos podrán ser preservados previa autorización del procedimiento, en el entendido de que pudieran ser utilizados para transferencias en un ciclo subsecuente y que se adquirirá en estas circunstancias el compromiso de renovar la vigencia del contrato de crio preservación de manera anual, cubriendo los costos derivados del almacenaje

También estoy consciente que aún en condiciones ideales, pudieran NO obtenerse un embarazo, que no se cuenta con garantía del éxito del proceso

Manifiesto estar satisfecha con la información recibida del personal médico de **FERTILITÀ Medicina Reproductiva**, quienes me han dado la oportunidad de preguntar y resolver las dudas surgidas en el proceso como que fueron resueltas a nuestra entera satisfacción. También comprendo de manera cabal que al igual que cualquier procedimiento médico como no se encuentran exentos de riesgos los cuales comprendo y acepto.

Así mismo, concedo autorización a **FERTILITÀ Medicina Reproductiva** a que utilice los datos de mi expediente, en forma anónima, con fines estadísticos y de reporte al **Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida** y al **Registro Mexicano de Reproducción Asistida**.

NOMBRE Y FIRMA DE LA PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO 2

NOMBRE Y FIRMA DE MÉDICO TRATANTE