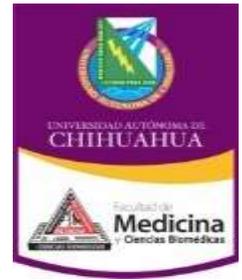




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



HOSPITAL STAR MÉDICA CHIHUAHUA

TESIS:

**TRANSFERENCIA DE EMBRIONES EN FRESCOS VS CONGELADOS EN MUJERES
CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**

PRESENTA:

DR. LUIS RAUL ESCÁRCEGA RAMOS

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALIDAD EN:

Biología de la Reproducción Humana

ASESORES:

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO

DR. MANUEL GERARDO LEAL ALMEIDA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

FEBRERO 2022



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

Dra. Bertha Olivia Larrinúa Pacheco
Titular de la Secretaría de Investigación y posgrado de
la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

Dr. Edmundo Sorumen Nafarrate
Jefe de enseñanza
Hospital Star Médica Chihuahua

Dr. Jaime Arcilio Escárcega Preclado
Profesor titular de la Especialidad
en Biología de la reproducción Humana
Director de Tesis y Asesor Metodológico

Dr. Gerardo Velo Méndez
Director Médico
Hospital Star Médica Chihuahua

Chihuahua, Chih., a 25 de Febrero 2021

INDICE:

Resumen	4
Marco teórico	5
Planteamiento del problema	17
Pregunta de investigación	17
Justificación	17
Hipótesis	18
Objetivos	18
Material y Métodos	
Tipo de estudio	19
Diseño de estudio	19
Población de estudio	19
-Criterios de selección	19
-Criterios de inclusión	19
-Criterios de no inclusión	19
-Criterios de eliminación	19
Tamaño de la muestra	20
Selección de la muestra	20
Operacionalización de variables	21
Análisis estadístico	27
Recursos humanos, físicos y financiamiento	28
Consideraciones éticas.....	29
Metodología operacional	31
Cronograma de actividades	32
Resultados	33
Discusión	35
Conclusión	40
Recomendaciones	41
Anexos.....	42
Referencias bibliográficas	51

TÍTULO: TRANSFERENCIA DE EMBRIONES EN FRESCOS VS CONGELADOS EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

RESUMEN

ANTECEDENTES. El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las endocrinopatías más comunes asociadas con trastornos reproductivos y metabólicos. Las mujeres que se someten a FIV, se ha demostrado que la transferencia de embriones congelados (FET) da como resultado una tasa más alta de nacidos vivos que la transferencia de embriones frescos en aquellas con infertilidad asociada SOP.

OBJETIVO. Determinar la tasa de embarazo, tasa de nacidos vivos en transferencias de embriones en fresco y FET en pacientes con SOP.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio Observacional, transversal analítico se incluyó un universo 99 pacientes con SOP a las cuales se les realizó 130 transferencia de embriones en centro de reproducción humana en Hospital de tercer nivel de la ciudad de Chihuahua.

RESULTADOS. 69 fueron transferencias de embriones frescos de las cuales 43 con embarazo bioquímico y 61 FET de las cuales 27 con embarazo bioquímico con una significancia estadística de $p:0.039$ con razón de probabilidad (OR) 0.480 con un IC95% (0.238-0.969). No hubo diferencia significativa al comparar tasas de embarazos; tasa de embarazo por transferencia embriones en fresco 62.3% y 44% por FET; la tasa de nacidos vivos en transferencia de embriones en fresco 33.3% y 14% para FET prueba $\chi^2= 0.065$, tasa acumulada de nacidos vivos por transferencia de embriones 24.6%.

CONCLUSIÓN. La tasa de embarazo y tasa de nacidos vivos por transferencia de embriones en fresco fue mayor que FET, pero la FET con menor de pérdida del embarazo. La decisión de transferir embriones en fresco o FET debe ser individualizada.

Palabras claves: Síndrome de ovario poliquístico SOP, transferencia de embriones congelados FET, Fertilización in vitro FIV.

MARCO TEÓRICO

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una de las endocrinopatías más comunes asociadas con trastornos reproductivos y metabólicos, afecta del 12% al 21% de las mujeres. (1)

Se caracteriza por una combinación de exceso de andrógenos y disfunción ovárica después de excluir otros diagnósticos específicos. (1)

Según la organización mundial de la salud el SOP pertenece al grupo II de trastornos de la ovulación y representa aproximadamente el 80% de mujeres con infertilidad anovulatoria. (2, 3)

Stein y Leventhal describieron por primera vez el síndrome de ovario poliquístico en 1935, pero todavía presenta dilemas en medicina reproductiva. (3)

Las alteraciones que caracterizan al SOP es una combinación de exceso de andrógenos, disfunción ovárica y numerosos folículos antrales dentro de los ovarios sin el patrón de crecimiento folicular normal que permite a un folículo dominante se establezca para proceder a la ovulación. (4)

Se desconoce la etiología del SOP; pero existe una creciente evidencia de una interacción entre la susceptibilidad genética y la exposición prenatal a los andrógenos. (4)

Al desconocer la causa exacta del SOP es importante apreciar que es un síndrome, no una enfermedad, que refleja múltiples etiologías potenciales. (3,4,5)

El SOP se considera que surge de la interacción de factores genéticos y ambientales, la patogenia del síndrome de ovario poliquístico puede concebirse de acuerdo con una hipótesis de "dos golpes", según la cual el trastorno surge como una predisposición programada congénitamente ("primer golpe") que se manifiesta en presencia de un factor provocador ("segundo golpe") (6).

Con una prevalencia estimada de 6 a 20% en mujeres en edad reproductiva (7)

El síndrome es clínicamente heterogéneo. Abarca un espectro de características clínicas asociadas de forma variable: signos cutáneos de hiperandrogenismo (por ejemplo, hirsutismo, acné moderado-grave), irregularidad menstrual (oligomenorrea, amenorrea o sangrado irregular), ovarios con poliquistosis por ultrasonografía, obesidad y resistencia a la insulina. (2)

Otras características clínicas y bioquímicas más amplias incluyen: reproductiva (infertilidad), metabólicas [obesidad, resistencia a la insulina, diabetes gestacional, diabetes mellitus 2 y factores de riesgo cardiovascular] y características psicológicas (ansiedad y depresión, deterioro de la calidad de vida, trastorno de la imagen corporal y trastornos alimentarios) (1,2)

Hasta la fecha, los criterios diagnósticos más ampliamente aceptados para SOP son los criterios de Rotterdam del 2003. (5,8)

Según los criterios de Rotterdam se realiza el diagnóstico con dos de tres características:

-Disfunción ovulatoria: irregularidad menstrual, oligomenorrea (< de 9 períodos menstruales en un año), amenorrea secundaria.

-Hiperandrogenismo (HA): el hiperandrogenismo puede incluir signos clínicos (hirsutismo, acné, pérdida de cabello con patrón masculino) y/o concentraciones séricas elevadas de andrógenos (hiperandrogenemia) (clínico o bioquímico)

-Morfología de ovario poliquístico por ultrasonido: presencia de 12 o más folículos que midan de 2 a 9 mm de diámetro en cualquiera de los ovarios y/o volumen ovárico aumentado (> 10 cm³) (8);

Además, el diagnóstico de SOP solo se confirma cuando se excluyen otras afecciones que imitan al SOP (por Ej., enfermedad de tiroides, hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, hiperprolactinemia, secreción de andrógenos tumores). (8)

Los fenotipos específicos por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de SOP en 2012:

- Exceso de andrógenos + disfunción ovulatoria + morfología de ovario poliquístico (fenotipo A)
- Exceso de andrógenos + disfunción ovulatoria (fenotipo B)
- Exceso de andrógenos + morfología de ovario poliquístico (fenotipo C)
- Disfunción ovulatoria + morfología de ovario poliquístico (fenotipo D). ⁽⁵⁾

Muchas mujeres con menstruaciones irregulares y síntomas hiperandrogénicos pueden diagnosticarse basándose únicamente en la historia clínica y el examen físico. ⁽⁸⁾

Las pacientes con SOP tienen más probabilidad de ser infértiles, ya que el 26% tienen dificultad para concebir en comparación con el 17% de las mujeres sin SOP. ⁽⁹⁾

Son varios factores influyen en la función ovárica en el SOP, por lo que la fertilidad se ve afectada negativamente por un individuo con sobrepeso, el hiperandrogenismo y tener una concentración sérica elevada de hormona luteinizante (LH) ^(2,10)

Hasta en un 60% de las pacientes con SOP tienen una relación LH/FSH aumentada (>2), la cual por lo general se observa en mujeres de peso corporal normal. Antiguamente se consideró un marcador de SOP, por lo tanto, debido a que su normalidad no descarta el diagnóstico, en la actualidad no se utiliza como parte de los criterios de SOP. ^(10, 11)

Se sugiere que probablemente el hiperandrogenismo ha alterado el endometrio o la función del ovocito disminuyendo la posibilidad de lograr un nacido vivo. ⁽⁹⁾

El mecanismo del hiperandrogenismo dentro del ovocito puede estar relacionado con la disminución en las oscilaciones de calcio, en consecuencia, inhibiendo la maduración citoplasmática del ovocito, con efectos sobre la maduración meiótica. ⁽⁹⁾

La hiperinsulinemia puede perjudicar el proceso de desarrollo del ovocito y causar una reducción en la tasa de fertilización, desarrollo embrionario alterado y menores tasas de implantación; Además, la hiperinsulinemia induce una disminución en la producción de proteínas de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), y como resultado, los niveles bioactivos del factor crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) se incrementan. El exceso de IGF-1 demuestran efectos nocivos sobre la implantación. (9)

El Tratamiento del SOP está orientado a corregir el hiperandrogenismo, los trastornos menstruales, las alteraciones metabólicas asociadas (obesidad y resistencia a la insulina) (5)

El tratamiento oportuno permite prevenir las graves consecuencias que puede tener el SOP para la salud de las mujeres como: enfermedad cardiovascular, hipertensión, resistencia a la insulina, diabetes mellitus 2, diabetes gestacional, cáncer endometrial, mayor tasa de abortos y preeclampsia. (5)

Debe corregirse en primer lugar el sobrepeso y la obesidad, está sola medida en pacientes obesas disminuye los niveles de insulina, testosterona y LH, permitiendo la reanudación y de la ovulación. (5)

Las metas alcanzables en pacientes con sobrepeso y obesidad es una pérdida de peso del 5% al 10%, esto repercute en la mejoría clínica de manera significativa. (5)

Los anticonceptivos orales (ACO) solo deben recomendarse en mujeres adultas con SOP para manejo del hiperandrogenismo y/o ciclos menstruales irregulares. (5)

Se puede considerar la combinación de ACO y metformina en pacientes con SOP e índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² donde los cambios en el estilo de vida no logran los objetivos deseados. (5)

Las opciones de tratamiento para mujeres con SOP e infertilidad la terapia de primera línea incluye modificaciones en el estilo de vida que incluyen pérdida de peso, tratamiento de fertilidad con agentes orales como citrato de clomifeno o con gonadotropinas exógenos. Estos tratamientos se pueden combinar con coito

programado o inseminaciones intrauterinas. Se ofrece fertilización in vitro (FIV) a las mujeres con SOP e infertilidad donde otras terapias de inducción de la ovulación han fallado repetidamente. (3,5,9)

La fertilización in vitro (FIV) implica la estimulación hormonal del ovario, la aspiración de los ovocitos y la fecundación artificial de los ovocitos en el laboratorio ("in vitro"), después de lo cual, uno o más embriones se transfieren a la cavidad uterina. (12,13)

El embrión producido por FIV es transferido al útero después de 5 días de cultivo, y todos los embriones restantes se congelan para uso futuro. (12)

Es posible que las mujeres con SOP requieran FIV que no quedan embarazadas con la inducción de ovulación o si hay factores de fertilidad adicionales, por ejemplo, daño en trompas de Falopio o infertilidad masculina. (2)

El primer embarazo después de la fertilización de un óvulo humano in vitro y el primer nacimiento de un embrión fertilizado in vitro se registraron en 1978. Desde entonces, se estima que se han logrado siete millones de embarazos en todo el mundo mediante la FIV y sus modificaciones, conocidas genéricamente como tecnologías de reproducción asistida (TRA). (5)

Las mujeres con SOP que requieren FIV tienen un mayor riesgo de gestación múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Motivo por el cual se requieren estrategias cuidadosas para minimizar el riesgo. (2,8)

El síndrome de hiperestimulación ovárica que es causado por agrandamiento del ovario, hemoconcentración, un aumento en la permeabilidad vascular y ascitis abdominal; es una complicación potencialmente mortal de la estimulación ovárica. (14)

Las manifestaciones clínicas del SHO reflejan el grado del desplazamiento de líquido hacia el tercer espacio y la hemoconcentración resultante debido al agotamiento del volumen intravascular. Los síntomas van desde distensión abdominal leve debido a ovarios agrandados o acompañado de líquido ascitis. (38)

El SHO temprano ocurre en la fase lútea de la estimulación ovárica controlada después de la administración de hCG exógena para inducir la maduración del ovocito. El SHO tardío ocurre cuando TRA resulta en embarazo y es consecuencia de un aumento de niveles endógenos de hCG. En la mayoría de los casos, el SHO es auto limitado y se resuelve espontáneamente dentro de varios días. ⁽³⁸⁾

Navot y colaboradores describe una clasificación de los signos y síntomas de SHO:

-SHO Leve - Distensión abdominal/incomodidad, náuseas, vómitos, diarrea, ovarios agrandados

-SHO Moderado - Rasgos leves más evidencia ultrasonográfica de ascitis, hematocrito elevado (>41%), hipoproteinemia.

-SHO Severo - Rasgos leves y moderados más Hemoconcentración (Hematocrito >55%) evidencia clínica de ascitis, náuseas/vómitos intratables, hipotensión, hidrotórax, disnea severa, Oliguria/anuria, creatinina >1.6 mg/dl, depuración de creatinina <50 mL/min, Sodio <135 mEq/L, potasio >5 mEq/L, enzimas hepáticas elevadas, rápido aumento de peso (>1 kg en 24 horas), síncope, dolor abdominal severo, trombosis venosa. ⁽³⁸⁾

De hecho, a medida que aumenta la gravedad del SHO, también lo hace el número de órganos afectados. ^(38,39,40)

Humaidan y colaboradores describen factores de riesgo o factores predictivos del SHO:

-Hormona antimülleriana basal mayor 3.36 ng/ml, casos previos de SHO, el día del disparo de hCG alto número folículos grandes ≥ 13 folículos de más 11 mm de diámetro, niveles de estradiol alto o en rápido aumento estradiol > 5.000 ng/L y alto número de folículos ≥ 18 ⁽⁴⁰⁾

Otros autores adaptan factores de riesgo para SHO cuando los niveles de estradiol sérico son excesivamente altos >3500 pg/ml el día de la administración de hCG ⁽³⁹⁾

Aunque los pacientes con SOP tienen un mayor número de ovocitos obtenidos, la calidad y madurez de estos ovocitos puede verse comprometido, lo que lleva a reducir la fertilización, tasas de implantación, embarazo y nacidos vivos. (9)

La estimulación ovárica controlada aumenta el número de ovocitos obtenidos, también parece inhibir la receptividad endometrial en cierto grado. La razón más probable de la disminución en la receptividad endometrial es el aumento prematuro de progesterona que se produce con todas las formas de estimulación ovárica y conduce a una aparición más temprana de la ventana de implantación, con un grado relativo de asincronía embrio-endometrial. (16)

La fertilización del ovocito se confirma al observar dos pronúcleos dentro del cigoto aproximadamente 17 horas después de la FIV o ICSI (Inyección Intracitoplásmica de espermatozoide). Después de la fertilización, las células individuales de cada embrión ("blastómeros") se dividen cada 12 a 14 horas, de modo que el embrión alcanza aproximadamente 8 células a las 72 horas después de la extracción del óvulo. Los embriones entre los días 2 y 4 se denominan "embriones en etapa de escisión". La etapa de blastocisto se alcanza aproximadamente el día 5 después de la aspiración del óvulo, y se espera la implantación para el día 7 después de la extracción del óvulo, por lo que la transferencia debe realizarse antes de este momento. (17)

Después de la fertilización los embriones se mantienen en cultivo durante un período de tiempo de 5 días antes de la transferencia. Etapa de blastocisto es el momento más común para la transferencia. Las principales ventajas de la transferencia de la etapa de blastocisto son la capacidad de realizar diagnóstico genético preimplantación y la gran reducción de la gestación múltiple con la transferencia de un solo blastocisto. (17)

Los embriones que se cultivan in vitro generalmente se convierten en etapa de blastocisto 5 días después de la fertilización, pero los embriones más lentos pueden lograr la blastulación el día 6 (D6) o incluso más tarde. (13)

El fundamento de transferir blastocisto es que se pueden lograr tasa de nacido vivo más altas que con la transferencia en etapa de escisión (día 3 de embrión) con la transferencia de menos (uno o dos) blastocistos, lo que disminuye sustancialmente la

tasa de embarazos múltiples de alto orden. La transferencia hasta la etapa de blastocito permite la selección de embriones de mejor calidad para la transferencia y en el momento en que un embrión in vivo fertilizado naturalmente llega a la cavidad uterina. (26,34)

La transferencia de embriones en la etapa de blastocisto mejora las tasas de implantación y disminuye el tiempo hasta el embarazo a través de una selección de un mejor embrión. Por lo que en ciertos países como los escandinavos tienen estrategia en promover transferencia de embrión único, lo que reduce las tasas de embarazo múltiple y sus complicaciones maternas y neonatales asociadas. (21)

Los embriones pueden insertarse en el útero mediante un catéter a través del cuello uterino. Todos los embriones que se van a transferir se cargan en el catéter de transferencia en un volumen de aproximadamente 20 microlitros. Guiado con ecográfica, se colocan a 1 a 2 cm de la parte superior de la cavidad uterina. (26)

El número habitual de embriones transferidos depende de varios factores, incluida la edad materna, el número de ovocitos recuperados y la disponibilidad de embriones para la criopreservación. La transferencia de más de un embrión aumenta las posibilidades de embarazo, pero también aumenta la posibilidad de gestación múltiple. Varias Sociedades de medicina reproductiva no recomiendan que se transfieran más de tres embriones. (26)

El exceso de embriones (es decir, más allá de los que se pueden transferir de manera segura) se puede criopreservar para uso futuro. (34)

Avances en TRA como mejoras en técnicas de criopreservación o la práctica actual de "transferencia electiva de un solo embrión" ha permitido un gran aumento en el uso de transferencias de embriones congelados durante la última década. Además, existe una tendencia hacia estrategias de transferencia de embriones diferidos que consisten en la criopreservación de todos los embriones después de una estimulación ovárica controlada con transferencia de un embrión descongelado en un ciclo posterior. (13)

Los embriones generalmente se transfieren en el mismo ciclo de FIV en el que se aspiran los ovocitos a lo que se le llama transferencia de embriones en Fresco, actualmente hay un cambio en la práctica hacia favorecer congelación de toda la cohorte de embriones de buena calidad ⁽¹⁸⁾

La mayoría de los datos favorables con respecto al éxito de la transferencia de blastocistos día 5 en frescos, son embriones que lograron un desarrollo y expansión completa. ⁽¹⁹⁾

La estrategia de recuperar ovocitos o embriones, criopreservación y diferir la transferencia de embriones a un ciclo posterior se describió originalmente como "Segmentación" del proceso de tratamiento de FIV. ⁽²⁰⁾

Los buenos resultados obtenidos con transferencia de embriones congelados (FET) se asocian con una reducción del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y / o facilitar las pruebas genéticas previas a la implantación. ^(18,21)

La transferencia de embriones congelados-descongelados por sus siglas en inglés (FET frozen embryo transfer) permite el almacenamiento del exceso embriones producidos mediante FIV o ICSI. FET reduce el desperdicio de embriones lo que permite a las parejas con infertilidad intentar transferir embriones varias veces si se obtienen múltiples embriones de una única aspiración de ovocitos. ⁽²²⁾

Las mejoras en la tasa de embarazo después de FET fomentan al personal médico para transferir menos embriones. ^(22,25)

Las mujeres con SOP que se someten a FIV tienen tasas más bajas de SHO con la transferencia de embriones congelados en lugar de frescos. ^(5,8)

Las mujeres que se someten a la transferencia de embriones congelados requieren preparación del endometrio con estrógeno y progesterona exógenos. ⁽²²⁾

Con el fin de promover condiciones favorables para la implantación antes FET, existe opción de ciclo natural o de la preparación endometrial artificial (es decir,

sustitución hormonal con estrógeno (E2) y progesterona) han demostrado ser eficaces para preparar el endometrio para implantación. (13,23,24).

Cuando se utiliza la preparación endometrial artificial para optimizar la sincronización embrión-endometrio, estrógenos (E2) se suministra por vía oral y/o transdérmica, desde el día 2 de el ciclo menstrual en el que se realizará la transferencia de embriones. (13,23,24)

Las parejas pueden percibir que los enfoques de FET implican inherentemente demoras y por lo tanto más tiempo para el embarazo, esto puede ser frustrante y estresante; a pesar de eso en ocasiones es la mejor opción y con buenos resultados para la fertilidad. (25)

Se demostró que la transferencia de blastocistos frescos de crecimiento lento da como resultado menores tasas de implantación y menos embarazo clínico en comparación con blastocistos del día 5 completamente expandidos. Se ha sugerido que la asincronía embrión-endometrio podría explicar esta situación. Por lo tanto, aplazar la transferencia de embriones puede mejorar potencialmente los resultados al mejorar la sincronía embrión-endometrio. (26)

Una transferencia embrionaria en fresco no es lo mejor posterior a una hiperrespuesta ovárica en la era de la vitrificación. (20)

La evidencia científica puede justificar la tendencia reciente en el uso de la llamada "estrategia de congelar todo" que han demostrado un aumento en las tasas de nacidos vivos después de la criopreservación electiva de embriones en ciertas poblaciones de pacientes (20)

Damain Wei y colaboradores describen varias ventajas de la FET frente a la transferencia de embriones en fresco, incluidos aumentos significativos en tasa de nacidos vivos para la población general, mujeres con SOP, mujeres con progesterona sérica elevada el día del disparo de la ovulación y pacientes que se les realiza diagnóstico genético preimplantación para aneuploidías (PGT-A), así como un riesgo significativamente reducido de SHO (37)

La práctica de congelar embriones puede planificarse o no. Cuando la congelación se planifica por razones médicas o por voluntad del paciente, se conoce como congelación "electiva". Congelación "no electiva" se refiere a los casos en los que se realiza una congelación no planificada por motivos médicos, incluido el síndrome de hiperestimulación ovárica, el aumento de la progesterona (>1.5 ng/ml) y la asincronía embrio-endometrial. (15,20)

Aplazamiento de la transferencia de embriones a un ciclo posterior después de alta respuesta ovárica no solo es la opción más segura sino también la elección racional desde el punto de vista de la eficacia. (21)

La tasa de nacidos vivos después de ciclos en frescos aumentó cuando se aspiraron hasta 11 ovocitos y luego se estabilizó mientras que la tasa acumulada de nacidos vivos por aspiración se elevó hasta al menos 20 ovocitos recuperados. Al mismo tiempo, SHO aumentó constantemente de manera lineal con el número de ovocitos recuperados, particularmente si había más de 18 ovocitos. Por lo tanto, parece haber un cambio en el equilibrio entre la eficacia del tratamiento y la seguridad del paciente en relación con SHO en aproximadamente 18-20 ovocitos donde la posibilidad de congelación de todos los embriones y evitar la transferencia de embriones en fresco ciclo debe ser considerado sinceramente. (27)

Por encima del umbral de aproximadamente 15 ovocitos aspirados, se informa una relación inversa entre la respuesta ovárica y la tasa de nacidos vivos después de la transferencia de embriones frescos. (10,12)

Sin embargo, en el caso de hiperrespuesta a la estimulación, una transferencia de embriones frescos tiene una menor probabilidad de nacimiento vivo en comparación con FET. (12)

Se han demostrado que el número de ovocitos recuperados para FIV es un predictor positivo de nacidos vivos. Se han encontrado entre 6 y 15 ovocitos para ser óptimo con nacidos vivos en ciclos frescos, con tasa mas baja de nacido vivo si se recuperan menos ovocitos; y una meseta o incluso una disminución si se recupera un mayor

número de ovocitos. Un número alto de ovocitos recuperados también se asocia con un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárico (SHO) ⁽²⁷⁾

En general, la mayoría de los hijos por FIV están sanos. Sin embargo, embarazos por FIV, incluso en embarazos únicos, tienen un mayor riesgo de resultados perinatales adversos, como parto prematuro, peso bajo al nacer y pequeño para la edad gestacional en comparación con sus pares concebidos naturalmente. ⁽²⁸⁾

El riesgo de preeclampsia aumenta significativamente con la FET frente a la transferencia de embriones en fresco. ⁽²⁹⁾

La tasa de embarazo es una de las medidas de éxito en TRA. Siendo el porcentaje de todos los intentos que conducen al embarazo, y los intentos generalmente se refieren a ciclos menstruales donde se usa FIV. No existe una definición universalmente aceptada del término. En términos de resultado, "embarazo" puede referirse a una prueba de embarazo positiva, evidencia de un embarazo con un feto "viable" o implantación. Además, las tasas de embarazo pueden verse influenciadas en la FIV mediante la transferencia de múltiples embriones que pueden resultar en nacimientos múltiples. ⁽³⁰⁾

La tasa de nacidos vivos es el porcentaje de todos los ciclos que conducen a nacidos vivos (> 24 semanas de gestación) en ciclos de transferencia de embriones en frescos o congelados. ⁽³⁰⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de ovario poliquístico se reconoce como uno de los trastornos endocrinos / metabólicos más comunes en las mujeres en edad reproductiva, y representa aproximadamente el 80% de la infertilidad por anovulación.

A nivel mundial, la prevalencia de infertilidad es alrededor del 15% de las parejas según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Dentro de las causas de infertilidad femenina más común identificables es la disfunción ovulatoria o anovulación es de 25%.

Según evidencia sugiere que la FET puede mejorar la tasa de nacidos vivos y reducir el síndrome de hiperestimulación y complicaciones del embarazo en mujeres con SOP.

¿Existe diferencia significativa sobre tasa de embarazo y las tasas de nacidos vivos al transferir embriones en fresco vs congelado en pacientes SOP?

JUSTIFICACIÓN

Este estudio potencialmente proporcionara beneficio a las mujeres infértiles con SOP que acuden a nuestro centro de Fertilidad, ya que puede permitir identificar pronósticos y tasa de éxitos.

Existen pocos estudios en México de FIV en pacientes con SOP que hayan determinado los mejores resultados de transferencia de embriones en fresco en comparación con FET, por lo que los resultados de este estudio contribuirán a aumentar el conocimiento sobre los beneficios clínicos en pacientes con infertilidad.

Los beneficios para el centro de reproducción son conocer nuestros los resultados de FIV y compararlo con centros nacionales, así como internacionales ya que buscamos constantemente mejorar nuestros servicios en TRA. Siendo un centro de referencia para pacientes con infertilidad en el Norte del país, se obtendrá también beneficios para nuestra sociedad.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

El éxito de FIV en pacientes con SOP NO se asocia más o es igual con transferencia de embriones en fresco que congelados.

HIPÓTESIS ALTERNA

El éxito de FIV en pacientes con SOP se asocia MÁS con transferencia de embriones en fresco que congelados

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERAL

Determinar la tasa de embarazo y tasa de nacidos vivos en transferencias de embriones en fresco y FET en pacientes con SOP.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Comparar los aspectos sociodemográficos en pacientes con SOP sometidas a técnicas de reproducción asistida.

Identificar las ventajas y desventajas de tipo de transferencia en mujeres con SOP.

Comparar los resultados de embarazo clínico y nacidos vivos en transferencia de embriones en fresco y congelados.

Comparar los resultados de FIV con y sin el tratamiento de SOP previo a la estimulación ovárica.

Determinar si la cantidad de ovocitos aspirados, mayor a 18 o menor a 18, se asoció más con SHO.

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: Observacional

DISEÑO DE ESTUDIO: Transversal analítico

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes con infertilidad que acuden al centro de Reproducción en Hospital de Tercer Nivel de la Ciudad de Chihuahua.

LUGAR DE REALIZACIÓN: Centro de Reproducción en Hospital de Tercer Nivel de la ciudad de Chihuahua.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión:

Mujeres infértiles con SOP que ingresaron al programa de TRA y se les realizó transferencia de embriones en fresco o FET en el centro de reproducción humana entre el período de estudio.

Criterios de No inclusión:

Mujeres con infertilidad que ingresaron al programa de TRA con diagnóstico de endometriosis severa, factor masculino severo, edad de la mujer mayor a 45 años.

Criterios de Eliminación:

Mujeres que no volvieron a centro de reproducción, mujeres que no se les realizó transferencia de embriones o no es posible volver a contactar.

TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño mínimo de la muestra es de 30 pacientes ya que es una muestra significativa, basada en que muestras pequeñas son de 30 pacientes, ya que no existen antecedentes en nuestro medio de un estudio similar. Pero para la factibilidad del estudio se incluyeron 127 pacientes.

Poder de la prueba: 80%

Nivel de confianza: 95%

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Tipo de muestreo: no probabilístico

Técnica de muestreo: por conveniencia, incluyendo a los sujetos de estudio conforme a los criterios de selección hasta completar el número de muestra.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE DEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Embarazo bioquímico	Prueba de subunidad beta de gonadotropina coriónica humana nivel de más de 10 mUI/ml, tomada a los 10 días después de la transferencia de embriones.	Cualitativa	Dicotómica	1 = positivo 2 = negativo

VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Transferencia de embriones	<p>Transferencia de embriones frescos: Después de la aspiración de ovocitos, la transferencia de embriones se realizó el día 5 después de la fertilización.</p> <p>Trasferencia de embriones congelados (FET): los embriones vitrificados en la etapa de blastocito se transfirieron a la paciente después de la preparación del endometrio.</p>	Cualitativa	<p>Nominal</p> <p>Dicotómico</p>	<p>1 Fresco</p> <p>2 Congelado</p>

TERCERAS VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala de medición	Indicador
Edad	Tiempo de vida expresado en años	Cuantitativa	Discreta Razón	Edad en años obtenido de expediente
Índice de masa corporal (IMC)	Unidad de la obesidad que se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metro	Cuantitativa	Intervalo	-18.5-24.9: Normal -25-29.9: Sobrepeso -30-34.9: Obesidad I -35-39.9: Obesidad II >40: Obesidad III
Síndrome de ovario poliquístico (SOP)	El SOP se diagnosticó según criterios de Rotterdam que cumplía al menos dos de los tres criterios: 1) oligovulación o anovulación; 2) signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo; y 3) morfología ovárica poliquístico en la ecografía, definida por	Cualitativa	Dicotómico	1: SI 2: NO

	al menos un ovario con 12 folículos o un volumen de 10 cm ³			
Relación LH/FSH	Es la relación de la LH respecto a la FSH. En la mayoría de los pacientes con SOP se detecta un nivel elevado de LH.	Cualitativa	Dicotómica	1: <2 2: >2
Tratamiento de SOP previo a FIV	Tratamiento de SOP previo a la estimulación ovárica ya sea con anticonceptivo, metformina, mioinositol, antiandrógenos.	Cualitativa	Dicotómica	1: SI 2: NO
CCO'S	Complejo de cumulo-ovocitos aspirados	Cualitativa	Dicotómica	1: < 18 2: > 18
Pérdida de embarazo	Prueba de embarazo positiva pero no continua embarazo debido a pérdida espontánea de embarazo	Cualitativa	Dicotómica	1: SI 2: NO
Embarazo en curso	Presencia de un saco gestacional y latidos cardíacos fetales	Cualitativa	Dicotómica	1: SI 2: NO

	después de las 12 semanas de gestación			
Nacido vivo	Producto de la concepción que después de la extracción del cuerpo de la madre respira o manifiesta cualquier signo de vida en embarazos >24 semanas	Cualitativa	Dicótoma	1:SI 2:NO
Numero de embriones transferidos	Cantidad de embriones transferidos	Cuantitativa	Discreta Absoluta	Numero de embriones transferido
Síndrome de hiperestimulación ovárica	Complicación iatrogénica que amenaza la vida de la paciente sometida a tratamiento de estimulación ovárica, que es causado por agrandamiento del ovario, hemoconcentración, un aumento en la permeabilidad vascular y ascitis abdominal	Cualitativa	Dicótoma	1:SI 2:NO

Ovocitos maduros	Se refiere a la cantidad de ovocitos en metafase II el día de la aspiración folicular	Cuantitativa	Discreta Absoluta	Numero de ovocitos maduros en base de datos
Ovocitos fertilizados	Se refiere a la cantidad de Ovocitos maduros que fueron fertilizados a las 17 horas de contacto con el esperma	Cuantitativa	Discreta Absoluta	Numero de ovocitos fertilizados en base de datos
Embarazo múltiple	Definido como embarazo con dos o más sacos gestacionales o latidos cardíacos positivos a las 7 semanas de gestación	Cualitativa	Dicotómica	1:SI 2:NO
Protocolo de estimulación ovárica	Administración exógena de gonadotropinas para incrementar el reclutamiento y la maduración folicular. En el momento actual existen varios preparados de (FSH) disponibles para la estimulación ovárica.	Cualitativa	Politómica	1: Folitropina alfa 2: Folitropina alfa + LH recombinante 3: Folitropina alfa + Menotropinas 4: Menotropinas 5: Folitropina delta

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para determinar los resultados de transferencia de embriones en fresco y congelados en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico se utilizará el OR (IC95%) y la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher según aplique.

Para determinar las variables cualitativas nominales dicotómicas se utilizará el OR (IC95%) y la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher según aplique.

Para determinar las variables cualitativas nominales politómicas se utilizará la prueba χ^2 .

Para las variables cuantitativas se analizará el comportamiento de los datos con la prueba de Kolmogorov Smirnov.

Para los datos con distribución normal se utilizará la media (DS) y la prueba t de Student.

Para los datos con distribución anormal la mediana (Rango) y la prueba U de Mann Whitney.

1.- Análisis univariado, proporciones simples y relativas de las variables dicotómicas y de las continuas medidas de tendencia central y de dispersión.

2.- Análisis bivariado, riesgo relativo, intervalos de confianza 95% χ^2 valor de la p, t de Student para muestra pareadas y t de Student para muestras independientes.

3.- Análisis multivariado

PROCESAMIENTO DE DATOS: Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 26.0

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

Dr. Jaime Arturo Escárcega Preciado (Investigador responsable y Director de Tesis). Médico Ginecólogo y Obstetra con Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana, titular del Programa de Biología de la Reproducción Humana, con publicaciones nacionales e internacionales.

Dr. Manuel Gerardo Leal Almeida (Asesor de tesis). Médico Ginecólogo y Obstetra con Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana.

Dr. Luis Raúl Escárcega Ramos (Investigador). Residente de segundo año de Biología de la Reproducción Humana. Tiempo por desarrollarse: agosto del 2020 – diciembre 2021.

Médicos con Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana en el centro de Reproducción en Hospital de Tercer nivel:

Dr. José Antonio Leal Almeida, Dra. Olga Ramírez Ordoñez, Dra. Cirenía Ruiz, Dra. Dynora Salazar, Dra. Abby Denisse Garnica Garnica, Dr. Oscar Salcido Rivera

Embriólogos: Sandra Aguilar Ruiz, Leticia Alba Quiroz, M.C. Beatriz González García

FÍSICOS:

Centro de reproducción humana en hospital de tercer nivel en la ciudad de Chihuahua, que cuenta con sala de quirófano para aspiración de óvulos bajo anestesia, ultrasonido con transductor endovaginal para realizar punción ovárica, ultrasonido con transductor convexo para guiar transferencia embrionaria, laboratorio de gametos 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.

FINANCIAMIENTO

Esta tesis no participó en ninguna convocatoria de financiamiento

FACTIBILIDAD

El Síndrome de ovario poliquístico se encuentra entre las principales patologías de ingreso a nuestro centro de reproducción.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En un estudio de tipo observacional, sin embargo, se necesita el consentimiento informado individual se realiza de manera rutinaria a toda mujer que se le realiza técnica de reproducción asistida (anexo 1).

Las autoridades que deberán extender permiso para la realización de este trabajo son los Profesores de Cátedra del Curso, dirección médica del Hospital Star Médica Chihuahua, la Jefatura de Educación e Investigación de Salud del Hospital Star Médica Chihuahua. Esta última instancia someterá el proyecto al Comité de Bioética y Bioseguridad en Investigación.

Los investigadores manifiestan no tener conflicto de intereses ni compromisos económicos, administrativos ni laborales para la realización de este proyecto.

El investigador garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerado como investigación SIN riesgo y se realizará en una población como lo es la mujer con Infertilidad.

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 firmarán 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.

Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, y el Informe Belmont

METODOLOGÍA OPERACIONAL

Bajo un estudio observacional con diseño de estudio transversal analítico, se incluyó un universo de 408 casos que entraron al programa de TRA del centro de reproducción en hospital de tercer nivel en la ciudad de Chihuahua, en el periodo de tiempo de enero 2018 a septiembre del 2021.

Se identificó a 127 pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico mediante la base de datos de Excel de pacientes que ingresaron al programa de TRA.

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

Se recabaron los datos clínicos de las pacientes con SOP que se les realizo transferencia de embriones, cumplieron los criterios de inclusión 99 pacientes de las cuales se les realizo un total de 130 transferencias de embriones, siendo 69 transferencias de embriones en fresco y 61 FET. Se excluyeron 309 casos.

Una vez terminado de recopilar los datos se capturaron en Excel y en el programa SPSS v26 para su análisis estadístico.

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

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	MAY 2021	JUN 2021	JUL 2021	AGO 2021	SEP 2021	OCT 2021	NOV 2021	DIC 2021
Elaboración de protocolo	X	X						
1era Revisión		X						
Registro de protocolo ante el Comité de Investigación Local			X					
Colección de información				X	X	X		
Análisis de datos e interpretación de resultados					X	X		
Resultados preliminares						X		
Organización y presentación de formato de tesis						X	X	
Redacción de artículo y envío								X
Presentación en eventos académicos								X

RESULTADOS

Se analizaron a 99 pacientes con SOP a las cuales se les realizó 130 transferencias de embriones en el centro de reproducción humana, 69 fueron transferencias de embriones frescos de las cuales 43 con embarazo bioquímico y 61 FET de las cuales 27 con embarazo bioquímico con una significancia estadística de $p= 0.039$ con razón de probabilidad (OR) 0.480 con un IC95% (0.238-0.969). (Tabla 1).

Los resultados sociodemográficos con una media para la edad 32.2 +/- 2.1 en transferencia de embriones en fresco y 31.5 +/- 2 en FET, sin una diferencia significativa ($p= 0.87$). (Tabla 2)

En relación con el resultado antropométrico en pacientes con transferencia de embriones en fresco y FET sin diferencia significativa ($p=0.48$), pero nuestra población siendo el mayor número de pacientes fue con sobrepeso con un total de 56 (43%). (Tabla 3)

Algo a favor de nuestro estudio se obtuvo un resultado significativo del tipo de respuesta sobre el ovario con CCO'S <18 y >18 con una $p= <0.001$ OR 3.73 IC95% (1.829-7,84) (Tabla 4)

El tratamiento de SOP previo a FIV, obtuvo valor significativo sobre el resultado de embarazo bioquímico con una $p= 0.025$, OR 2.31 IC95% (1.1-4.8) (Tabla 5)

Se presentó SHO leve-moderado en un total de 36 pacientes, siendo el 44% mayor en las pacientes con sobrepeso, que equivale a 16 pacientes, seguido de 38% (14 pacientes) con IMC normal (Gráfica 1); al comparar SHO y tipo de transferencia si se presentó una significancia estadística $p: <0.001$ OR 0.098 IC95% (0.037-0.261) (Tabla 6)

Respecto al protocolo de estimulación y uso de gonadotropinas, los resultados favorecieron a las gonadotropinas recombinantes con un total de 43 pacientes (61%), con una significancia estadística $p:0.016$. (Tabla 7).

Se calculó la tasa de embarazo acumulada por transferencia de embriones en pacientes con SOP 53.84%, tasa de embarazo por transferencia embriones en fresco 62.3%, tasa de embarazo por FET 44%. (Grafica 2).

Para concluir los resultados, no hubo diferencia significativa al comparar tasas de embarazos en transferir embriones en fresco vs FET en pacientes con SOP χ^2 0.065; la tasa de nacidos vivos fue mayor en transferencia de embriones en fresco en mujeres con SOP 33.3% vs 14% para FET, tasa acumulada de nacidos vivos en pacientes con SOP por transferencia de embriones 24.6% (Tabla 8).

DISCUSIÓN

En este estudio de mujeres infértiles con el síndrome de ovario poliquístico, la tasa de embarazo y tasa de nacidos vivos fue mayor para la transferencia de embriones en fresco que la transferencia de embriones congelados.

En un meta-análisis donde se comparamos los beneficios y riesgos de FET vs transferencia embriones frescos, se incluyeron a casi 1900 mujeres sin SOP, las tasas de nacidos vivos fueron similares [razón de probabilidades (OR) 1.09, intervalo de confianza (IC) del 95% 0.91-1.31]. ⁽³¹⁾

Dos ensayos clínicos aleatorizados informaron que las mujeres infértiles sin SOP, la tasa de nacidos vivos no tuvo diferencia significativa después de la transferencia de embriones frescos vs FET [48.7% y 50.2% respectivamente; $p=0.50$ riesgo relativo (RR) 0.97; IC 95% 0.89-1.06;] ^(32,33)

Sin embargo, otro meta-análisis más reciente de Matheus Roque y colaboradores incluyó casi tres veces más pacientes (5379) indicó superioridad de FET con respecto a la tasa de nacidos vivos en población general, los análisis revelaron que este efecto también se mantuvo en las hiperrespondedoras/SOP. ⁽³⁴⁾

En cambio, un ensayo clínico que incluyeron mujeres infértiles con SOP, fueron mas de 1500 mujeres, FET se asoció con una mayor frecuencia de nacidos vivos (49% vs 43%, RR 1.17, IC 95% 1.05-1.31; $p < 0.004$), menor frecuencia de pérdida del embarazo (22% vs 33%) y menor incidencia de SHO (1% vs 7%) en comparación con la transferencia de embriones frescos. ⁽¹⁴⁾ A diferencia de nuestro estudio con mayor frecuencia de nacidos vivos en transferencias de embriones en fresco.

Entendemos las ventajas de la transferencia de embriones en fresco que se puede realizar en un solo ciclo, con un mejor costo-beneficio, menor tiempo en lograr el embarazo, menor porcentaje de abandono.

Los ciclos de transferencias de embriones en fresco tienen aumento de los riesgos de síndrome de hiperestimulación ovárica y pérdida de embarazo los cuales se han asociado con niveles más altos de estradiol niveles después de la FIV.

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es la complicación más grave de la estimulación ovárica controlada. Entendemos que las pacientes con SOP tiene mayor riesgo de SHO, motivo por el cual instituímos varias medidas preventivas una vez que ha comenzado la estimulación ovárica controlada en pacientes que se identifiquen factores de riesgo para SHO: incluida la cancelación del ciclo, individualizar el disparo gonadotropina coriónica humana o cambiar por agonista GnRH, el uso de líquidos intravenosos con albumina en el momento de la recuperación de ovocitos, y vitrificar todos los embriones para su posterior FET. ⁽³⁸⁾

Algo que recalcar son algunos mecanismos a favor de mejores resultados con FET, Daimin Wei y colaboradores describen que la transferencia de embriones congelados permite que el ovario y el endometrio se recuperen de la estimulación ovárica, para que el revestimiento endometrial expuesto a la estimulación se desprenda, proporcionando un nuevo comienzo a un entorno uterino más favorable para la implantación de embriones congelados. ⁽³⁵⁾

La hiperestimulación ovárica fue menos para los ciclos congelados por lo que un ensayo que comparó FET vs frescos en 1650 mujeres sin SOP; así como informó una tasa de nacidos vivos mas alta con FET vs transferencia de embriones frescos (50% vs 40%, RR 1.26, IC del 95% 1.14-1.41, $p < 0.0001$). ⁽³⁵⁾ Por lo que la evidencia sugiere que FET puede mejorar la tasa de nacidos vivos y reducir la tasa de SHO.

En nuestra experiencia el SHO es una indicación absoluta para congelar todos los embriones para posterior FET, ya que al transferir embriones en fresco se encuentra en peligro la vida de la paciente. Sin embargo, se realizaron transferencias de embriones en fresco con SHO, debido a que ninguna de nuestras pacientes cumplió con SHO severo. Motivo por el cual, consideramos el unificar criterios en pacientes que desarrollan SHO, sería una medida adecuada por seguridad de las pacientes.

Es importante la mejor selección de embriones en cultivo extendido hasta la etapa de blastocisto, eso también podría haber contribuido al aumento de tasa de implantación en comparación con transferencia de embriones en etapa de clivaje o escisión.

Otra gran diferencia entre grupos estuvo mediada a través de una tasa significativamente más baja de pérdida de embarazo en el grupo FET.

Es evidente que el SOP se asocia con mayor riesgo de aborto espontáneo, según la evidencia de meta-análisis incluyó un total de 17,816 embarazos con SOP (RR: 2,87; IC95%: 1,65-4,98; $p = < 0,001$). ⁽³⁶⁾

Wong y colaboradores en un meta-análisis al comparan FET versus transferencia de embriones frescos en pacientes con SOP, la FET se asoció con una tasa más baja de aborto espontáneo pero un mayor riesgo de complicaciones en el embarazo como preeclampsia. ⁽³¹⁾

Es interesante según Miaoxin Chen y colaboradores que las mujeres con SOP pueden tardar más en quedar embarazadas principalmente debido a la anovulación, pero pueden mostrar una fertilidad sostenida con el avance de la edad en comparación con las mujeres infértiles que ovulan o clasificados como no SOP. ⁽¹⁵⁾

Con el rápido desarrollo de la tecnología de congelación de embriones, el número de embriones congelados está aumentando. Criopreservación exitosa de ovocitos y embriones es fundamental no sólo para maximizar la seguridad y eficacia del ciclo de estimulación ovárica en el tratamiento de FIV sino también para preservar la fertilidad. ⁽¹²⁾

Dentro del universo de pacientes con SOP únicamente a 15 se les practico PGT-A, los resultados fueron: 11 reportaban embriones euploides y 4 reportaban embriones aneuploides, por lo cual únicamente se realizaron 10 FET. Los resultados de FET fueron los siguientes 6 pruebas bioquímicas negativas y 4 embarazos bioquímico (1 embarazo no continuó, 1 embarazo se encuentra en curso y 2 nacidos vivos); en si mismo el SOP aumenta el riesgo de aneuploidías, también está demostrando

disminución en tasa de embarazo debido a un factor endometrial aun no determinado.
(⁴¹)

Daimin Wei y colaboradores en pacientes hiperrespondedoras mostraron que los niveles suprafisiológicos de estradiol después de la estimulación ovárica estaban asociados con la receptividad endometrial, la expresión de numerosos genes endometriales durante la ventana de implantación y el estado inmunológico endometrial, lo cual, puede afectar negativamente la implantación del embrión. (⁴²)

La evidencia sugiere que una gran cantidad CCO's o una concentración alta de estradiol tiene un efecto adverso en los resultados del embarazo. Los estudios mostraron aumentó en la tasa de nacidos vivos después de la transferencia de embriones en fresco hasta un número no mayor a 15 de ovocitos aspirados, pero luego la tasa de embarazo disminuyó cuando el número de ovocitos superó este umbral.
(^{42,43})

La estrategia de "congelación total" puede evitar la exposición del endometrio y los embriones transferidos a los niveles suprafisiológicos de estradiol y, por lo tanto, podría generar mejores resultados en el embarazo. Hipotéticamente, cualquier mujer con una respuesta ovárica alta se beneficiaría más de la FET electiva que las mujeres con una respuesta ovárica normal o baja. (^{37,42,43})

Si bien, en nuestro estudio, la tasa de embarazo y la tasa de nacido vivo con transferencia de embriones en fresco fue mayor en pacientes con estradiol por debajo de los niveles suprafisiológicos esperados en pacientes no hiperrespondedoras (<18 CCO's), obteniendo por consiguiente mejores resultados en pacientes con SOP.

Ante la evidencia de otros autores donde se arrojan resultados que favorecen la tasa de embarazo con FET, nuestros resultados por su parte muestran lo contrario. Probablemente las características de nuestra población en su mayoría con un IMC normal y por consiguiente mejor receptividad endometrial, obtuvimos resultados que favorecen de manera significativa la tasa de embarazo por transferencia en fresco.

Consideramos que actualmente no hay datos clínicos que respalden el uso indiscriminado de FET para todos los pacientes sometidos a TRA, por lo que la transferencia de embriones en fresco continúa siendo un manejo adecuado al individualizar a cada paciente; por lo que parece apropiado implementar FET como estrategia en pacientes con riesgo de SHO, en hiperrespondedoras y en aquellos sometidos a estudio genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A). ⁽³⁷⁾

Este estudio tiene una serie de fortalezas es el primero estudio de nuestro centro que compara las tasas de embarazo y nacido vivo entre transferencia de fresco vs congelado en mujeres con SOP. Además, mientras en la mayoría de los estudios que compararon FET vs transferencia embriones en fresco en pacientes con y sin SOP, fueron en etapas de división o clivaje embrionario, por lo que en nuestro estudio se realizó transferencia en etapa de blastocisto.

Es importante la mejor selección de embriones en cultivo extendido hasta la etapa de blastocisto, eso también podría haber contribuido al aumento de tasa de implantación en comparación con transferencia de embriones en etapa de clivaje o escisión. Debido a esto podemos sacar mejores conclusiones sobre el ambiente uterino o potencial embrionario independientemente de la clasificación morfo-cinética.

Este estudio también tiene varias debilidades, es un estudio observacional, transversal analítico retrospectivo y, como tal, los sesgos no detectados pueden estar. Sin embargo, puede haber sido útil tener niveles de perfiles metabólicos, perfiles hormonales completos, hormona antimülleriana, estos no se realizaron de forma rutinaria en todas las pacientes. Sería interesante su medición y comparar su papel en los resultados.

CONCLUSIONES

La tasa de embarazo por transferencia de embriones en fresco fue mayor que FET con significancia estadística.

La transferencia de embriones en fresco resultó en una mayor tasa de nacidos vivos que FET, pero la FET con menor de pérdida del embarazo.

Una transferencia embrionaria en fresco no es lo mejor posterior a una hiperrespuesta ovárica en la era de la vitrificación. Para nosotros en pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica, el congelar todo es considerado una indicación absoluta.

La decisión de transferir embriones en fresco o FET debe ser individualizada. En mujeres con SOP, los embriones congelados no tienen tantas ventajas como se consideraba anteriormente, y las estrategias de transferencia de embriones se pueden seleccionar de acuerdo a la situación real de los pacientes. Por lo tanto, estos datos proporcionar estrategias terapéuticas para las mujeres que se someten a FIV para seleccionar transferencia de embriones en fresco o FET.

Para compensar el riesgo de SHO de forma más sencilla, menos costosa y menos riesgosa, consideramos soluciones como es una estimulación ovárica leve, para reducir el número de ovocitos y apuntar a la transferencia de un solo blastocisto, debe ser la solución preferida para tratar a las mujeres con SOP.

RECOMENDACIÓN

Las recomendaciones que sugiero mencionar. Está dirigida a nuestros colegas, ya que actualmente, no hay datos suficientes para respaldar el uso de FET en todos los pacientes, por lo que su uso debe adaptarse el comportamiento de las transferencias de embriones en fresco vs congelado aun no está definida. El tratamiento sigue siendo individualizado.

Las sugerencias para mis compañeros residentes será que utilicen este estudio para futuras investigaciones o ideas de artículos de investigación, como podría ser investigar y reportar los resultados perinatales de la transferencia de embriones en fresco versus FET en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Las recomendaciones a las pacientes para prevenir complicaciones metabólicas del SOP debe corregirse en primer lugar el sobrepeso y la obesidad, está sola medida en pacientes obesas disminuye los niveles de insulina, testosterona y LH, permitiendo la reanudación espontánea del ciclo ovárico y de la ovulación. En aquellas personas con antecedentes familiares y otros factores de riesgo se enfatiza el cambio en el estilo de vida.

A la población hay que recalcar que los estudios futuros deberán mostrar que el resultado perinatal de los niños nacidos de las dos estrategias es similar.

ANEXOS 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA FECUNDACION IN VITRO (FIV) Y TRANSFERENCIA DE EMBRIONES (TE)

Por medio de la presente hacemos constar que autorizamos al Dr. (Drs.) _____ y a su grupo de colaboradores Centro de Infertilidad de Chihuahua S.A. de C.V. a que me practiquen el procedimiento de fecundación «in vitro» con transferencia de embriones y que es posible que deba realizarse con microinyección espermática (ICSI).

Objetivo: La fecundación in vitro y transferencia de embriones (FIV y TE) es una técnica compleja de reproducción asistida. Su objetivo es aumentar la probabilidad de lograr un embarazo en mujeres o parejas con distintas causas de infertilidad, en quienes esté indicada la realización de una técnica de Reproducción Asistida de Alta Complejidad.

Explicación: La FIV consiste en la fertilización in vitro de los óvulos con los espermatozoides, para que la fecundación ocurra en el laboratorio (controlando temperatura, humedad, concentración de oxígeno, etc.). La TE es la colocación en el útero de los mejores embriones para su implantación en el endometrio (capa interna del útero de la mujer) y el desarrollo del embarazo. Las etapas de la FIVTE son:

1.- Estimulación ovárica controlada (EOC). Generalmente después de haber «bloqueado» farmacológicamente el ciclo natural, se estimulan los ovarios mediante un tratamiento hormonal para asegurar el desarrollo folicular múltiple.

2.- Aspiración folicular. Una vez completada la maduración de los folículos después de la EOC, se realiza la aspiración folicular que consiste en obtener los óvulos del interior de los folículos. Se realiza mediante la punción del ovario con una aguja que se introduce a través de la vagina y es guiada al interior de los folículos mediante ecografía. Este es un procedimiento ambulatorio que requiere algún tipo de anestesia o analgesia y se lleva a cabo, bajo visualización directa ecográfica 35 a 36 horas después de la administración de hCG. Inmediatamente después de obtenidos, los óvulos son clasificados por su forma y guardados en la incubadora en cápsulas de Petri que contienen medio de cultivo y que han sido previamente rotuladas con el nombre de la paciente. La aspiración folicular demora aproximadamente 10 a 30 minutos, después de lo cual la paciente reposa en una sala de recuperación por un plazo variable. Después de la aspiración folicular se puede presentar un pequeño dolor abdominal leve que cede con el uso de analgésicos y desaparece en el transcurso del día. También puede haber sangrado vaginal. Sin embargo, si se presenta fiebre, dolor agudo, o sangrado excesivo, debe informarse al médico tratante del Centro de Infertilidad de Chihuahua S.A. de C.V.

3.- Obtención de espermatozoides. La pareja debe presentar la muestra de semen en el momento de la aspiración folicular. Debe tener al menos tres días de abstinencia sexual y no más de siete. El semen es procesado en el laboratorio para seleccionar los espermatozoides más adecuados para fecundar.

FIRMA ELLA

FIRMA EL

4.- Fecundación. La fecundación es un proceso que se inicia con el contacto de los espermatozoides con la cubierta que rodea al óvulo (zona pelúcida) y termina con la unión de los pronúcleos (masculino con información genética del padre, y femenino con información de la madre).

La fecundación se confirma con la ayuda del microscopio, 16 a 18 horas de la fecundación in vitro. La tasa de fecundación promedio es de aproximadamente 70%. Esta tasa varía de acuerdo a la calidad de los gametos, la edad de la mujer, la causa de infertilidad, variables ambientales (calidad de los medios de cultivo, pureza del aire y del ambiente físico en el interior de las incubadoras, etc.). Aproximadamente una cuarta parte de los óvulos de las mujeres jóvenes y sanas tienen anomalías cromosómicas, al igual que la cuarta parte de los espermatozoides en hombres jóvenes y sanos. Por ello no todos los óvulos fecundan. De los que fecundan, no todos son normales, por lo que algunos detienen su desarrollo. Por su parte, la microinyección espermática (ICSI) consiste en introducir un espermatozoide en cada ovocito mediante técnicas de micromanipulación. En este procedimiento el espermatozoide es seleccionado por el embriólogo. En ambos casos el tratamiento se limitará a generar un número adecuado de preembriones en cada ciclo reproductivo conforme a los criterios clínicos para garantizar en límites razonables el éxito reproductivo en cada caso.

5.- Transferencia embrionaria. La transferencia de embriones al útero es un procedimiento que se realiza generalmente sin necesidad de analgesia o anestesia. Dura alrededor de 15 minutos. Consiste en depositar el/los embriones en el interior de la cavidad uterina. Para ello se utiliza un delgado tubo de plástico y muy suave llamado catéter. Este se introduce a través del cuello uterino y una vez en el interior de la cavidad, el/los embriones es/son depositado/s. El objetivo es lograr embarazos únicos. Se aconseja colocar un máximo de dos a tres embriones dependiendo de las características de cada paciente. El momento adecuado para dicha transferencia, será determinado por los facultativos según el historial de la pareja, el número y características de los embriones obtenidos y las circunstancias particulares del ciclo actual de tratamiento.

En este caso la pareja desea que el número máximo de embriones a introducir en el útero de la mujer, en el supuesto de lograr la fecundación, no sea superior a _____.

Los embriones que no se transfieran al útero se vitrificaran pudiendo ser utilizados por la pareja para transferencias futuras, previa suscripción del correspondiente protocolo de consentimiento informado de congelación.

La mujer seguirá un tratamiento hormonal para favorecer la viabilidad del posible embarazo.

Si como consecuencia de una alta respuesta a la estimulación, se recuperasen un elevado número de ovocitos, una parte de ellos pueden ser donados a mujeres sin posibilidad de producir sus propios óvulos, siempre que la paciente así lo desee y asegurando a la paciente que dona, un número suficiente de embriones que permita tanto la transferencia como la congelación.

La donación siempre se realizará con consentimiento explícito de la pareja y con carácter anónimo y altruista.

Aceptamos que se nos ha explicado y hemos entendido el procedimiento que se va a realizar así como sus alcances y limitaciones; habiendo sido informados y estando conformes de que las posibilidades de éxito cuando se realizan los procedimientos de FIV-TE, GIFT e ICSI son alrededor de 40%.

FIRMA ELLA

FIRMA ÉL

Riesgos principales de este procedimiento son:

1.- Aquellas que dependen de la estimulación ovárica controlada (EOC). Síndrome de hiperestimulación ovárica: consiste en una respuesta exagerada al tratamiento de inducción de la ovulación. Se puede clasificar en tres grados: leve, moderada y grave, siendo esta última excepcional (menos de un 1 %) y caracterizada por la acumulación de líquido en el abdomen e incluso en el tórax, así como por alteraciones de la coagulación sanguínea y de la función renal y/o hepática, que necesitan hospitalización, así como medidas medicas para evitar riesgos como culdocentesis y hospitalización en terapia intensiva.

2.- Embarazo múltiple. El porcentaje de embarazo múltiple está relacionado con el número de embriones transferidos. La probabilidad de enfermedades y complicaciones maternas aumenta a mayor número de fetos: enfermedad hipertensiva del embarazo, diabetes gestacional; complicaciones durante el parto (desprendimiento prematuro de placenta, ruptura prematura de membranas, hemorragia post-parto, cesárea), etc. La probabilidad de enfermedades y complicaciones para los bebés también aumenta a mayor número de fetos, ya que hay mayor número de malformaciones fetales y complicaciones tardías como parálisis cerebral, retardo de desarrollo intelectual, etc. En la gestación gemelar la consecución del parto con fetos viables es del 98 %. En el caso de una gestación de tres embriones, se obtienen fetos viables en el 76 %, reduciéndose esta cifra al 10 % en caso de gestación de cuatro fetos. Y el riesgo de embarazo triple es de 3%.

3.- Embarazo ectópico (tubárico). Es la implantación del embrión fuera del útero (en la trompa). Esta complicación ocurre en la población general en alrededor del 1 - 2% de los casos y en los ciclos de FIV esta incidencia aumenta a 4%. Esto se debe en gran parte a que las personas que necesitan FIV tienen patología tubárica previa. El embarazo ectópico debe ser resuelto de inmediato, ya sea a través de un tratamiento médico o quirúrgico.

4.- Otras complicaciones. Algunas complicaciones locales derivadas de la punción transvaginal durante la aspiración folicular, aunque de muy baja frecuencia, son hemorragia por lesión de la pared vaginal, infección pelviana (absceso tubo ovárico) sangrado ovárico y finalmente lesiones de las estructuras vecinas tales como intestino.

5.- Defectos de nacimiento. El porcentaje de malformaciones de los recién nacidos producto de FIV no es mayor que el de la de la población general. En la información publicada a nivel mundial y latinoamericana, las tasas de malformaciones no superan 2 a 2.4% de los nacidos examinados.

6.- Riesgo de cancelación. Uno de los riesgos de la FIV es la falta de fecundación de los óvulos. Esto ocurre en el 1% de los casos. Si ninguno de los óvulos es fecundado, o bien si hay fecundación, pero los embriones detienen su desarrollo por mala calidad embrionaria, el médico no realizará la transferencia embrionaria y el

tratamiento se cancela, sin devolución del pago del tratamiento ya que los medios se preparan previamente a la fecundación. En las situaciones donde exista hiperestimulación ovárica a criterio del médico tratante puede ser necesario vitrificar todos los embriones para posteriormente realizar una transferencia diferida.

8.- Riesgo psicológico. Pueden surgir dificultades en la relación de pareja (sexual y emocional), por síntomas de ansiedad y depresión tanto en el hombre como en la mujer, sobre todo en el periodo de espera de los resultados, así como ante las fallas repetidas. Por esto se recomienda buscar soporte psicológico.

FIRMA ELLA

FIRMA ÉL

9- Riesgos específicos que se producen en el caso de una mujer de edad avanzada:

En estos casos se incrementan los riesgos de complicaciones durante el embarazo y para la descendencia como diabetes gestacional y preeclampsia entre otros, así como riesgo de aborto en cualquier modalidad.

10- Riesgos de transmisión de enfermedades de padres a hijos:

Ninguno de los miembros de la pareja ha reconocido padecer enfermedades transmisibles, ya que en otro caso habría que valorar con carácter previo a la aplicación de la técnica, y mediante los oportunos estudios, primero, su evitabilidad a la descendencia y, segundo, para el caso de no ser evitable la enfermedad, su compatibilidad con el tratamiento FIV o su levedad.

11- Riesgos y posibles complicaciones personalizadas

Leído lo previo expresamente aceptamos cualquier riesgo, inherente al procedimiento y renunciamos a cualquier acción legal, de tipo penal, civil o de cualquier índole, relacionada con los resultados, liberando al Dr. (Dres.) _____, al Centro y a sus colaboradores de cualquier responsabilidad legal, penal, civil o de cualquier otra que pudiera resultar.

Chihuahua, Chih. A _____ de _____ de 20__

Sra.

Sr.

Testigo

Testigo

ANEXOS 2

Tabla 1. Resultados de Transferencias de embriones en fresco vs FET

Embarazo bioquímico	FRESCO	FET	Total	<i>p</i>	OR (IC 95%)
Negativo	26	34	60	.039	.480 (.238-.969)
Positivo	43	27	70		
Total	69	61	130		

Tabla 2. Características de la población en estudio

CARACTERÍSTICAS	FRESCO	FET
Edad	32.2 +- 2.1	31.5 +- 2
IMC	28.12 +-2.8	27.41 +-2.6
Relación LH/FSH		
<2	47	36
>2	22	25
Tratamiento de SOP previo a estimulación:		
SI	40	42
NO	29	19
CCO'S		
<18	47	22
>18	22	39
# Embriones transferidos		
1	8	6
2	59	53
3	2	2

Tabla 3 Relación antropométrico en transferencias de embriones en fresco vs FET

IMC	FRESCO	FET	TOTAL	p
Normal	24	17	41	0.48
Sobrepeso	25	31	56	
Obesidad tipo I	12	6	18	
Obesidad tipo II	5	4	9	
Obesidad tipo III	3	3	6	
TOTAL	69	61	130	

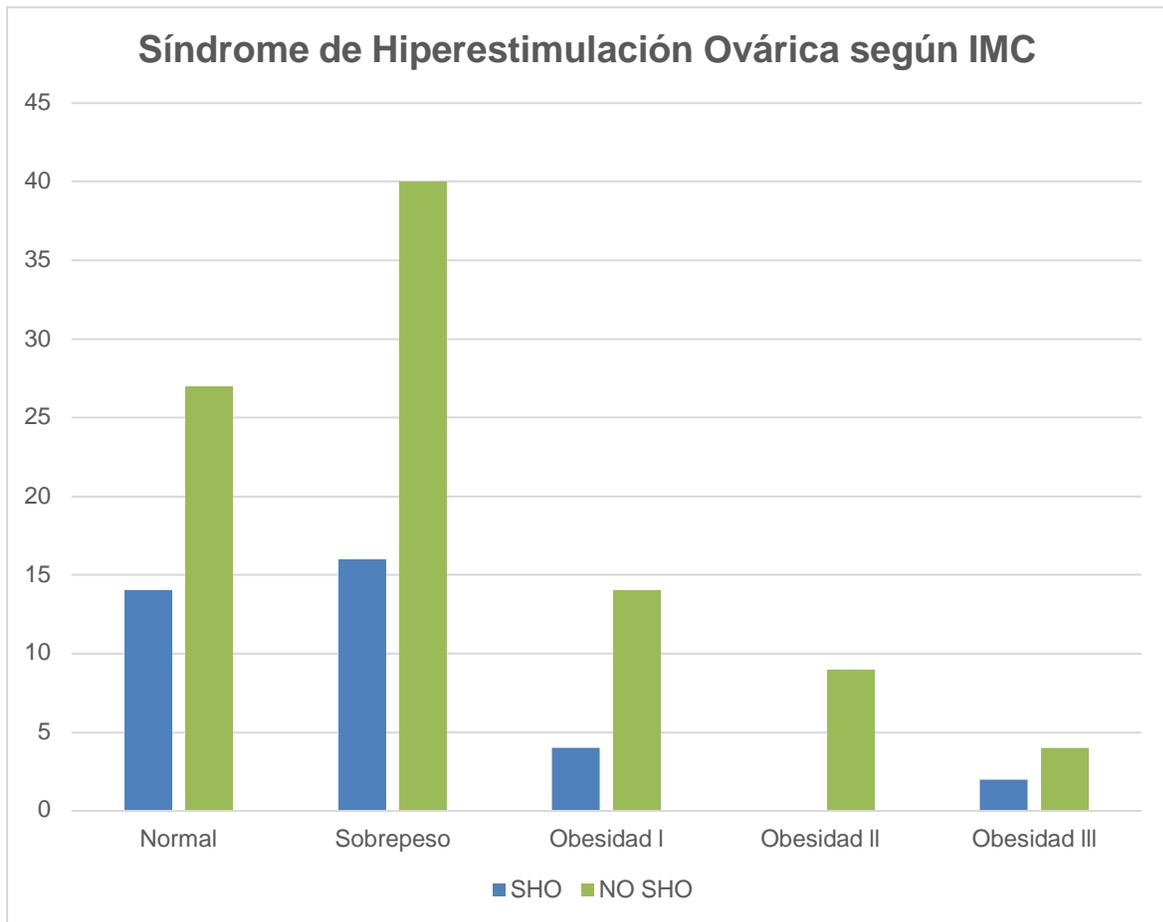
Tabla 4 Relación entre complejo cumulo-ovocito aspirados y transferencia de embriones

CCO'S	FRESCO	FET	p	OR (IC 95%)
<18	47	22	<0.001	3,787 (1.829-7,84)
>18	22	39		
TOTAL	69	61		

Tabla 5 Relación entre resultado de embarazo bioquímico y tratamiento de SOP previo a FIV

EMBARAZO BIOQUÍMICO	TRATAMIENTO SOP PREVIO A FIV	<u>NO</u> TRATAMIENTO SOP PREVIO A FIV	p	OR (IC 95%)
Negativo	44	16	.025	2.31 (1.1-4.8)
Positivo	38	32		
TOTAL	82	48		

Gráfica 1 Síndrome de hiperestimulación ovárica según IMC



	Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III	Total
Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	14	16	4	0	2	36
No SHO	27	40	14	9	4	94

Tabla 6 Comparación entre SHO y tipo de transferencia de embriones

Síndrome de hiperestimulación ovárica	FRESCO	FET	TOTAL	p	OR (IC 95%)
Si	6	30	36	<0.001	0.098 (0.037-0.261)
No	63	31	94		
Total	69	61	130		

Tabla 7 Comparación entre el protocolo de estimulación ovárica en resultados bioquímicos positivos y tipo de transferencia de embriones

EMBARAZO BIOQUÍMICO	PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN	FRESCO	FET	TOTAL	p
SI	FSHr	9	16	25	0.016
	FSHr + LHr	13	5	18	
	FSHr + menotropinas	12	6	18	
	Menotropinas	8	0	8	
	Folitropina delta	1	0	1	
		43	27	70	

Gráfica 2 Tasa de embarazo en pacientes con SOP en transferencia de embriones en fresco vs FET

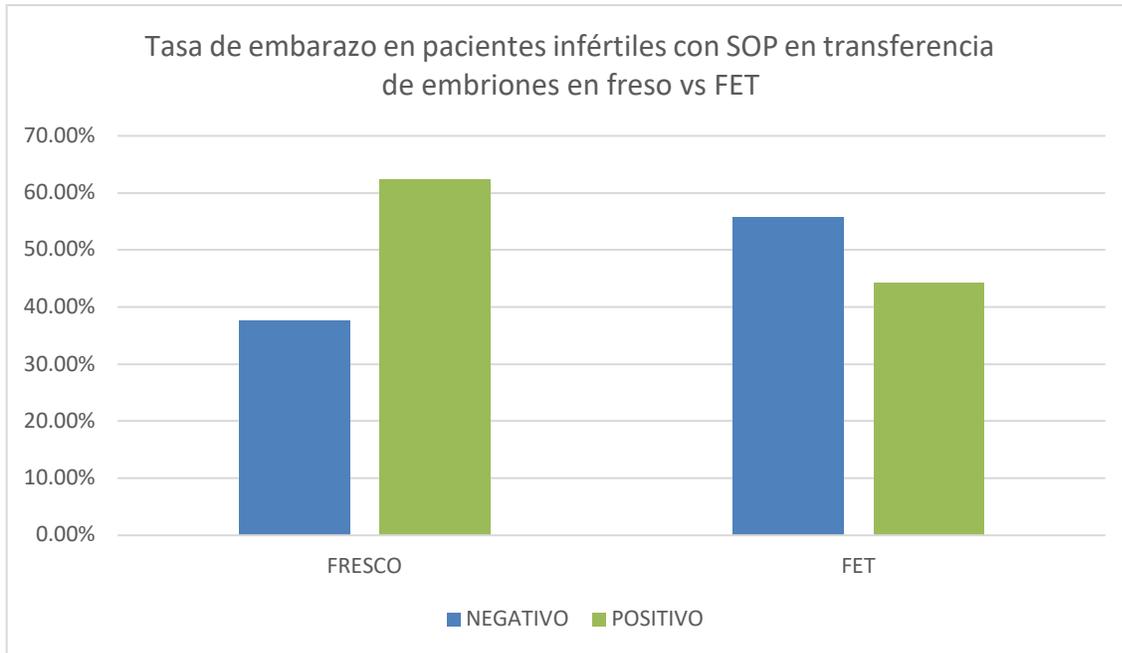


Tabla 8 Resultados entre transferencia de embriones en fresco vs FET

	FRESCO	FET	TOTAL	X²
<i>Prueba beta negativa</i>	26 (37.6%)	34 (55.7%)	60 (46.1%)	0.065
<i>No continua embarazo</i>	12 (17.3%)	9 (14.7%)	21 (16.1%)	
<i>Embarazo en curso</i>	8 (11.5%)	9 (14.7%)	17 (13%)	
<i>Nacido vivo</i>	23 (33.3%)	9 (14.7%)	32 (24.6%)	
	69	61	130	

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nigel K. Stepto, Samantha Cassar, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic–hyperinsulaemic clamp. *Human Reproduction*. 2013
2. Adam H. Balen, Lara C. Morley, Marie Misso, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Human Reproduction* 2016.
3. Wu Y, Tu M, Huang Y, Liu Y, Zhang D. Association of Metformin with Pregnancy Outcomes in Women with Polycystic Ovarian Syndrome Undergoing In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020.
4. Risal S, Pei Y, Lu H, Manti M, Fornes R, Pui HP, Zhao Z, Massart J, Ohlsson C, Lindgren E et al. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med* 2019.
5. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.
6. Rosenfield RL, Ehrmann DA, The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016.
7. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, etiology, diagnosis, and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018.
8. ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2008.

9. Naama Steiner, Senem Ates, Talya Shaulov, et al. A comparison of IVF outcomes transferring a single ideal blastocyst in women with polycystic ovary syndrome and normal ovulatory controls. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Dec.
10. Ranu Chhabra. Comparison of Pregnancy Rates in Fresh Embryo Transfer vs. Frozen Embryo Transfer in Women with Polycystic Ovary Syndrome, Undergoing in Vitro Fertilization in Jalandhar, Punjab. *International Journal of Research in Engineering, Science and Management*, 2020.
11. Teresa Sir, Jessica Preisler R, Amiram Magendzo N. Síndrome de ovario poliúístico, diagnóstico y manejo. *Revista médica clínica Las Condes*. 2013.
12. Xuli Jin, Guangbao Liu, et al. Pregnancy Outcome Difference between Fresh and Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Sciences*, 2020.
13. Mathilde Bourdon, et al. Day 5 versus Day 6 blastocyst transfers: a systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. *Human Reproduction* 2019.
14. Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, et al. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016.
15. Miaoxin Chen, Yuanyuan Wu, Xin Huang, et al. Fresh versus frozen single embryo transfer in Chinese women of advanced age undergoing IVF/ICSI: a study protocol for a randomized controlled trial. *Research Square*. 2020.
16. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril*. 2011
17. Ermanno Greco, Katarzyna Litwicka, Maria Giulia Minasi, Elisabetta Cursio Pier Francesco Greco, Paolo Barillari. Review Preimplantation Genetic Testing: Where We are Today. *International Journal of molecular sciences*. 2020.

18. Khoa D. Le, et al. A cost-effectiveness analysis of freeze only or fresh embryo transfer in IVF of non-PCOS women. *Human Reproduction* 2018.
19. Samer Tannus, et al. Fresh transfer of Day 5 slow-growing embryos versus deferred transfer of vitrified, fully expanded Day 6 blastocysts: which is the optimal approach? *Human Reproduction* 2019.
20. Christophe Blockeel, Alison Campbell, Giovanni Coticchio, et al. Should we still perform fresh embryo transfers in ART? *Human Reproduction* 2019.
21. Peter Humaidan, Lawrence Engmann, Claudio Benadiva, Luteal phase supplementation after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in fresh embryo transfer: the American versus European approaches, *Fertility and Sterility*, 2015.
22. Kazuki Saito, et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Human Reproduction* 2019.
23. Jie Zhang, et al. Effect of endometrial thickness on birthweight in frozen embryo transfer cycles: an analysis including 6181 singleton newborns. *Human Reproduction* 2019.
24. Mathilde Bourdon, Pietro Santulli, et al. Prolonged estrogen (E2) treatment prior to frozen-blastocyst transfer decreases the live birth rate, *Human Reproduction* 2018.
25. Samuel Santos-Ribeiro, Johannie Siffain, Nikolaos P. Polyzos, et al. To delay or not to delay a frozen embryo transfer after a failed fresh embryo transfer attempt? *Fertility and Sterility*. 2016.
26. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril*. 2017.
27. Asa Magnusson, Karin Källén, et al. The number of oocytes retrieved during IVF: a balance between efficacy and safety. *Human Reproduction* 2018.

28. Sine Berntsen, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg? Human Reproduction 2018.
29. Abha Maheshwari, Shilpi Pandey, et al. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? Human Reproduction 2018.
30. Barbara Luke, Morton B. Brown, Application of a validated prediction model for in vitro fertilization: comparison of live birth rates and multiple birth rates with 1 embryo transferred over 2 cycles vs 2 embryos in 1 cycle. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 2015.
31. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2017.
32. Shi Y, Sun Y, Hao C, Zhang H, et al. Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women. N Engl J Med. 2018.
33. Vuong LN, Dang VQ, et al. IVF Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries. N Engl J Med. 2018.
34. Matheus Roque, Thor Haahr, Selmo Geber, Sandro C. Esteves, Peter Humaidan. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. Human reproduction. 2018.
35. Wei D, Liu JY, Sun Y, et al. Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2019.
36. Hai-Feng Yu, Hong-Su Chen, Da-Pang Rao, Jian Gong. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine. 2016.
37. Zion Ben Rafael. Should we still offer elective freezing of all embryos in all IVF cycles? Human Reproduction 2020

38. Klaus Fiedler, Diego Ezcurra. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. Review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012.
39. Navot D, Bergh PA, Laufer N: Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertility and Sterility*. 1992.
40. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG: Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertility and Sterility*. 2010.
41. Hillary Pearson, Baruch Abittan, Robyn Frankel, Randi H. Goldman. Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) eliminates the increased miscarriage rate in patients with PCOS. *Fertility and Sterility*. 2020