

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



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE BLASTOCISTOS EUPLOIDES
Y ANEUPLOIDES ENTRE LAS FASES FOLICULAR Y LÚTEA EN
CICLOS DE DUOSTIM”**

POR:

ALEJANDRA ESCALANTE VAZQUEZ

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

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

FEBRERO DE 2025



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



La tesis "Comparación de las tasas de blastocistos euploides y aneuploides entre las fases folicular y lútea en ciclos de DuoStim" que presenta Alejandra Escalante Vazquez, 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. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

DR. EDMUNDO BERÚMEN NAFARRETE
Jefe de Enseñanza
Hospital Star Medica Chihuahua

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO
Profesor Titular de la Especialidad
Biología de la Reproducción Humana
Gestare Star Medica Chihuahua

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO
Director de Tesis
Gestare Star Medica Chihuahua

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO
Asesor
Gestare Star Medica Chihuahua

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 LAS TASAS DE BLASTOCISTOS EUPLOIDES Y ANEUPLOIDES ENTRE FASES FOLICULAR Y LÚTEA EN CICLOS DE DUOSTIM

Objetivo: Comparar la tasa de embriones euploides y aneuploides en la fase folicular y lútea de ciclos de estimulación ovárica utilizando protocolos de DuoStim.

Antecedentes: El DuoStim es un protocolo de estimulación ovárica en donde se estimula al ovario durante la fase folicular y en la fase lútea. Esto permite recuperar mayor cantidad de ovocitos en menos tiempo. El PGT-A es una prueba que analiza embriones para detectar aneuploidías, mejorando las tasas de implantación y reduciendo abortos espontáneos.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio transversal, retrospectivo y observacional, de enero de 2018 a diciembre de 2023 en Gestare Star Medica. Se incluyeron pacientes con baja reserva ovárica que fueron estimuladas utilizando el protocolo de DuoStim. Una vez desarrollados los blastocistos en los días 5 y 6, se realizaron biopsias del trofoectodermo para llevar a cabo el PGT-A.

Resultados: Se estudiaron un total de 21 pacientes. Se obtuvieron 155 ovocitos en la fase lútea y 168 en la fase folicular. Los ovocitos MII fueron 114 en la fase folicular y 107 en la fase lútea. En cuanto a los embriones euploides, se formaron 3 en la fase folicular y 16 en la fase lútea, lo que resultó en una tasa de embriones euploides del 28% en la fase lútea y del 6.25% en la fase folicular, con un valor p de 0.002.

Conclusiones: La tasa de blastocistos euploides formados la fase lútea fue mayor que en fase folicular.

Palabras clave: Infertilidad, estimulación ovárica, fertilización in vitro, reproducción, cromosomas.

COMPARISON OF THE RATES OF EUPLOID AND ANEUPLOID BLASTOCYST BETWEEN FOLLICULAR AND LUTIAL PHASES IN DUOSTIM CYCLES

Objective: To compare the rate of euploid and aneuploid embryos in the follicular and luteal phases of ovarian stimulation cycles using the DuoStim protocol.

Background: DuoStim is an ovarian stimulation protocol where the ovary is stimulated during the follicular phase and the luteal phase. This allows for the recovery of a greater number of oocytes in less time. PGT-A is a test that analyzes embryos to detect aneuploidies, improving implantation rates and reducing spontaneous abortions.

Materials and methods: A cross-sectional, retrospective, and observational study was conducted from January 2018 to December 2023 at Gestare Star Medica. Patients with low ovarian reserve who were stimulated using the DuoStim protocols were included. Once the blastocysts were developed on days 5 and 6, trophectoderm biopsies were performed to carry out PGT-A.

Results: A total of 21 patients were studied. 155 oocytes were obtained in the luteal phase and 168 in the follicular phase. The MII oocytes were 114 in the follicular phase and 107 in the luteal phase. Regarding euploid embryos, 3 were formed in the follicular phase and 16 in the luteal phase, resulting in a euploid embryo rate of 28% in the luteal phase and 6.25% in the follicular phase, with a p-value of 0.002.

Conclusions: The rate of euploid blastocysts formed in the luteal phase was higher than in the follicular phase.

Keywords: Infertility, ovarian stimulation, in vitro fertilization, reproduction, chromosomes.

6 FEBRERO DEL 2025
CHIHUAHUA, CHIHUAHUA
ASUNTO: CARTA DE LIBERACIÓN DE TESIS

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
*Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua*

PRESENTE. -

Por medio de la presente me complace informar que hemos aceptado la Tesis para titulación de la **Dra. Alejandra Escalante Vázquez** egresada de la especialidad de Biología de la Reproducción Humana titulado **"COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE BLASTOCISTOS EUPLOIDES Y ANEUPLOIDES ENTRE LAS FASES FOLICULAR Y LÚTEA EN CICLOS DE DUOSTIM"**. Culminando su ciclo académico el 29 de Febrero del 2024 sin adeudos en esta institución Centro de Fertilidad de Chihuahua Gestare Star Médica.

Sin más por el momento se expide la presente para los fines que a la interesada convengan.

ATENTAMENTE

DR. JAIME ARTURO ESCARCEGA PRECIADO

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA

DEDICATORIA

En memoria de mi amado padre, deseo expresar mi más profundo agradecimiento por el amor y apoyo incondicional que me brindaste, Gracias por cada desvelo, cada consejo y cada enseñanza, porque todo lo bueno en mí es gracias a ti. Cada uno de mis pasos es guiado por tu amor y sabiduría. Mi mayor fortaleza ha sido tu confianza en mí y tu apoyo constante, papá. Tu legado vive en mi corazón y en cada meta que alcanzo, a pesar de tu ausencia física. Este logro es para ti, en honor a todo lo que representa. Eres mi inspiración eterna. Gracias.



ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	1
MARCO CONCEPTUAL.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
JUSTIFICACIÓN.....	24
HIPÓTESIS.....	25
• <i>Hipótesis alterna.....</i>	<i>25</i>
• <i>Hipótesis nula.....</i>	<i>25</i>
OBJETIVOS.....	25
MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
• <i>Diseño del estudio.....</i>	<i>26</i>
• <i>Población de estudio y lugar de estudio.....</i>	<i>27</i>
• <i>Criterios de inclusión.....</i>	<i>27</i>
• <i>Criterios de exclusión</i>	<i>27</i>
• <i>Criterios de eliminación.....</i>	<i>27</i>
• <i>Tamaño de muestra.....</i>	<i>28</i>
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO	28
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES	38
LIMITACIONES.....	39
IMPACTO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	40
RECURSOS	40
CONSIDERACIONES ÉTICAS	41
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
ANEXOS.....	48



MARCO TEÓRICO

La infertilidad se define por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos como la imposibilidad de concebir dentro de los 12 meses posteriores a la relación sexual sin anticoncepción en mujeres menores de 35 años o dentro de los 6 meses en mujeres mayores de 35 años.¹

Se estima que la infertilidad afecta entre el 8 y el 12% de las parejas en edad reproductiva en todo el mundo, y el 9% se cita actualmente como el promedio global. Sin embargo, en algunas regiones del mundo, las tasas de infertilidad son mucho más altas, alcanzando el 30% en algunas poblaciones.²

Esto es especialmente cierto en varias regiones de alta prevalencia de infertilidad, incluido el sur de Asia, África subsahariana, Oriente Medio y África del Norte, Centro y Europa del Este y Asia Central.² En México se ha estimado que existen 1.5 millones de parejas con infertilidad.³

Tabla 1. Causas frecuentes de esterilidad⁴

Alteraciones de la ovulación: • Alteraciones en el metabolismo de la tiroides • Hiperprolactinemia • Causas hipotálamo-hipofisarias • Falla ovárico • Síndrome de ovario poliquístico
Alteración en la espermiogénesis: • Factores endocrinológicos o metabólicos • Infecciones • Alteraciones anatómicas • Causas hipotálamo-hipofisarias
Relacionados con la fecundación: • Causas tubáricas o uterinas mecánicas secundarias a procesos inflamatorios o infecciosos (adherencias, estenosis cervicales, estenosis



tubáricas)

- Alteraciones inmunológicas
- Anomalías anatómicas congénitas (agenesia de vagina, síndrome de Rokitansky, etc.).

Causas relacionadas con la implantación del embrión:

- Anomalías anatómicas en la cavidad endometrial (cicatrices de legrados u otras cirugías previas, miomas submucosos, pólipos endometriales).
- Alteraciones en el microambiente endometrial

Cuando se sospecha un problema de esterilidad o infertilidad, es necesario comenzar con una evaluación exhaustiva, que en el caso de la mujer debe incluir un análisis completo de su historial menstrual, antecedentes de enfermedades, uso de medicamentos, experiencias de embarazos anteriores, consumo de sustancias y frecuencia de las relaciones sexuales.⁴

La evaluación médica debe incluir historia médica, examen físico, pruebas de laboratorio y estudios de gabinete según sea el caso. También es necesario evaluar la función ovárica, la reserva ovárica, la permeabilidad tubárica, así como investigar enfermedades subyacentes.⁵ En la pareja también se debe hacer un protocolo de estudio en donde se puedan identificar anomalías con los espermatozoides, alteraciones endocrinas o alteraciones anatómicas.⁷

Además, es considerar factores fundamentales como los antecedentes médicos, hormonales y genéticos para determinar el enfoque más adecuado. Dependiendo de la causa subyacente, los tratamientos pueden incluir cambios en el estilo de vida, medicamentos hormonales o procedimientos más avanzados, como la inseminación intrauterina (IIU) o la fertilización in vitro (FIV). La detección y el manejo oportunos pueden mejorar significativamente las tasas de éxito en la concepción.^{5,6}

El abordaje terapéutico puede implicar la estimulación de la ovulación mediante el uso de fármacos como el citrato de clomifeno, letrozol o gonadotropinas.⁸



Fertilización in vitro

La fertilización in vitro (FIV) consiste en la obtención de gametos femeninos y masculinos. Es un procedimiento complejo que consta de varias etapas, comenzando con la estimulación ovárica, la captura de ovocitos, su fertilización y finalmente, la transferencia de embriones.⁹

Los pasos son los siguientes:⁹

1. Se lleva a cabo una estimulación ovárica para incrementar la cantidad de ovocitos maduros que se extraerán y fecundarán.⁹
2. Se realiza una punción y aspiración folicular, guiada por ultrasonido transvaginal, generalmente en un quirófano y bajo sedación para minimizar las molestias de la paciente.⁹
3. Se obtiene una muestra de espermatozoides y se prepara según el método de FIV o ICSI.⁹
4. En el caso de FIV, se colocan los óvulos maduros en gotas de semen para imitar el proceso de fecundación natural en una placa de cultivo; en el caso de ICSI, se introduce un espermatozoide seleccionado dentro de un óvulo maduro.⁹
5. Se cultivan los embriones hasta el día 5 o 6, momento en el que alcanzan la etapa de blastocisto.⁹
6. Se realiza la transferencia embrionaria (TE) y se congelan los embriones sobrantes. Se prepara el útero para asegurar que el endometrio tenga el grosor y patrón adecuados para recibir el embrión y facilitar el embarazo.⁹

Estimulación ovárica

Existen diferentes medicamentos que nos ayudan a estimular al ovario. La estimulación debe ser suficientemente fuerte como para obtener un máximo de ovocitos maduros.¹⁰



El citrato de clomifeno es uno de los tratamientos más utilizados; este medicamento se une a los receptores de estrógeno causando una depresión, lo que condiciona un feedback negativo en el hipotálamo, lo que provoca una mayor liberación de GnRH y, por tanto, un aumento de gonadotropinas. Esto es especialmente útil en pacientes con ciclos anaovulatorios.^{12,14}

Las gonadotropinas exógenas se han empleado durante casi cinco décadas para inducir la ovulación en mujeres con deficiencia de estas hormonas o en aquellas que no responden a tratamientos más simples. Aunque son altamente efectivas, su uso implica un costo elevado y riesgos significativos, como el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica.^{13,14}

Durante casi 30 años, las únicas gonadotropinas exógenas disponibles fueron las gonadotropinas menopáusicas humanas (GMh, menotropinas), un extracto preparado a partir de la orina de mujeres posmenopáusicas que contiene cantidades equivalentes (75 UI) de FSH y LH por vial, y que requiere inyección intramuscular. Hace unos 25 años, comenzaron a desarrollarse preparados urinarios más purificados de FSH, como la urofolitropina, mediante la eliminación de la LH de los extractos urinarios. Esto se logró utilizando columnas de inmunoafinidad con anticuerpos policlonales, y hace más de 20 años que se consiguió la producción *in vitro* de FSH humana recombinante mediante genotecnología.^{12,13,14}

La FSH participa en el reclutamiento, la maduración y la rotura folicular, mientras que la LH actúa en las fases finales de maduración, rotura folicular y transformación del folículo roto en el cuerpo lúteo. La FSH activa la aromatasa de las células de la granulosa mientras que la LH estimula la producción de andrógenos por las células tecales.¹²

Corifolitropina alfa se caracteriza por su vida media larga y la capacidad de mantener concentraciones séricas adecuadas durante un tiempo prolongado.

También existen fármacos que ayudan a desencadenar la ovulación como son la gonadotropina coriónica humana que se utiliza para simular el pico de LH y desencadenar la ovulación en ciclos naturales y estimulados con gonadotropinas exógenas una vez que el desarrollo folicular alcanza la madurez.^{13,14}



Otro tipo de medicamentos utilizados para los protocolos de estimulación ovárica son los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, que son los agonistas de la GnRH y los antagonistas de la GnRH, que se emplean para inhibir el pico de LH endógena que puede desencadenar la ovulación.¹³ Los agonistas de la GnRH tienen mayor afinidad que la GnRH natural, actúan aumentando de manera inicial la liberación de la FSH y LH endógenas hipofisiarias, causando un efecto flare up, produciendo una regulación a la baja o desensibilización de los receptores GnRH hipofisiarios en 10 días aproximadamente. Los antagonistas de la GnRH se unen al receptor de GnRH, bloqueando y provocando la supresión hipofisiaria en el transcurso de unas horas.¹²

Diagnostico genetico preimplatacional

Las pruebas genéticas preimplantacionales (PGT) consisten en realizar una biopsia a un embrión en sus primeras etapas, obtenido mediante técnicas de reproducción asistida como la fecundación in vitro o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), para luego analizar su composición genética antes de la implantación.^{15, 16}

La PGT se aplicó por primera vez en la práctica clínica en 1990, cuando se empleó para seleccionar embriones de sexo femenino en dos parejas con riesgo conocido de transmitir una enfermedad asociada al cromosoma X.¹⁶

Existen diferentes indicaciones como:^{15,16}

- Mujeres de 38 años o más.
- Historial de dos o más abortos espontáneos.
- Múltiples intentos fallidos de fecundación in vitro (dos o más ciclos).
- Alteraciones severas en los parámetros del semen, que pueden indicar un alto número de espermatozoides con anomalías cromosómicas.
- Antecedentes de embarazos con alteraciones cromosómicas.
- Parejas portadoras de anomalías en los cromosomas sexuales (X e Y).



Se puede realizar biopsia del cuerpo polar, también se puede realizar biopsia en etapa de clivaje en donde el ovocito fertilizado se divide en numerosas células nucleadas llamadas blastómeros, y la mas utilizada actualmente es la biopsia del trofoectodermo; en donde se implica tomar una biopsia del trofoectodermo de un blastocisto en el día 5 a 7 del embrión. Se realiza haciendo una abertura en la zona pelúcida con un láser, seguido de una aspiración de células usando una micropipeta.¹⁵ Existen diferentes tipos de estudios de diagnóstico preimplantacional.¹⁶

PGT-A: Detección de Aneuploidías: Este estudio permite identificar si los embriones presentan un número anormal de cromosomas, es decir, si hay cromosomas adicionales o ausentes.¹⁶

PGT-M: Prueba para Enfermedades Monogénicas: Detecta mutaciones en genes específicos responsables de enfermedades monogénicas, causadas por un solo gen. Se aplica cuando uno o ambos progenitores son portadores de una enfermedad genética hereditaria.¹⁶ Consiste en el análisis de variantes patógenas o potencialmente patógenas en el ADN nuclear que provocan enfermedades monogénicas. Estas variantes pueden heredarse siguiendo patrones autosómicos dominantes, autosómicos recesivos o ligados al cromosoma X. Esta prueba está dirigida a parejas con riesgo de transmitir una condición genética, permitiendo evaluar los embriones y seleccionar únicamente aquellos no afectados para su transferencia. El PGT-M puede aplicarse a cualquier trastorno monogénico cuya causa genética haya sido identificada.¹⁵

PGT-SR Prueba para Reordenamientos Estructurales: Identifica alteraciones en la estructura de los cromosomas, como inversiones, translocaciones y deleciones. Los reordenamientos cromosómicos estructurales pueden incluir translocaciones recíprocas, translocaciones robertsonianas, así como deleciones, duplicaciones e inversiones.^{15,16}



PGT para compatibilidad de antígenos leucocitarios humanos (PT-HLA): El PGT-HLA permite seleccionar embriones para crear un hermano compatible con el HLA de un niño existente que necesite un trasplante de células madre hematopoyéticas. Esta técnica es útil en afecciones como la beta-talasemia, el síndrome de inmunodeficiencia congénita grave, la anemia de Fanconi y las neoplasias hematológicas.¹⁵

PGT para trastornos poligénicos (PGT-P): Es para la selección de embriones con el objetivo de reducir el riesgo de trastornos poligénicos, como la diabetes tipo 1, las enfermedades cardíacas y el cáncer.¹⁵

PGT para ADN mitocondrial (PGT-mtDNA): Se dirigen específicamente al ADN mitocondrial (mtADN) dentro de los embriones. Se utiliza típicamente en casos en los que existe un riesgo de transmitir enfermedades del ADN mitocondrial de la madre a la descendencia.¹⁵

La aneuploidía es la alteración genética más común en los embriones humanos. Diversos estudios han sugerido que las anomalías cromosómicas están presentes en muchos casos de abortos espontáneos durante el primer trimestre. La frecuencia de estas alteraciones disminuye en la etapa periimplantacional; mientras que en los recién nacidos vivos la incidencia es del 0.6%, esta se multiplica por diez (6%) en los mortinatos y por cien (60%) en los abortos espontáneos.¹⁷

En parejas con cariotipos normales, las trisomías autosómicas son las anomalías más frecuentes en los abortos espontáneos, representando el 75.9% de los casos. Les siguen en prevalencia la monosomía X (11.4%), la triploidía (6.3%) y la tetraploidía (3.8%). La trisomía del cromosoma 16 es la más común, seguida por las trisomías de los cromosomas 22 y 21. Estudios recientes han identificado una alta incidencia de trisomía 15, mientras que otras trisomías autosómicas relevantes, como las que afectan a los cromosomas 13 y 18, son menos frecuentes. Es importante señalar que, aunque las monosomías autosómicas ocurren con la misma



frecuencia que las trisomías, rara vez se detectan, lo que sugiere que pueden provocar la detención del desarrollo embrionario o fallos en la implantación.¹⁷

La mayoría de las no disyunciones se origina durante la meiosis materna, que se correlaciona con la edad de la madre. Entre los errores maternos el 75% se encuentra en meiosis I y el 25% en meiosis II.¹⁷

Edad materna avanzada

La edad materna avanzada es la razón más frecuente para realizar el PGT-A, ya que influye significativamente en la incidencia de aneuploidías. La incorporación de tecnologías capaces de analizar todos los cromosomas en biopsias de trofotodermo ha optimizado los resultados clínicos del PGT-A, especialmente en mujeres de 35 años o más mejorando así la tasa de recién nacidos vivos.¹⁷ El riesgo de aborto y la prevalencia de ovocitos aneuploides son relativamente bajos y apenas varían hasta los 35 años; luego de forma progresiva se elevan hasta alcanzar más del 70 % después de los 40 años.¹⁴

En resumen, los datos acumulados señalan claramente que la causa principal de la disminución, dependiente de la edad, de la capacidad de fecundación y del aumento de la incidencia de abortos, es una prevalencia creciente de aneuploidía en los ovocitos envejecidos.¹⁴

Reserva ovárica

La función ovárica está determinada por el número de ovocitos contenidos en los folículos primordiales. Durante la gestación, las mujeres tienen entre 5 y 7 millones de ovocitos a la semana 20 de embarazo. Al nacer, esta cifra disminuye a aproximadamente 500,000, y sigue reduciéndose a razón de unos 1,000 por mes, con una ovulación aproximada de 400 a 500 veces a lo largo de la vida. Al llegar a la menopausia, se estima que quedan alrededor de 1,000 ovocitos en los ovarios.^{12,13}



La reserva ovárica (RO) puede evaluarse considerando varios factores, como la edad de la mujer, su historial reproductivo y su respuesta previa al tratamiento para inducir la ovulación. En mujeres de edad reproductiva avanzada, se observa una menor cantidad de óvulos y embriones con menor capacidad de implantación. Esta reducción en la calidad de los óvulos se asocia con un aumento en la incidencia de aneuploidías, así como monosomías y trisomías.^{12,13}

Varios factores están vinculados con la disminución de la reserva ovárica, como cirugías en los ovarios, tratamientos oncológicos que incluyen quimioterapia y radioterapia. Estos factores suelen predecir una baja respuesta al estímulo ovulatorio. El análisis de ciclos previos de estimulación para fertilización in vitro proporciona información clave para evaluar la RO y la futura respuesta ovulatoria. Diversos aspectos de la vida de la mujer están relacionados con la disminución de la RO, como la edad, el tabaquismo, las cirugías en los ovarios, y los tratamientos oncológicos. Estos factores están asociados con un pronóstico reproductivo desfavorable y una baja respuesta al estímulo ovulatorio en los ciclos de tratamiento de RO.^{12,13}

Existen diferentes métodos para evaluar la RO, que incluyen enfoques histológicos, basales, dinámicos y ultrasonográficos, aunque algunos han quedado en desuso. La disminución en la cantidad o calidad de los óvulos, así como las alteraciones en la foliculogénesis, la ovulación, la función del cuerpo lúteo y en la producción de hormonas esteroideas y no esteroideas, son causas comunes de infertilidad de origen ovárico.^{12,13}

Falla ovárica prematura

La falla ovárica prematura es una afección heterogénea que afecta al 1% de las mujeres en edad reproductiva y se define por niveles elevados de gonadotropinas, incluida la FSH, y menstruación irregular o ausente antes de los 40 años.¹⁹ La mayoría de las causas se han asociado a genes del cromosoma X esenciales para el funcionamiento ovárico normal. Entre las principales causas se incluyen



alteraciones genéticas como el síndrome de Turner, el síndrome del X frágil, mutaciones en el gen BRCA entre otras, alteraciones en los genes de gonadotropinas y sus receptores, así como causas iatrogénicas, como intervenciones quirúrgicas, quimioterapia y radioterapia. También existen patologías autoinmunitarias como la enfermedad de Addison, que se vinculan con ciertos grados de falla ovárica prematura.^{12,20}

La evaluación de estas pacientes se realiza principalmente a través de la historia clínica, la exploración física se deben buscar signos de carencia estrogénica como inestabilidad vasomotora o cambios en el estado de ánimo. Se puede observar sequedad vaginal, origen frecuente de dispareunias, el ultrasonido pélvico, en el que se realiza el recuento de los folículos antrales, y la determinación sérica de la hormona antimülleriana. Esta glucoproteína es secretada por las células de la granulosa de los folículos preantrales y está directamente relacionada con el número de folículos presentes en el ovario. También se mide la FSH, cuyo valor superior a 20 puede predecir una falla ovárica y LH que también suele estar aumentada. Las mediciones más importantes para determinar la pérdida de la función ovárica son la hormona antimülleriana y el conteo folicular por ultrasonido. El recuento de folículos en la fase folicular temprana ha mostrado una buena correlación con la edad; un recuento bajo, inferior a 6 folículos antrales en ambos ovarios, junto con un volumen ovárico menor de 3 mL, puede predecir una baja respuesta ovárica.^{18, 20}

Protocolos de duostim

El desarrollo folicular es el proceso continuo de crecimiento y regresión de los folículos ováricos, que permite que algunos folículos alcancen su desarrollo completo, mientras que otros se atresian¹⁴. El modelo tradicional de desarrollo folicular en el ciclo menstrual ha experimentado un cambio importante. Ya no se considera que solo se desarrolle una única cohorte de folículos, sino que se reconoce la existencia de varias "oleadas" o cohortes de desarrollo folicular a lo



largo del ciclo. En este contexto, los folículos de menor tamaño que no están sincronizados con el resto de la cohorte, y que se detectan al final del monitoreo de la estimulación ovárica controlada (EOC) antes de la ovulación, podrían pertenecer a diferentes oleadas foliculares.²¹

El estudio de estas oleadas ha sido realizado en diversas especies (vacas, cabras, ovejas, entre otras). En estas especies, el desarrollo folicular ocurre en forma de olas, por ejemplo, en las vacas se presentan dos o tres olas de crecimiento folicular. Cada una de estas fases incluye etapas de reclutamiento, selección y dominancia. Tanto la primera como la segunda y tercera oleada van precedidas por un aumento en los niveles séricos de FSH.^{22,27}

En seres humanos, investigaciones más recientes han demostrado que no es una sola cohorte de folículos la que se desarrolla a lo largo del ciclo, sino que existen varias oleadas o cohortes de folículos que se desarrollan de manera asíncrona. Durante el ciclo, algunas cohortes más pequeñas de folículos, que se encuentran en las primeras etapas de desarrollo, pueden no llegar a ovular, pero aún así contribuyen al proceso general de maduración ovárica y desempeñan un papel importante en la selección de los folículos dominantes.^{23,24,27}

El protocolo DuoStim se emplea comúnmente en pacientes con baja reserva. No obstante, recientemente se ha sugerido su aplicación también en pacientes que necesitan la congelación electiva de ovocitos o embriones, con el fin de optimizar la cantidad de gametos o embriones obtenidos durante un ciclo menstrual.²⁵

DuoStim ofrece la posibilidad de obtener más ovocitos en un solo ciclo menstrual al estimular los ovarios en dos fases: primero durante la fase folicular y luego en la fase lútea, unos días después de la recuperación de los ovocitos. Esta estrategia solo es adecuada para pacientes en las que no se contempla una transferencia de embriones en fresco.²⁵

Según los datos limitados disponibles, la estimulación en la fase lútea (LP) no parece generar una tasa elevada de anomalías al nacer. En un estudio comparativo realizado en un número reducido de programas de donación de ovocitos, estudios



no han encontrado diferencias significativas entre la estimulación en la fase folicular (FP) y en la fase lútea (LP) en cuanto a los resultados, incluyendo las tasas de fertilización, embarazo e implantación.²⁶

El protocolo comienza con un pretratamiento a base de priming con valerato de estradiol (4 mg/día) a partir del día 21 del ciclo menstrual previo, con el objetivo de sincronizar y coordinar el crecimiento folicular. Entre los días 2 y 3 del ciclo menstrual, se realiza una ecografía transvaginal y una evaluación basal de los ovarios. En este punto, se suspende la administración de estradiol y se inicia la estimulación ovárica con gonadotropinas.^{27,28}

El desarrollo folicular se monitorea inicialmente en el día 5 y posteriormente cada 2-3 días, según la evolución de la respuesta ovárica. Cuando se identifica un folículo dominante de ≥ 13 -14 mm de diámetro, se introduce un antagonista de GnRH de forma diaria, hasta la administración de un desencadenante de la ovulación. Una vez administrado el desencadenante de la ovulación, la punción folicular se programa 36 horas después.²⁸

Entre 3 y 7 días tras la primera recuperación ovocitaria, se inicia la estimulación de la fase lútea mediante la administración de gonadotropinas, generalmente entre los días 17 y 21 del ciclo. Al igual que en la fase folicular, se emplean análogos de GnRH y desencadenantes de la ovulación, finalizando la estimulación de la fase lútea con una segunda punción folicular; como se muestra en la siguiente figura.²⁸

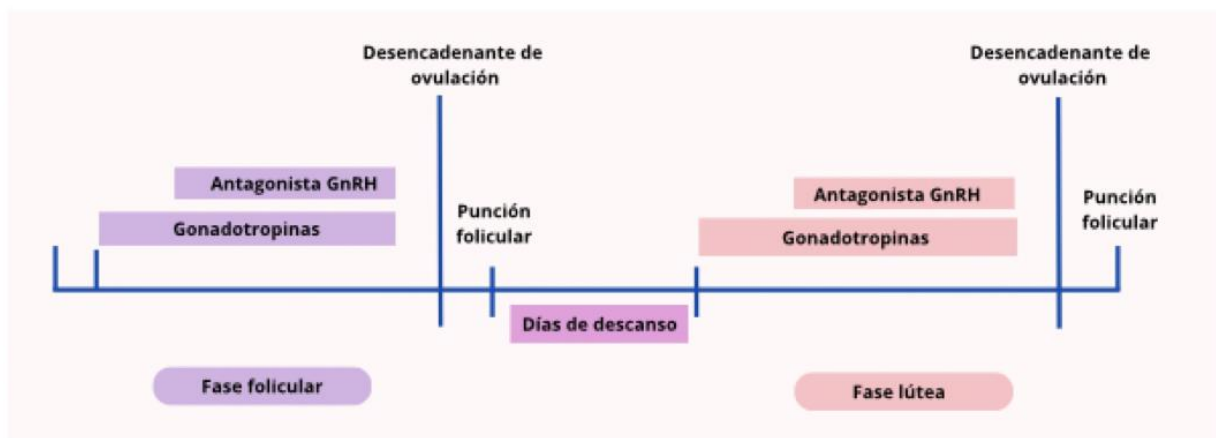


Figura1. Protocolo de estimulación de DuoStim.²³



MARCO CONCEPTUAL

El aumento en la incidencia de la infertilidad se ha vinculado principalmente con la postergación voluntaria de la maternidad durante los años de mayor fertilidad, lo que puede dificultar la concepción en el futuro y generar complicaciones adicionales. Asimismo, se ha observado una disminución en la calidad del semen como otro factor influyente.²⁹

Las técnicas de reproducción asistida se han convertido en una solución clave para muchas parejas con problemas de fertilidad. En este contexto, la fecundación in vitro es el procedimiento más eficaz. Desde el nacimiento de Louise Brown, el primer bebé concebido mediante la transferencia de un único embrión al útero, más de 8 millones de niños han nacido gracias a estas tecnologías. Actualmente, se estima que entre el 5 % y el 8 % de los nacimientos anuales en Europa, y alrededor del 1,6 % en Estados Unidos, son resultado de estas técnicas.^{29,30}

Inicialmente, la FIV se diseñó para tratar la infertilidad de origen tubárico, pero con el tiempo su aplicación se ha extendido a diversas causas, tales como:¹²

- Factor tubárico: Se presenta como consecuencia de enfermedades inflamatorias pélvicas, cirugías previas, adherencias, endometriosis o una ligadura de trompas.^{12,13}
- Endometriosis: Se recomienda la FIV en casos de endometriosis ovárica o en formas severas con afectación peritoneal. Esta condición implica el crecimiento anormal del tejido endometrial fuera del útero, lo que puede perjudicar la calidad de los óvulos y la implantación del embrión.^{12,13}
- Baja reserva ovárica: Se refiere a la disminución en la cantidad y calidad de los óvulos, lo que dificulta la concepción. Es más común en mujeres mayores de 35 años, aunque también puede presentarse en edades más tempranas debido a factores genéticos, hormonales, cirugías previas o hábitos como el tabaquismo.^{12,13}
- Factor masculino: Incluye problemas en la producción de espermatozoides, como oligospermia (baja concentración) o azoospermia (ausencia total), así



como alteraciones en su movilidad o morfología. También pueden influir afecciones como varicocele, obstrucciones, infecciones o el envejecimiento.

- Esterilidad de causa desconocida: Se diagnostica cuando, a pesar de los estudios médicos, no se identifica un motivo claro para la infertilidad.^{12,13}
- Enfermedades genéticas: La FIV es recomendable en parejas con antecedentes de enfermedades genéticas graves o portadores de mutaciones hereditarias. A través del diagnóstico genético preimplantacional (DGP), es posible seleccionar embriones sin alteraciones antes de su transferencia.^{12,13}

Las mujeres que se someten a técnicas de reproducción asistida reciben tratamiento hormonal para estimular el desarrollo de múltiples folículos ováricos en lugar de uno solo, como ocurre en un ciclo menstrual natural. Una vez que los ovocitos alcanzan la madurez, se extraen antes de la ovulación para proceder con la FIV.³¹

En la actualidad, el uso de la hormona foliculoestimulante (FSH) se ha optimizado para aprovechar tanto la fase folicular como la fase lútea del ciclo menstrual. Esto ha permitido identificar folículos preantrales en diferentes etapas del ciclo ovárico, facilitando estrategias que maximizan la obtención de óvulos maduros en menos tiempo y mejorando el aprovechamiento de la reserva ovárica.³²

Estudios previos han demostrado que los folículos preantrales obtenidos en la fase lútea pueden desarrollarse hasta la etapa de blastocisto euploide, dando lugar a embarazos exitosos y nacimientos con un desarrollo adecuado hasta al menos tres años después. Estos hallazgos sugieren que la estimulación ovárica en la fase lútea puede ser una alternativa viable para pacientes con baja respuesta ovárica en la fase folicular o en casos donde se requiera una preservación urgente de la fertilidad.³²

Reserva ovárica

La evaluación de la reserva ovárica (RO) puede incluir factores como la edad de la mujer, su historial reproductivo y su respuesta a tratamientos previos de estimulación ovulatoria. A medida que la mujer avanza en edad reproductiva, se



observa una disminución en la cantidad de óvulos y en el potencial implantatorio de los embriones obtenidos. Esta disminución en la calidad de los óvulos también está asociada con un mayor riesgo de aneuploidías, monosomías y trisomías.²³

Los eventos relacionados con la reducción de la reserva ovárica, como cirugías ováricas (como la ooforectomía, resección en cuña y cistectomías), y los tratamientos oncológicos con quimioterapia y radioterapia, suelen predecir una baja respuesta al estímulo ovulatorio. El análisis de ciclos previos de estimulación para fertilización in vitro (FIV) proporciona información valiosa para evaluar la RO y la futura respuesta a la estimulación ovulatoria.³³

Se han descrito diversas formas de evaluar la RO se realiza mediante una combinación de enfoques clínicos, hormonales y de imagen. A continuación te detallo los métodos más utilizados:³⁴

1. Historia clínica y factores de riesgo:

- Se consideran elementos como la edad de la paciente, su historial reproductivo, intervenciones quirúrgicas en los ovarios, tratamientos previos con quimioterapia o radioterapia, y el hábito de fumar, ya que estos factores pueden aumentar el riesgo de tener baja reserva ovárica.³⁴

2. Análisis de hormonas:

- Hormona antimülleriana (AMH): Es uno de los principales indicadores de la reserva ovárica. Niveles bajos de AMH reflejan una cantidad reducida de folículos en los ovarios.³⁴
- Hormona folículo estimulante (FSH): Se mide habitualmente al inicio del ciclo menstrual (día 3). Niveles elevados de FSH pueden indicar que los ovarios tienen una respuesta reducida, lo que podría sugerir baja reserva ovárica.³⁴
- Estradiol: Un nivel alto de estradiol, combinado con una FSH elevada, también puede ser indicativo de baja reserva ovárica.³⁴



3. Ecografía transvaginal:

- Conteo de folículos antrales (AFC): Se realiza una ecografía transvaginal para contar los folículos antrales en los ovarios. Si el número de folículos es bajo (menos de 4 a 6), esto puede señalar una reserva ovárica reducida.³⁴
- Volumen ovárico: Un volumen ovárico disminuido también puede ser un indicio de baja reserva.³⁴

4. Test de respuesta ovárica:

- Prueba de estimulación con FSH: Se administra FSH durante varios días y luego se observa cómo responden los ovarios, por ejemplo, a través del número de folículos que se desarrollan. Una respuesta baja puede indicar una reserva ovárica reducida.³⁴

Generalmente, el diagnóstico de baja reserva ovárica se hace mediante la combinación de estos enfoques para obtener una evaluación precisa del estado de los ovarios.³⁴

Diagnóstico genético para el screening de aneuploidías

El diagnóstico genético para el cribado de aneuploidías se ha convertido en una herramienta importante, ya que la alta frecuencia de aneuploidías cromosómicas en los gametos y embriones humanos es una de las principales causas de fallos en la fertilización in vitro y abortos espontáneos. Aunque la tasa de aneuploidía aumenta con la edad materna, puede afectar a cualquier mujer, sin importar su edad, raza o etnia.^{35,36}

La edad materna avanzada (EMA) es el factor más conocido que incrementa el riesgo de aneuploidías en los embriones. En las últimas dos décadas, el diagnóstico genético preimplantacional ha sido utilizado en el ámbito de la fertilización in vitro para detectar enfermedades monogénicas hereditarias de alta morbilidad y para identificar translocaciones cromosómicas equilibradas.²⁹



El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) se introdujo a finales de los años 80 para ayudar a las parejas con riesgo de transmitir anomalías genéticas a sus hijos. Desde mediados de los 90, esta tecnología se ha utilizado como una herramienta para seleccionar embriones en pacientes que se someten a fertilización in vitro (FIV).^{33,34}

Las pruebas genéticas preimplantacionales ayudan a reducir el riesgo de aborto espontáneo o interrupción del embarazo debido a fetos con anomalías genéticas o cromosómicas, seleccionando embriones euploides o no afectados.^{33,39}

Existen tres métodos posibles para obtener ADN embrionario para las pruebas genéticas preimplantacionales, todos los cuales requieren transferencia de gametos asistida: 1) biopsia del cuerpo polar antes o en el momento de la fecundación; 2) biopsia de blastómeros en el tercer día de desarrollo de embriones de entre seis y ocho células; y 3) biopsia del trofoectodermo en blastocistos de entre 5 y 6 días.^{30,42}

Biopsia de cuerpos polares

La biopsia de cuerpos polares permite conocer la carga genética del oocito después de la primera y segunda división meiótica. El análisis de cada cuerpo polar refleja, de manera similar, la información genética del óvulo en cada fase de división celular. Este procedimiento no afecta la capacidad del oocito para ser fertilizado ni la viabilidad de los embriones resultantes. Entre sus ventajas destacan su baja invasividad y el hecho de que se estudia material que naturalmente sería descartado. Además, los resultados rápidos permiten realizar transferencias en fresco.³⁰

Biopsia de blastómeros

La biopsia de blastómeros implica tomar una o dos células de un embrión de ocho células, lo que permite evitar el nacimiento de productos anormales mediante la selección de embriones genéticamente normales. Sin embargo, esta técnica ya no se considera la mejor opción, ya que puede reducir el potencial implantatorio del



embrión, lo que la hace ineficaz para mejorar las tasas de embarazo y reducir las tasas de aborto.³⁰

Biopsia de trofoectodermo

La biopsia de trofoectodermo es la técnica de diagnóstico genético más utilizada en la práctica actual del diagnóstico genético preimplantacional (PGT). Consiste en tomar una biopsia del trofoectodermo de un blastocisto entre el día cinco y siete después de la recuperación del ovocito.^{9,14} Este procedimiento requiere un embriólogo altamente capacitado, que debe crear una abertura en la zona pelúcida, generalmente con un láser, seguida de la aspiración de células con una micropipeta.³¹

Indicaciones^{30,40}

- Edad materna avanzada
- Falla repetida de implantación
- Abortos recurrentes
- Antecedentes familiares de enfermedades genéticas
- Factor masculino severo

Existen varios tipos diferentes de PGT: PGT para aneuploidía (PGT-A), PGT para trastornos monogénicos (PGT-M), PGT para reordenamientos estructurales (PGT-SR), PGT para compatibilidad de antígenos leucocitarios humanos (PT-HLA), PGT para trastornos poligénicos (PGT-P) y PGT para ADN mitocondrial (PGT-mtDNA).³¹

El PGT-A implica el análisis de los embriones para identificar aneuploidías, ya que se ha determinado que estas son una de las principales causas de pérdida del embarazo y fallos en la implantación. Su objetivo es permitir la selección de embriones euploides para la transferencia, reduciendo así las probabilidades de fallo en la implantación o aborto espontáneo. Este enfoque es especialmente útil para mujeres con edad materna avanzada, ya que parece disminuir la probabilidad



de aborto espontáneo. Los resultados potenciales que se pueden obtener de una biopsia PGT-A son:³¹

- Euploide (número normal de cromosomas)
- Aneuploide (número anormal de cromosomas)
- Mosaico (mezcla euploide y aneuploide)
- Sin resultado

Estimulación ovárica

Desde su introducción en la práctica clínica en 1961, las gonadotropinas extraídas de la orina de mujeres posmenopáusicas, que tienen una proporción específica de bioactividad de la hormona luteinizante a la hormona folículo estimulante, han jugado un papel fundamental en la inducción de la ovulación. Tras su refinamiento en 1996, la FSH humana recombinante ha estado disponible para su uso.^{12,13}

El objetivo de la estimulación ovárica es inducir el desarrollo multifolicular en técnicas de reproducción asistida, lo que implica la administración de medicamentos a dosis altas. La estimulación ovárica está principalmente impulsada por la FSH, que facilita el desarrollo folicular.^{12,13}

Existen diversos medicamentos que se utilizan para llevar a cabo los diferentes protocolos de estimulación, tales como:^{12,13}

Inductores de la ovulación:^{12,13}

- Citrato de clomifeno
- Inhibidores de la aromatasa
- Gonadotropinas urinarias
- Folitrofina

Supresores hipofisarios que nos ayudan a evitar la aparición del pico de LH endógena y así evitar la ovulación:^{12,13}



- Análogos de la GnRH
 - Agonistas
 - Antagonistas

Desencadenantes de la ovulación: ^{12,13}

- Gonadotropina coriónica humana
- Agonistas de la GnRH
- Lutropina

Existen diversos esquemas de estimulación ovárica que utilizan agonistas de GnRH, los cuales se diferencian según el momento del ciclo en que se inician y su duración.

^{12,13}

Protocolo con agonistas de GnRH

- Protocolo largo: Consiste en la administración diaria subcutánea del agonista de GnRH en el día 21 del ciclo o siete días antes de la próxima menstruación. Luego, la dosis se reduce a la mitad a partir del segundo o tercer día del ciclo, momento en el que se comienza a agregar FSH recombinante, FSH y LHR o HMG en un régimen decreciente. Este proceso se continúa hasta alcanzar el número deseado de folículos de más de 17 mm. Después, se administra hCG y se programa la captura folicular 36 horas después. ^{12,13}
- Protocolo corto: El agonista se comienza a administrar entre el primer y tercer día del ciclo, aprovechando el efecto flare-up. Las gonadotropinas pueden administrarse simultáneamente uno o dos días después de haber iniciado el agonista. ^{12,13}
- Protocolo ultracorto: En este esquema, el agonista solo se administra durante los tres primeros días del ciclo, y las gonadotropinas se introducen uno o dos días después de comenzar con el agonista. ^{12,13}

La respuesta ovárica al tratamiento con gonadotropinas se monitorea mediante ecografía transvaginal para medir el diámetro de los folículos. Durante la fase



folicular tardía, que generalmente se evalúa cada dos o tres días, el enfoque debe estar en la identificación de folículos de tamaño intermedio. La hCG se administra como desencadenante de la ovulación el día en que al menos un folículo alcanza la madurez. Los criterios para considerar un folículo maduro son un diámetro de 18 mm y/o una concentración sérica de estradiol de 150 a 200 pg/ml por cada folículo dominante.^{12,13}

Duo stim

En cada ciclo menstrual, varios folículos inician su desarrollo, aumentando el número de células epiteliales que rodean el oocito y formando en algunos una cavidad llena de líquido folicular. Sin embargo, solo uno de estos folículos alcanza la madurez completa para convertirse en un folículo de De Graaf. Este folículo maduro, al romperse, libera el ovocito, que es captado por las fimbrias de la trompa ipsilateral y transportado al útero. Tras la ruptura del folículo, los restos hemorrágicos dan lugar al cuerpo lúteo, responsable de la secreción hormonal en la segunda fase del ciclo. El número de folículos que inician su crecimiento depende probablemente del tamaño del "pool" residual de folículos inactivos. En el reclutamiento folicular, las gonadotropinas juegan un papel esencial, requiriendo niveles elevados de FSH junto con niveles adecuados de LH.²³

La teoría de las "olas" sugiere que durante cada ciclo ovárico se reclutan dos o tres cohortes de folículos antrales. Este fenómeno se ha observado en diversas especies, incluyendo ganado, caballos, ovejas, cabras y primates. En 2003, Baerwald et al., a partir de estudios ultrasonográficos, informaron sobre dos o tres ondas de desarrollo folicular en mujeres sanas durante el periodo intraovulatorio. Propusieron que los folículos desarrollados en la fase lútea podrían tener el potencial de ovular en presencia de un pico de LH, lo que abrió nuevas posibilidades para la estimulación ovárica, aunque esta teoría fue recibida con escepticismo y ha sido descartada en los años posteriores.²⁶

La estrategia DuoStim consiste en dos estimulaciones consecutivas dentro del mismo ciclo menstrual: una en la fase folicular (FPS) y otra en la fase lútea (LPS).



Esta estrategia parece ser particularmente útil para obtener un mayor número de ovocitos y blastocistos en ciclos de mujeres con baja respuesta.⁴³

El protocolo DuoStim podría ser una alternativa para este grupo de pacientes, permitiendo obtener más ovocitos en menos tiempo, aumentando el número de embriones biopsiados y, posiblemente, reduciendo el intervalo para lograr un embarazo exitoso. Tradicionalmente, se pensaba que el desarrollo folicular solo ocurría durante la fase folicular, pero nuevos datos han demostrado que varias oleadas de desarrollo folicular pueden ocurrir dentro del mismo ciclo menstrual, incluso en la fase lútea. Algunos estudios sugieren que los folículos desarrollados en la fase lútea pueden tener un potencial de ovulación similar a los de la fase folicular, lo que ofrece nuevas perspectivas para la estimulación ovárica.^{43,44}

El protocolo DuoStim se implementa con una estimulación en la fase folicular a partir del segundo día del ciclo y otra en la fase lútea, iniciando 5 días después de la primera punción ovárica. Este enfoque solo es aplicable a pacientes en las que no se prevé la transferencia de embriones en fresco.^{43,44}

La estimulación de la fase lútea se basa en un modelo de foliculogénesis “en forma de onda”, donde pueden surgir múltiples ondas de folículos antrales a lo largo del ciclo, incluso en la fase lútea. Inicialmente, la LPS se utilizó en el contexto de la preservación de la fertilidad en pacientes con diagnóstico de cáncer para evitar el retraso en el inicio de la quimioterapia, ya sea como una LPS aislada o como parte de una estimulación ovárica doble, donde una estimulación de la fase folicular se sigue de una LPS. En estos casos, la LPS resultó en la recuperación de ovocitos maduros y competentes, con desarrollo de embriones viables.²³

Un estudio clave, realizado por Suñol et al., comparó la producción de ovocitos entre FPS convencional y LPS en pacientes con respuesta subóptima. Utilizando un diseño de estudio cruzado en el que las dos estimulaciones se separaron por un periodo de 45 días a 6 meses, encontraron que la LPS no aumentó significativamente el número de ovocitos recuperados en comparación con FPS.⁴²



En ambos casos, la recuperación promedio fue de aproximadamente siete ovocitos totales y cinco maduros, sin diferencias significativas en los resultados secundarios como la duración de la estimulación, la dosis de gonadotropinas, la fertilización, los niveles de estradiol o el costo del ciclo.⁴²

En el caso de pacientes con diagnóstico de cáncer, donde las opciones son limitadas, el DuoStim puede ser una estrategia viable. Sin embargo, para pacientes con respuesta subóptima, se esperan más investigaciones para determinar cuál es el mejor enfoque para maximizar la cantidad de ovocitos recuperados.⁴³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infertilidad es un problema en la sociedad actual y los tratamientos de fertilidad asistida son una opción en muchos casos conveniente. Sin embargo, la tasa de éxito de estos tratamientos dependen de varios factores, incluyendo la calidad de los ovocitos, la formación de embriones euploides y la sincronización de los ciclos menstruales. La baja reserva ovárica es uno de los desafíos más importantes para este tipo de tratamientos, ya que puede dificultar la obtención de embriones euploides para su implantación. El tratamiento DuoStim es una opción para mejorar la cantidad y calidad de los ovocitos obtenidos y aumentar la posibilidad de embriones euploides en menor tiempo. Sin embargo, no se conoce con certeza si la fase folicular o lútea es más efectiva para obtener embriones euploides en ciclos de DuoStim.

Tradicionalmente, la fase folicular ha sido la más utilizada para la estimulación ovárica debido a que es cuando los ovarios están más receptivos a la estimulación hormonal, lo que resulta en una mayor cantidad de óvulos. Empero, la fase lútea ha sido objeto de estudio, dado que puede ser un periodo viable para la estimulación, especialmente utilizando el protocolo de DuoStim, que busca aprovechar la mayor capacidad de los ovarios para responder a la estimulación en una segunda fase dentro del mismo ciclo menstrual.



Un aspecto importante es la calidad de los embriones obtenidos en cada fase. Ya que los embriones euploides son los más propensos a resultar en embarazos viables. Si bien la fase folicular ha sido tradicionalmente más exitosa para la estimulación, la fase lútea podría ofrecer ventajas adicionales, como una mejor maduración de los óvulos y/o una mejor generación de embriones euploides.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es posible obtener más embriones euploides en la fase lútea que en la fase folicular en un mismo ciclo menstrual durante la estimulación ovárica con un protocolo de duostim en pacientes con baja reserva ovárica?

JUSTIFICACIÓN

Los protocolos de DuoStim surgieron como una estrategia para mejorar el rendimiento ovárico en un mismo ciclo, ayudando a minimizar tiempos, aumentar la cantidad de ovocitos aspirados y posibles embriones euploides en un mismo ciclo. Este tipo de protocolos también ha sido de gran ayuda en pacientes que tienen baja reserva ovárica ya que el tiempo es un factor crítico, ya que la función ovárica sigue disminuyendo con la edad, lo que nos puede ayudar aumentando la posibilidad de embarazo viable. Este protocolo aprovecha la evidencia de que el reclutamiento folicular no ocurre solo en la fase folicular, sino también en la fase lútea.

El diagnóstico genético preimplantacional permite la detección de posibles anomalías cromosómicas en los embriones antes de la transferencia, aumentando la posibilidad de implantación y reduciendo las posibilidades de aborto espontáneo. Existen teorías que proponen el reclutamiento de dos a tres cortes de folículos antrales por ciclo ovárico, lo que ha permitido la obtención de más ovocitos maduros por ciclo de estimulación, como se ha estudiado y demostrado en especies domésticas.



El problema radica en la necesidad de comprender cómo la implementación de la doble estimulación ovárica influye en la proporción de embriones euploides obtenidos en la fase folicular y la fase lútea en pacientes con baja reserva ovárica. La fase lútea podría ofrecer mejores resultados en términos de calidad embrionaria, lo que plantea la importancia de evaluar si esta fase optimiza la respuesta ovárica y aumenta la probabilidad de obtener embriones euploides en comparación con la fase folicular.

HIPÓTESIS

Es más probable obtener una tasa mayor de embriones euploides durante la fase lútea que durante la fase folicular del mismo ciclo menstrual en pacientes con baja reserva ovárica que siguen un protocolo de DuoStim.

- Hipótesis alterna

La estimulación ovárica en la fase lútea del protocolo DuoStim permite obtener ovocitos de mejor calidad, lo que resulta en un mayor número de embriones euploides comparado con la fase folicular.

- Hipótesis nula

No hay diferencia significativa en el número de embriones euploides obtenidos entre la fase lútea y la fase folicular durante un protocolo de DuoStim en pacientes con baja reserva ovárica.

OBJETIVOS

Objetivos principales

- Comparar la tasa de embriones euploides y aneuploides en la fase folicular y lútea de ciclos de estimulación ovárica utilizando protocolos de DuoStim.



- Comparar la tasa de ovocitos maduros obtenidos en la fase folicular y lútea.

Objetivos secundarios

- Evaluar la relación entre la fase del ciclo menstrual y la tasa de éxito del tratamiento.
- Determinar la relación entre la edad de las pacientes y la tasa de éxito del tratamiento.
- Comparar la tasa de fertilización de los ovocitos obtenidos en la fase folicular y la fase lútea, así como el desarrollo embrionario en ambas fases.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño del estudio**

Es de tipo observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

Es observacional porque se recopiló y analizó información sin intervenir o modificar los resultados. Se trató de una investigación en la que los datos fueron obtenidos de manera pasiva, sin influir en el comportamiento o condición de los sujetos.

Así mismo, es un estudio descriptivo, ya que se recolectaron datos cuantificables mediante observaciones empíricas, con el objetivo de describir las variables sin alterar su naturaleza ni su evolución.

También es transversal, dado que la información fue recopilada en un momento específico o durante un período determinado, permitiendo el análisis de las características del grupo en ese tiempo puntual.



Por último, el estudio es retrospectivo, ya que se analizaron hechos y datos ocurridos en el pasado, permitiendo examinar patrones y tendencias previas a la fecha del estudio.

- **Población de estudio y lugar de estudio**

Se incluyeron 21 pacientes que fueron sometidas a tratamiento de fertilización in vitro con protocolos de DuoStim en un Centro Privado de Reproducción Asistida Gestare Star Médica Chihuahua, de Enero 2018 a Diciembre 2023.

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes que se realizaron ciclos de ICSI o FIV, y que fueron sometidas a duo stim, desde enero del 2018 a diciembre del 2023.
- Pacientes con infertilidad primaria o secundaria.
- Edad entre 25 y 42 años.

- **Criterios de exclusión**

- Ciclos cancelados por mala respuesta a la estimulación ovárica controlada.
- Embriones sin análisis genético.
- Pacientes con infertilidad debido a factores masculinos exclusivamente.

- **Criterios de eliminación**

- Pacientes que abandonen el protocolo de duostim.
- Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión.



- **Tamaño de muestra**

Se estudiaron un total de 21 pacientes en un periodo determinado que fueron sometidas a ciclos de duostim.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Se utilizaron diversos protocolos para la estimulación ovárica, los cuales incluyeron tratamiento con la hormona folículo estimulante (FSH) recombinante, hormona luteinizante (LH) recombinante, antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y coriogonadotropina alfa.

El protocolo de estimulación ovarica comienza después de evaluar el estado basal ecográfico de los ovarios, la estimulación folicular se inició el día 2 del ciclo menstrual con dosis fijas de FSH recombinante y LH recombinante.

El crecimiento folicular se controló mediante ecografías periódicas hasta la obtención de los ovocitos. La administración de un antagonista de GnRH se inició en el quinto día del ciclo y continuó hasta el día de la administración de la coriogonadotropina alfa.

Cuando al menos los folículos alcanzaron un diámetro de 17-18 mm y se encontraban en el día 12 del ciclo, se administro el desencadenante de la ovulación con un único bolo subcutáneo de coriogonadotropina alfa, y se realizó la recuperación de ovocitos 36 horas después. Cinco días después de la primera recuperación de ovocitos, se inició una segunda estimulación con gonadotropinas mediante un protocolo idéntico al primero. Al igual que en la primera fase, tambien se realizaron monitoreos de los foliculos a través de ultrasonido, y cuando al menos



estos alcanzaron 17-18 mm de diámetro y se encontraban en el día 12 del ciclo, se aplicó un desencadenante de la ovulación con un único bolo subcutáneo de coriogonadotropina alfa, y se hizo la recuperación de ovocitos 36 horas después, terminando así la estimulación de la fase lútea.

Este protocolo se muestra en la figura 2.

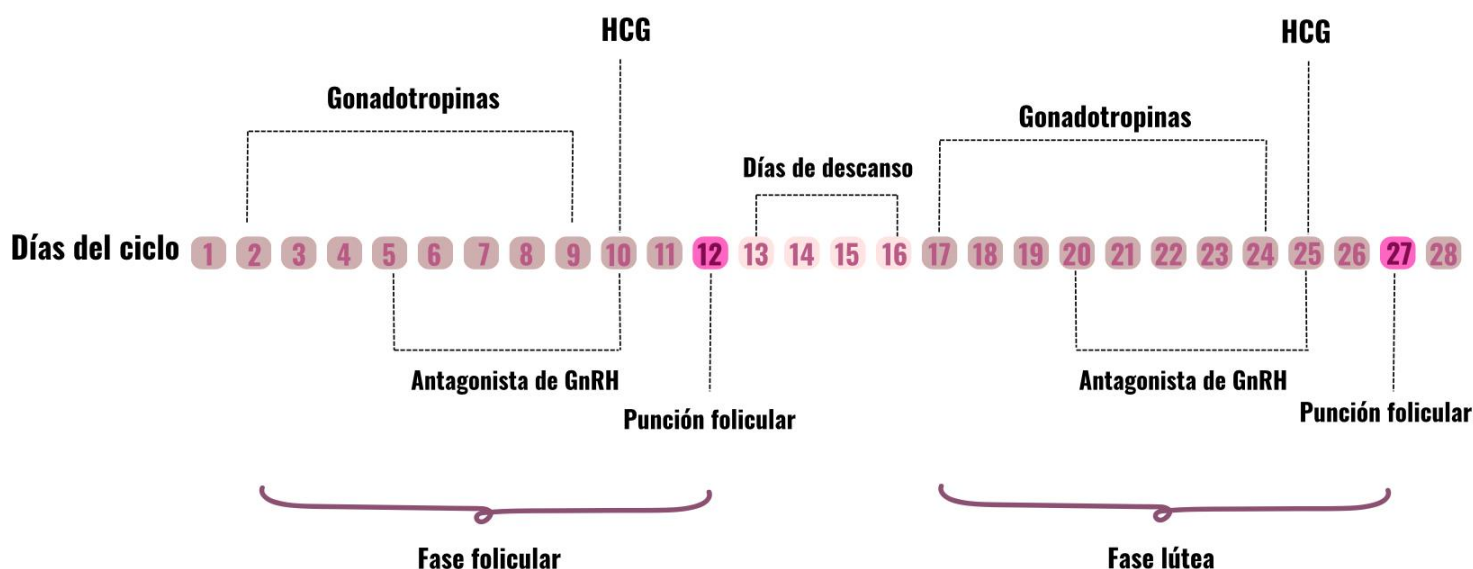


Figura 2. Protocolo de estimulación ovárica en ciclos de DuoStim

La recolección de complejos cúmulo-ovocito se realizó mediante aspiración guiada por ecografía transvaginal. La fertilización, la división y el desarrollo hasta la etapa de blastocisto se evaluaron hasta los días 5 y 6.

La biopsia de blastocisto se llevó a cabo mediante la apertura de un orificio de 10 a 20 μm en la zona pelúcida con un láser de diodo, extrayendo de 5 a 10 células trofodérmicas. Las muestras fueron procesadas y analizadas en los laboratorios de Igenomix.



OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Fase lútea del ciclo menstrual	Fase en la que se obtuvieron los ovocitos	Cualitativa	Ordinal	Días del ciclo
Fase folicular del ciclo menstrual	Fase en la que se obtuvieron los ovocitos	Cualitativa	Ordinal	Días del ciclo

VARIABLES INDEPENDIENTE

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Edad	Edad de las pacientes	Cuantitativa	Continua	Años
Embriones euploides	Embriones con cromosomas completos	Cuantitativa	Discreta	Euploides
Embriones aneuploides	Embriones con cromosomas alterados	cuantitativa	Discreta	Aneuploides



Número de ovocitos capturados	Cantidad de ovocitos	Cuantitativa	Discreta	Cantidad de ovocitos
Número de ovocitos maduros	Cantidad de ovocitos	Cuantitativa	Discreta	Cantidad de ovocitos maduros
Ovocitos sometidos a FIV o ICSI	Tipo de fertilización de embriones	Cualitativa	Nominal	Fecundados
Día en que se realizó la biopsia	Número transferidos	Cuantitativa	Discreta	5 o 6

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de los datos utilizando frecuencias simples, porcentajes y medidas de tendencia central y dispersión.

En el caso de la edad, se presentó mediante promedio y desviación estándar. Mientras que se calcularon las frecuencias de distribución por grupos de edad.

En el caso de los ovocitos y embriones se calculo su número en cada una de las fases del protocolo DuoStim y se obtuvo la tasa de embriones euploides dividiendo el número de embriones euploides entre el número total de embriones y se realizó el mismo calculo para embriones aneuploides. Para comparar esta tasa entre las fases folicular y lútea se utilizó la prueba X².

Finalmente, se presentó la distribución de los valores mínimos, máximos, así como las medianas y percentiles 25 y 75 del número de ovocitos y de embriones. Y para comparar las medianas se utilizó la prueba de Wilcoxon.

Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa Stata versión 14.



RESULTADOS

Se estudiaron un total de 21 pacientes con baja reserva ovárica y sometidas a estimulación ovárica controlada y captura ovular, con protocolos de DuoStim en el periodo comprendido de enero del 2018 a diciembre de 2023.

Distribución de la edad de las pacientes (Tabla 1).

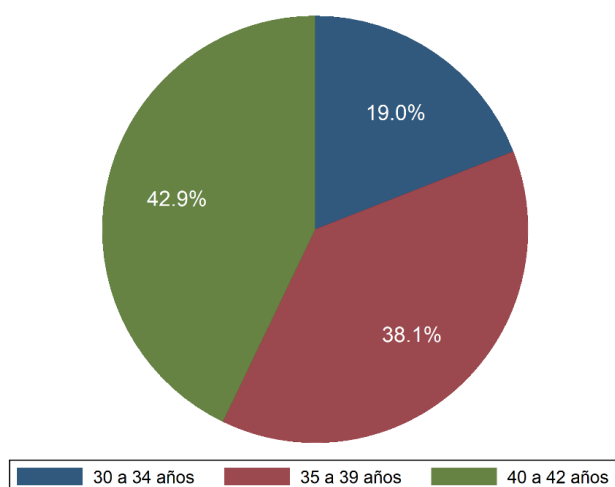
El promedio de edad de las 21 pacientes estudiadas fue de 37.8 años.

El 42.9% de ellas tuvieron entre 40 y 42 años, el 38.1% entre 35 y 39 años y el 19% de 30 a 34 años (Gráfica 1).

Tabla 1. Edad de las pacientes en protocolo DuoStim

Característica	n=21
Edad, años	37.8 ± 3.7
Grupo de edad	
30 a 34 años	4 (19)
35 a 39 años	8 (38.1)
40 a 42 años	9 (42.9)

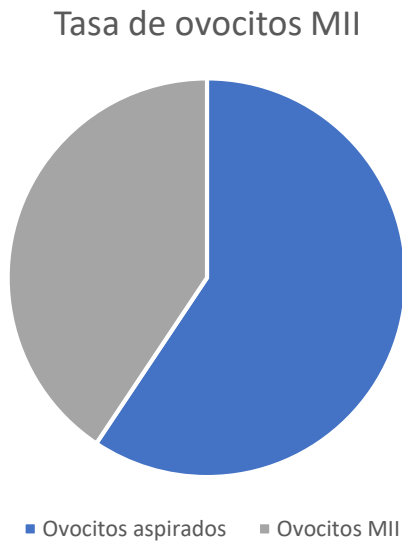
Los datos se presentan como número (%) o promedio ± desviación estándar



Gráfica 1. Grupos de edad de las pacientes en protocolo DuoStim



En ambas fases se obtuvieron 323 ovocitos aspirados, de los cuales 221 fueron ovocitos MII dando una tasa de 68.4%. (**Grafica 2**)



Gráfica 2. Tasa de ovocitos MII en fase folicular y fase lútea.

Conteo de ovocitos y embriones según la fase del protocolo DuoStim (Tabla 2)

Tabla 2. Conteo de ovocitos y embriones según la fase del protocolo DuoStim

VARIABLE	FASE FOLICULAR	FASE LÚTEA	AMBAS FASES
Número de ovocitos capturados	155	168	323
Número de ovocitos maduros	114	107	221
Número de embriones formados	48	57	105
Número de embriones aneuploides	45	41	86
Número de embriones euploides	3	16	19
Tasa de embriones aneuploides	93.75%	71.93%	81.9%
Tasa de embriones euploides*	6.25%	28.07%	18.10%



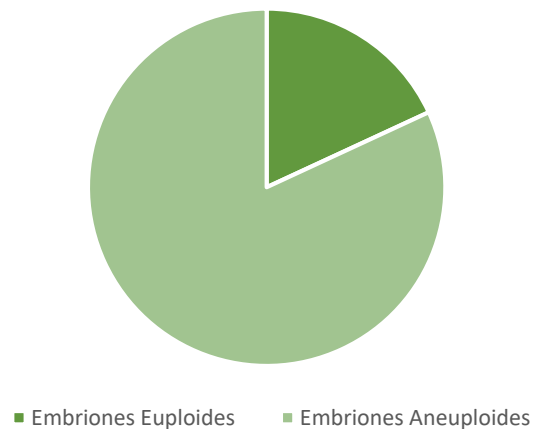
Los datos se presentan como número y porcentaje.

*Corresponde al cociente del número de embriones euploides entre el número total de embriones.

*La tasa de embriones euploides presentó un valor de $p=0.002$ con la prueba X².

El número de embriones fue de 105, siendo 89 aneuploides y 19 euploides, dando una tasa de embriones euploides de 18.1% y una tasa de embriones aneuploides de 81.9% . **(Gráfica 3)**

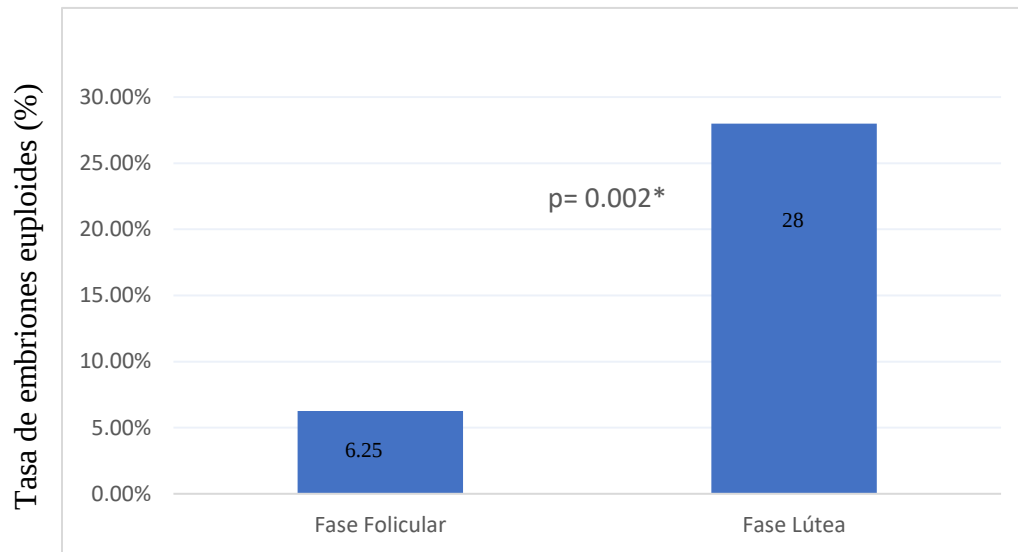
Tasa de embriones euploides y aneuploides



Gráfica 3. Tasa de embriones euploides y aneuploides obtenidos en fase folicular y lútea.

Al comparar por fases, la fase lútea presentó un mayor número de ovocitos capturados (155 vs 168), sin embargo, presentó un menor número de ovocitos maduros en comparación con la fase folicular (114 vs 107). Los embriones formados en total fueron mayores en la fase lútea que en la fase folicular (48 vs 57) y de embriones euploides fue mayor en la fase lútea que en la fase folicular (16 vs 3).

De esta forma, la tasa de embriones euploides fue de 28% en la fase lútea y de 6.25% en la fase folicular, teniendo esta diferencia un valor de p estadísticamente significativo ($p=0.002$) **(Gráfica 4)**.



Gráfica 4. Tasa de embriones euploides según las fases del protocolo DuoStim

Conteos de ovocitos y embriones por fase del protocolo (Tabla 3).

En el análisis final se comparó la distribución del número de ovocitos y embriones en cada una de las pacientes de acuerdo con la fase lútea o folicular.

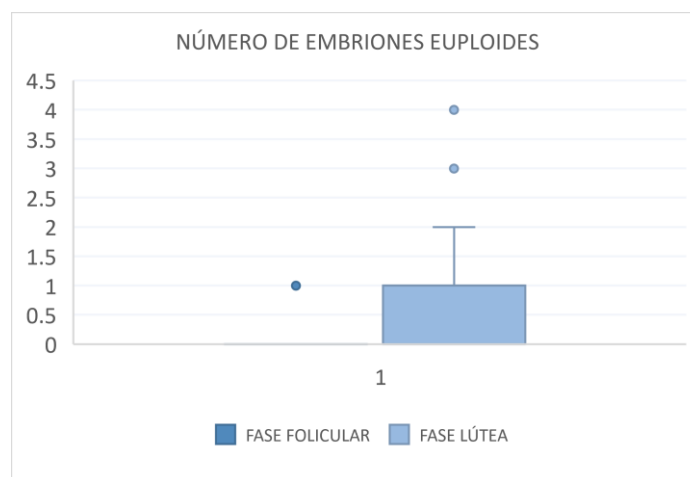
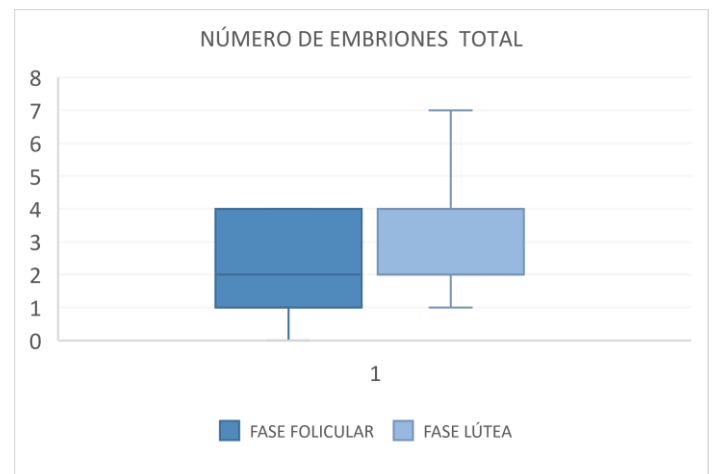
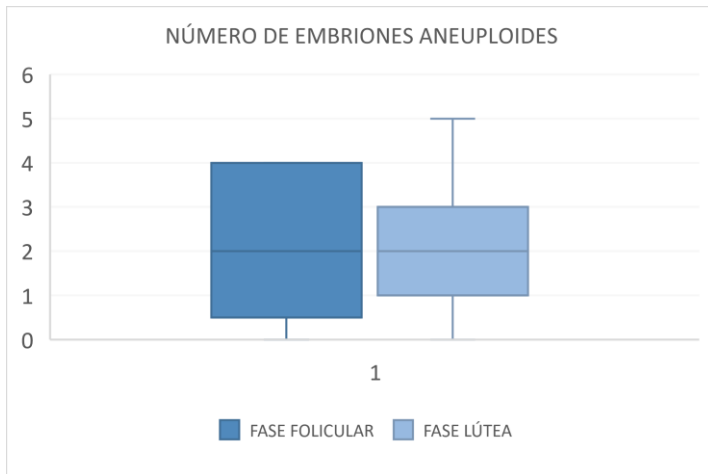
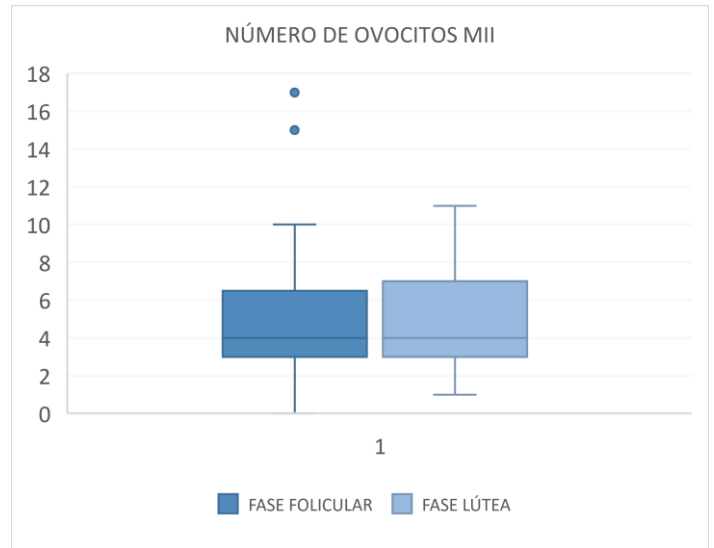
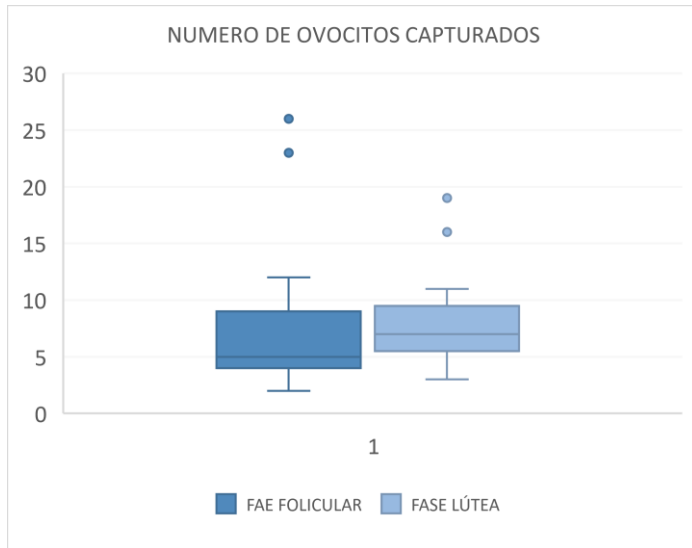
Similar a la tasa de embriones euploides mencionada previamente, también la mediana del número de dichos embriones fue significativamente mayor en la fase lútea ($p=0.028$). En el resto de las mediciones, las distribuciones fueron similares entre los grupos de fase folicular y fase lútea (**Gráfica 5**).

Tabla 3. Distribución del número de ovocitos y embriones según la fase del protocolo DuoStim

Variable	Fase folicular	Fase lútea	Valor de p
Número de ovocitos	5 (4,9) [2-26]	7 (4,9) [1-19]	0.422
Número de ovocitos maduros	4 (3,5) [0-17]	4 (3,7) [1-11]	0.636
Número de embriones	2 (1,4) [0-4]	2 (1,3) [1-7]	0.846
Número de embriones euploides	0 (0,0) [0-1]	0 (0,1) [0-4]	0.028*
Número de embriones aneuploides	2 (1,3) [0-4]	1 (0,2) [0-5]	0.205

Los datos se presentan como mediana (percentil 25, 75) [mínimo y máximo]

Valor de p mediante la prueba de Wilcoxon. * $p<0.05$



Gráficas 5. Distribución del número de ovocitos y embriones según las fases del protocolo DuoStim



DISCUSIÓN

La edad media de las pacientes en este estudio fue de 37.8 años, lo que indica que la mayoría se encuentra en una etapa avanzada de la edad reproductiva, en la que la reserva ovárica suele estar disminuida. El 42.9% de las pacientes estaban en el rango de edad de 40 a 42 años, representando el grupo más numeroso, mientras que solo el 19% tenía entre 30 y 34 años, lo que podría estar relacionado con casos de falla ovárica prematura.

En este estudio se analizaron los resultados de la estimulación ovárica controlada en dos fases del ciclo: la fase folicular y la fase lútea.

Se aspiraron un total de 323 ovocitos, de los cuales 221 eran ovocitos MII, dando una tasa de 68.4%. Este es un resultado favorable, ya que la madurez ovocitaria es fundamental para la fertilización y el desarrollo embrionario. En la fase folicular se obtuvieron 114 ovocitos maduros, mientras que en la fase lútea se recolectaron 107. Esto indica que la cantidad de ovocitos maduros obtenidos en la fase folicular (114) es ligeramente superior a la obtenida en la fase lútea (107). Ambas fases permiten la obtención de ovocitos maduros en proporciones similares, lo que sugiere que la estimulación ovárica fue efectiva en ambas fases ya que la diferencia no es significativa.

En cuanto a los embriones formados, se observaron 48 embriones en la fase folicular, en comparación con 57 en la fase lútea, lo que muestra un pequeño aumento en el número de embriones durante la fase lútea. Este incremento podría indicar una ligera mejora en la capacidad de fertilización o en la calidad de los ovocitos en esta fase.

Los embriones aneuploides mostraron una disminución en la fase lútea que fue de 41 frente a 45 en la fase folicular. Esto refuerza la idea de que la fase lútea favorece la producción de embriones con un número adecuado de cromosomas, lo que mejora las posibilidades de éxito.



Respecto a los embriones euploides, en la fase folicular se encontraron 3, mientras que en la fase lútea se registraron 16. Esto sugiere que los ovocitos obtenidos en la fase lútea podrían tener una mayor capacidad de dar lugar a embriones con cromosomas normales. El resultado implica que la fase lútea podría ser más favorable para la obtención de embriones viables y con mayor probabilidad de éxito de implantación.

El dato más revelador es la tasa de embriones euploides, que en la fase lútea fue significativamente mayor, alcanzando un 28.07% frente al 6.25% en la fase folicular. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p = 0.002$), lo que propone que la fase lútea tiene un impacto más favorable en la calidad genética de los embriones. Este hallazgo podría reflejar una mayor aptitud para lograr un embarazo exitoso en la fase lútea.

CONCLUSIONES

Existen pocos estudios realizados en donde se comparan los embriones euploides formados en fase lútea y fase folicular; (Ubaldi 2016 et al.) realizaron un estudio en donde comparaban la formación de blastocistos euploides en fase folicular y lútea, en sus conclusiones comentan que la cantidad de embriones euploides fue similar en ambas fases. Otro estudio fue la publicación en México (Barroso 2020 et al.) en donde encontraron que la estimulación bifásica en el mismo ciclo menstrual fue mayor recuperación de ovocitos en metafase II durante la fase lútea pero la formación de embriones euploides en ambas fases fue similar.

Los hallazgos en este estudio indican que la fase lútea permite la obtención de un mayor número de embriones euploides en comparación con la fase folicular, con una diferencia estadísticamente significativa. Aunque la fase folicular produce más ovocitos maduros, la calidad embrionaria en términos de euploidía parece ser superior en la fase lútea.



Estos resultados sugieren que podría ser una alternativa válida en protocolos de estimulación ovárica, especialmente en pacientes que requieren un mayor número de embriones viables para transferencia.

Diversas publicaciones han propuesto que hay factores que pueden favorecer este acontecimiento, como una mejor sincronización folicular, también podría haber una mayor homogeneidad en la cohorte de ovocitos reclutados, además de que en la fase lútea, los niveles elevados de progesterona y un entorno hormonal más estable que pueden favorecer una mejor respuesta ovárica y optimizar la maduración ovocitaria. Existen publicaciones que mencionan que el estrés oxidativo podría ser menor en comparación con la fase folicular, lo que ayudaría a mejorar la calidad ovocitaria. Se necesitan más estudios para entender los mecanismos detrás de estas diferencias y su impacto en las tasas de implantación y embarazo.

Sería importante analizar cómo influyen la edad materna, la respuesta ovárica individual y las condiciones del entorno uterino en la optimización de los protocolos de estimulación, con lo que se podría mejorar la cantidad y calidad embrionaria y así evaluar la combinación de estrategias de ambas fases del ciclo ovárico.

Para obtener datos más sólidos y representativos, futuras investigaciones podrían considerar aumentar el tamaño de la muestra. Incluir un mayor número de participantes ayudaría a reducir la variabilidad y proporcionar una comprensión más precisa sobre el impacto de la fase ovárica en la calidad de los embriones y el éxito de los tratamientos de fertilidad. Sería beneficiosa aumentar el número de participantes para mejorar la comprensión del impacto de la fase ovárica en la calidad de los embriones y el éxito de los tratamientos de fertilidad.

LIMITACIONES

Tamaño de la muestra: Aunque los resultados son prometedores, el tamaño limitado de la muestra podría afectar la generalización de los hallazgos. Estudios



futuros con un mayor número de participantes serían necesarios para confirmar estos resultados.

Diseño retrospectivo: Aunque este diseño es práctico y ético en este contexto, puede haber limitaciones en la calidad y la completitud de los datos extraídos de los registros médicos.

Falta de análisis longitudinal: No se evaluó el impacto de los embriones obtenidos en tasas de implantación o nacidos vivos, lo que podría ofrecer una visión más completa del éxito clínico.

IMPACTO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Estos resultados sugieren que el momento en el que se realiza la estimulación ovárica bifásica (fase folicular vs fase lútea) tiene un impacto significativo en la calidad genética de los embriones.

Esto podría implicar que la fase lútea es una mejor opción para aquellas pacientes que tienen baja reserva ovárica o que están buscando maximizar la calidad de los embriones para el éxito en la fertilización in vitro.

RECURSOS

Recursos Humanos

- **Investigador principal:** Dra. Alejandra Escalante Vazquez
- **Investigadores:** Dr. Jaime Artruo Escargcega Preciado
- **Comité de ética:** Aprobación del uso de los datos



Recursos Materiales

- **Acceso a bases de datos clínicas:** Historias clínicas electrónicas o registros físicos.
- **Material de oficina:** Computadoras, hojas de trabajo o software para recolectar datos.

Recursos Tecnológicos

- Software de gestión de datos: Excel o Access.
- Software estadístico: R, STATA.

Recursos Institucionales

- **Bases de datos institucionales:** Acceso a historias clínicas
- **Apoyo ético:** Comité de ética para garantizar la confidencialidad y uso adecuado de los datos.
- **Espacios de trabajo:** Oficina donde se realice la revisión de los datos

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Anonimizar los datos: No se mencionaron nombres, números de identificación u otros datos personales por códigos únicos.

Uso exclusivo: los datos que se recolectaron se utilizaron únicamente para los fines del estudio.

Almacenamiento seguro: Los datos fueron guardados en plataformas seguras con acceso restringido al equipo de investigación.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	DICIEMBRE 2023	JULIO 2024	JUNIO 2024	JULIO 2024	AGOSTO 2024	SEPTIEMBRE 2024	OCTUBRE 2024	NOVIEMBRE 2024	DICIEMBRE 2024	ENERO 2025
Inicio de anteproyecto	X									
1ª revisión		X								
Corrección final										X
Entrega al comité de investigación local	X									
Inicio real del estudio			X							
Recolección de datos				X	X	X				
Captura de datos				X	X	X	X			
Análisis de datos								X		
Resultados preliminares								X		
Conclusiones y recomendaciones									X	
Informe final									X	
Presentación en eventos académicos										X



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62:2–10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012.
2. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. Hum Reprod Update. 2015;21(4):411–26. doi: 10.1093/humupd/dmv016.
3. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico de la pareja infértil y tratamiento con técnicas de baja complejidad. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2012. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html
4. Díaz Rodríguez PD. Esterilidad e infertilidad: diagnóstico y tratamiento. FMC- Formación Médica Continuada en Atención Primaria. 2022;29(2):70–73. doi: 10.1016/j.fmc.2021.03.009.
5. Phillips K, Olanrewaju RA, Omole F. Infertility: evaluation and management. Am Fam Physician. 2023;107(6):623–30.
6. Pfeifer S, Butts S, Fossum G, Gracia C, La Barbera A, Mersereau J, Vernon M. Optimizing natural fertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2017;107(1):52-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.007.
7. Fraga LG, Gismondi JP, Sanvido LV, Lozano AFQ, Teixeira TA, Hallak J. Clinical and laboratorial evaluation of male infertility. A detailed practical approach. Arch Med Res. 2024;55(8):103139. doi: 10.1016/j.arcmed.2024.103139.
8. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, Jindal S, Hurd W. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril. 2020;113(2):305-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.014.
9. Bartolucci AF, Peluso JJ. Necessity is the mother of invention and the evolutionary force driving the success of in vitro fertilization. Biol Reprod. 2021;104(2):255-73. doi: 10.1093/biolre/ioaa175.



10. Pérez-Peña E, Pérez-Luna E, Ledezma K, Gutiérrez-Gutiérrez A. Pasado, presente y futuro de la estimulación ovárica en el tratamiento de la infertilidad. *Rev Med Clin Las Condes*. 2021;32(2):173-9. doi: 10.1016/j.rmcl.2021.01.005.
11. Han QW, Wu JP, Pang Y, Wu LX, Yang LN. Efficacy of clomifene citrate for the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: A protocol of systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20590. doi: 10.1097/MD.00000000000020590.
12. Pérez Peña E. Atención integral de la infertilidad. *Endocrinología, Cirugía y Reproducción Asistida*. México: Editorial Médica Panamericana; 2020.
13. Remohí Giménez J, et al. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos Clínicos. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.
14. Speroff L. *Endocrinología ginecológica clínica e infertilidad*. Thieme Revinter Publicaciones LTDA; 2020
15. Petch S, Crosby D. Updates in Preimplantation genetic testing (PGT). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2024;102526. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2024.102526.
16. Al Hashimi B, Harvey S, Harvey K, Linara-Demakakou E, Raikundalia B, Green O, Macklon N. Reassessing the conventional fertilisation check: leveraging PGT-A to increase the number of transferrable embryos. *Reprod Biomed Online*. 2024;104595. doi: 10.1016/j.rbmo.2024.104595.
17. Rubio C, Rodrigo L. Chromosomal Analysis of the Embryo: Pre-implantation Genetic Testing of Aneuploidies (PGT-A). 2024. doi: 10.1016/B978-0-443-21477-6.00249-2.
18. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Estudio de la reserva funcional ovárica. *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60(4):388-97.
19. Pellicer N, Cozzolino M, Diaz-García C, Galliano D, Cobo A, Pellicer A, Herraiz S. Ovarian rescue in women with premature ovarian insufficiency: Facts and fiction. *Reprod Biomed Online*. 2023;46(3):543-65. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.12.011.



20. Graff A, Christin-Maitre S. Insuficiencia ovárica prematura. EMC-Ginecol Obstet. 2019;55(1):1-10. doi: 10.1016/S1283-081X(19)41709-8.
21. Manchado C, Casco A, Rios GL, Casanova P, Buschiazzi J, Pené A. Oleadas foliculares y estatus de maduración ovocitaria: Detección de caspasas como indicador de apoptosis en ovocitos inmaduros. 2018. Disponible en: <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/177971>.
22. Espinoza-Villavicencio José Luis, Ortega Pérez Ricardo, Palacios Espinosa Alejandro, Valencia Méndez Javier, Aréchiga Flores Carlos Fernando. Crecimiento folicular ovárico en animales domésticos: una revisión. INCI [Internet]. 2007 Feb [citado 2025 Feb 18]; 32(2): 93-99. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-18442007000200006&lng=es
23. Sánchez-Tafoya MY, Ruvalcaba-Ortega L, Zepeda-Escamilla D, González-Ortega C, Gutiérrez-Gutiérrez AM. Doble estimulación ovárica con gonadotropinas (DuoStim): indicaciones y resultados en ciclos de FIV/ICSI. Reprod (Mex). 2020;11(24):1-8. DOI: 10.24245/rmmr.v11id.3851.
24. Barroso-Villa G, Valdespin-Fierro C, García-Montes L, Weiser-Smeke A, Machargo-Gordillo A, Ávila-Lombardo R. Evaluación de la tasa de blastocistos euploides en fase folicular y lútea (DuoStim) en mujeres con pobre respuesta ovárica: estudio preliminar en México. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(5):306-11. doi: 10.24245/gom.v88i5.3935.
25. Castillo JC, Fuentes A, Ortiz JA, Abellán E, Bernabeu A, Bernabeu R. Continuous ovarian stimulation: a proof-of-concept study exploring the uninterrupted use of corifollitropin α in DuoStim cycles for enhanced efficiency and patient convenience (Alicante protocol). F&S Rep. 2024. doi: 10.1016/j.xfre.2024.03.005
26. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, Rienzi L. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population result in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. Fertil Steril. 2016;105(6):1488-95.



27. Baerwald AR, Adams GP, Pierson RA. A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertil Steril*. 2003;80(1):116-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.002.
28. Vaiarelli A, Cimadomo D, Petriglia C, Conforti A, Alviggi C, Ubaldi N, Ubaldi FM. DuoStim—a reproducible strategy to obtain more oocytes and competent embryos in a short timeframe aimed at fertility preservation and IVF purposes. A systematic review. *Ups J Med Sci*. 2020;125(2):121-30. doi: 10.1080/03009734.2020.1734694.
29. Vallejos YC, Dacruz BH, Vallejos SC. Selección de embriones en los tratamientos de fecundación in vitro. *Clín Investig Ginecol Obstet*. 2022;49(1):100709. doi: 10.1016/j.gine.2021.100709.
30. Kimelman D, Pavone ME. Non-invasive prenatal testing in the context of IVF and PGT-A. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;70:51-62. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.07.004.
31. Rubino P, Tapia L, de Assin Alonso RR, Mazmanian K, Guan L, Dearden. Trophoctoderm biopsy protocols can affect clinical outcomes: time to focus on the blastocyst biopsy technique. *Fertil Steril*. 2020;113(5):981-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.12.034.
32. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, Grobman WA. *Obstetrics: normal and problem pregnancies e-book*. Elsevier Health Sciences; 2023.
33. Bosquet EG, Bosquet JG, editores. González-Merlo. *Ginecología*. Elsevier Health Sciences; 2020.
34. Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, Shoham Z. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online*. 2014;29(6):684-91. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.08.009.
35. Mandelbaum RS. Follicular versus luteal stimulation in suboptimal responders: Maybe timing isn't everything? *F&S Rep*. 2023;4(4):343. doi: 10.1016/j.xfre.2023.08.005.



36. Ruiz-Hoyos BM. Evaluación de la reserva ovárica: pasado, presente y futuro. *Rev Med.* 2020;28(1):77-88. doi: 10.18359/rmed.4605.
37. Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, Nakhuda G, Shamma FN, Alfarawati S. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril.* 2019;112(6):1071-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346.
38. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Estimulación ovárica para FIV-ICSI en los ciclos con presunción de normorrespuesta. *Prog Obstet Ginecol.* 2019;62(6):587-93.
39. Sánchez-Usabiaga RA. Tamizaje genético preimplantacional: desarrollo y aplicaciones. *Reprod.* 2014;7:67-74.
40. Bustamante-Aragonés A, Fernández E, Peciña A, Rueda J, Ramos C, Giménez C, Rubio C. Guía de buenas prácticas en diagnóstico genético preimplantacional. *Med Reprod Embriol Clin.* 2016;3(2):104-11. doi: 10.1016/j.medre.2016.05.002.
41. Giuliano R, Maione A, Vallefucio A, Sorrentino U, Zuccarello D. Preimplantation genetic testing for genetic diseases: limits and review of current literature. *Genes.* 2023;14(11):2095. doi: 10.3390/genes14112095.
42. Turnpenny PD, Ellear S, Cleaver R. Principios y práctica de la genética de Emery y Rimoin: genética perinatal y reproductiva. Elsevier; 2022.
43. Labarta E. DuoStim: a new strategy proposed for women with poor ovarian response. *Fertil Steril.* 2020;113(1):76-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.024.
44. Fernández-Tresguerres JA, Cachafeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio ER. Fisiología humana. 5ª ed. Madrid; 2020. p. 352-62.



ANEXOS

Gestare
FERTILIDAD | GINECOLOGÍA | OBSTETRICIA

Star Médica

23 DE MAYO DEL 2022
CHIHUAHUA, CHIHUAHUA
ASUNTO: CARTA DE ACEPTACIÓN TEMA PROTOCOLO INVESTIGACIÓN

DRA ALEJANDRA ESCALANTE VÁZQUEZ
RESIDENTE DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DEL PRIMER AÑO

PRESENTE. -

Por medio de la presente me complace informar que hemos aceptado la solicitud de protocolo de investigación de la **Dra. Alejandra Escalante Vázquez** residente de primer año de la especialidad de Biología de la Reproducción Humana titulado ***“COMPARACIÓN DE LAS TASAS DE BLASTOCISTOS EUPLOIDES Y ANEUPLOIDES ENTRE LAS FASES FOLICULAR Y LÚTEA EN CICLOS DE DUOSTIM”***.

Sin más por el momento se expide la presente para los fines que a la interesada convengan.

ATENTAMENTE

DR. JAIME ARTURO ESCARCEGA PRECIADO

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA