

ISELA EVELYN

NAVARRETE FERNÁNDEZ

“ EFICACIA DE LA DOBLE ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN UN MISMO CICLO EN  
PACIENTES CON INDICACIÓN PARA PRUEBAS GENÉTICAS  
PREIMPLANTACIONALES PARA ANEUPLOIDÍAS EN EL INSTITUTO VIDA, ENERO

2026



# Universidad Autónoma de Querétaro

“EFICACIA DE LA DOBLE ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN UN MISMO  
CICLO EN PACIENTES CON INDICACIÓN PARA PRUEBAS  
GENÉTICAS PREIMPLANTACIONALES PARA ANEUPLOIDÍAS EN EL  
INSTITUTO VIDA, ENERO 2018 A JUNIO 2025”

## Tesis

Que como parte de los requisitos  
para obtener el Diploma de  
ESPECIALIDAD EN  
**BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

Presenta:

ISELA EVELYN NAVARRETE FERNÁNDEZ

**Dirigido por:**

DR. NICOLAS CAMACHO CALDERON

CLAVE UAQ 4390

**Co-dirigido por:**

DRA. ARIANA ARLEN RAMIREZ MACÍAS

La presente obra está bajo la licencia:  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

### Usted es libre de:

**Compartir** — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

### Bajo los siguientes términos:



**Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



**NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



**SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

**No hay restricciones adicionales** — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

### Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

## **Tesis**

**“EFICACIA DE LA DOBLE ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN UN MISMO CICLO EN PACIENTES CON INDICACIÓN PARA PRUEBAS GENÉTICAS PREIMPLANTACIONALES PARA ANEUPLOIDÍAS EN EL INSTITUTO VIDA, ENERO 2018 A JUNIO 2025”**

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de

## **BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**Presenta:**

ISELA EVELYN NAVARRETE FERNÁNDEZ

**Dirigido por:**

DR. NICOLAS CAMACHO CALDERON

CLAVE UAQ 4390

**Co-dirigido por:**

DRA. ARIANA ARLEN RAMIREZ MACÍAS

Dr. Nicolás Camacho Calderon

Presidente

Med. Esp. Ariana Arlen Ramírez Macías

Secretario

Dr. Antonio Martín Gutiérrez Gutiérrez

Vocal

M.C. Claudia González Ortega

Suplente

Dra. Ana Alicia Sánchez Tusie

Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

Fecha de aprobación por el Consejo Universitario ( Mayo, 2026).

México.

Dedicado a mi familia y amigos por ser mi apoyo, motor y fortaleza en cada etapa  
de mi vida.

A mi amor, por tu apoyo, amor, tu paciencia y por estar presente en este camino.  
A mi mamá quien siempre estuvo ahí para mí, por su esfuerzo tiempo y dedicación  
de criar a dos médicos y ser mi mayor ejemplo en la vida.

A mi Gordi por siempre creer en mí, por ser mi pequeño y más grande amor.  
A mí misma.

### **Agradecimientos:**

Agradezco a todas las personas que hicieron posible la realización de este trabajo, a mi maestro el Dr. Gutiérrez por su constante apoyo durante todo el proceso de investigación, por su guía, paciencia y compromiso. A mi co-directora y asesores por sus valiosas aportaciones, enseñanzas y dedicación que enriquecieron este trabajo.

Al instituto Vida, por brindarme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente. A mis compañeros y colegas, por su apoyo, motivación y colaboración constante. Finalmente, el mayor agradecimiento a los pacientes, quienes con su confianza hicieron posible este trabajo, y quienes contribuyen día a día al avance del conocimiento para ayudar a nuevas parejas a lograr el sueño de formar una familia.

## Resumen

El protocolo de doble estimulación ovárica en un mismo ciclo (DuoStim) nos permite realizar dos estimulaciones ováricas aprovechando las fases folicular y lútea durante un mismo ciclo ovárico, teniendo como objetivo incrementar la obtención de ovocitos y embriones en una menor cantidad de tiempo. Este protocolo resulta especialmente útil en pacientes con factores de mal pronóstico, como edad materna avanzada, baja reserva ovárica, pacientes oncológicas o con indicación de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A), donde se requiere un mayor número de embriones para incrementar la probabilidad de obtener embriones euploides. El objetivo del presente estudio fue analizar la eficacia del protocolo DuoStim en pacientes con indicación de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A). Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo en 126 pacientes del Instituto Vida, León, entre 2018 y 2025, donde se incluyeron 252 ciclos de estimulación y se analizaron genéticamente 666 embriones. Al comparar las fases folicular y lútea, se observó que la fase lútea requirió mayores dosis de gonadotropinas y más días de estimulación ( $p < 0.05$ ), sin diferencias significativas en el número de ovocitos maduros recuperados, tasa de blastulación ni tasa de euploidía. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de implantación, embarazo clínico, aborto ni nacido vivo entre ambas fases. Asimismo, no se encontró diferencias en la calidad embrionaria entre ambas fases, estos resultados se mantuvieron al analizar los subgrupos con y sin baja reserva ovárica. Al analizar la población total y los subgrupos con y sin baja reserva ovárica, se analizaron las medias de embriones biopsiados y euploides, observando un incremento porcentual acumulado significativo al combinar ambas fases del protocolo, encontrando en pacientes con baja reserva ovárica que la media de embriones euploides aumentó de 0.37 en fase folicular a 1.02 al integrar ambas fases, representando un incremento porcentual del 179% de embriones euploides combinando ambas fases en comparación con solo la estimulación en la fase folicular. En conclusión, DuoStim es una estrategia eficaz que permite optimizar el tiempo reproductivo sin comprometer la calidad embrionaria ni los resultados de

laboratorio y clínicos.

Palabras clave: *DuoStim, PGT-A, blastocisto euploide, FIV, baja reserva ovárica.*

### **Abstract**

The double ovarian stimulation protocol within the same cycle (DuoStim) allows two consecutive ovarian stimulations by taking advantage of both the follicular and luteal phases within a single ovarian cycle, with the aim of increasing oocyte and embryo yield in a shorter period. This protocol is particularly useful in patients with poor prognosis factors, such as advanced maternal age, diminished ovarian reserve, oncology patients, or those with an indication for preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A), in whom a higher number of embryos is required to increase the likelihood of obtaining euploid embryos. The aim of this study was to evaluate the efficacy of the DuoStim protocol in patients undergoing PGT-A. A retrospective, descriptive, and comparative study was conducted in 126 patients at Instituto Vida, León, between 2018 and 2025, including 252 stimulation cycles and 666 genetically analyzed embryos. When comparing the follicular and luteal phases, the luteal phase required higher doses of gonadotropins and a longer duration of stimulation ( $p < 0.05$ ), with no significant differences in the number of mature oocytes retrieved, blastulation rate, or euploidy rate. No significant differences were observed between phases in implantation rate, clinical pregnancy rate, miscarriage rate, or live birth rate. Likewise, no differences in embryo quality were found between both phases, and these findings remained consistent when analyzing subgroups with and without diminished ovarian reserve. When analyzing the overall population and the subgroups with and without diminished ovarian reserve, the mean number of biopsied and euploid embryos was evaluated, showing a significant cumulative percentage increase when combining both phases of the protocol. In patients with diminished ovarian reserve, the mean number of euploid embryos increased from 0.37 in the follicular phase to 1.02 when both phases were combined, representing a 179% increase compared to follicular phase stimulation alone. In conclusion, DuoStim is an effective strategy that allows optimization of reproductive time without compromising embryo quality or laboratory

and clinical outcomes.

Keywords: *DuoStim, PGT-A, Euploid Blastocyst, Poor ovarian reserve.*

## Índice

I. Introducción	10	
II. Antecedentes	12	
II.1 Foliculogénesis.....	12	
II.2 Reserva ovárica y relevancia en reproducción asistida .....	13	
II.3 Baja reserva ovárica y reserva ovárica normal .....	14	
II.4 Número de ovocitos, embriones y probabilidad de nacido vivo .....	14	
II.5 Utilidad del PGT-A y su impacto en el éxito reproductivo .....	14	
II.6 Protocolo DuoStim, definición e historia .....	16	
II.7 Ventajas del protocolo DuoStim .....	21	
II.8 Limitaciones del protocolo DuoStim .....	21	
III. Fundamentación teórica .....	22	
IV. Hipótesis	24	
V. Objetivos	24	
V.1	Objetivo general .....	24
V.2	Objetivos específicos .....	24
VI. Material y métodos .....	25	
VI.1	Tipo de investigación .....	25
VI.2	Población .....	25
VI.3	Muestra y tipo de muestreo .....	25
VI.4	Criterios de selección (inclusión, exclusión y eliminación).....	25
VI.5	Variables estudiadas.....	26
VI.6	Técnicas e instrumentos.....	28
VI.7	Procedimientos.....	29
VI.8	Análisis estadístico.....	32
VI.9	Consideraciones éticas .....	32
VII.	Resultados .....	33
Resultados generales del protocolo DuoStim .....	34	

Comparación de la clasificación embrionaria obtenida entre las fases folicular y lútea .....	37
Resultados en pacientes con baja reserva ovárica.....	38
Resultados en pacientes sin baja reserva ovárica .....	41
Análisis comparativo de los resultados de euploidía en la cohorte global y los subgrupos según la reserva ovárica .....	44
Resultados del protocolo DuoStim con relación al tiempo de obtención de un embrión euploide ..	45
VIII. Discusión.....	46
IX. Conclusiones	50
X. Propuestas	50
XI. Bibliografía	51
XII. Anexos	58
ANEXO A CARTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA .....	58
ANEXO B Instrumento recolección de datos.....	60
ANEXO C Formato de similitud .....	62
ANEXO D Consentimiento informado .....	64

## I. Introducción

En las últimas décadas, los avances en las técnicas de reproducción asistida han evolucionado de manera significativa a beneficio de las parejas con infertilidad, así como ha beneficiado a pacientes con condiciones médicas que llegan a comprometer su capacidad reproductiva. Sin embargo, a pesar del progreso tecnológico y de la precisión de las técnicas de reproducción asistida, aún persisten importantes desafíos clínicos, particularmente en pacientes con mal pronóstico reproductivo, edad materna avanzada o en quienes necesiten agilizar los tiempos de tratamiento.

Uno de los muchos factores determinantes de las terapias de reproducción asistida, es la edad materna, ya que esta se asocia de forma directa con una disminución progresiva de la cantidad y calidad ovocitaria. Este fenómeno biológico se acompaña de un incremento en la tasa de aneuploidías embrionarias, atribuible principalmente a errores en la meiosis, lo que condiciona un menor porcentaje de éxito de las terapias. En este contexto, la edad materna avanzada representa no solo un marcador cronológico, sino un determinante biológico central del pronóstico reproductivo.

Igualmente existen escenarios clínicos en los que el factor tiempo es de rotunda importancia como, por ejemplo: pacientes prontos a iniciar tratamientos gonadotóxicos, parejas con factor masculino severo, en quienes la obtención de embriones genéticamente competentes puede requerir múltiples ciclos y pacientes con antecedentes familiares de enfermedades genéticas o cromosómicas, ya sea por edad materna avanzada o por pérdida gestacional recurrente. En todos estos contextos, la necesidad de optimizar el tiempo y los recursos reproductivos resulta fundamental.

El desarrollo de las pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías (PGT-A) ha permitido mejorar la selección embrionaria al identificar embriones cromosómicamente euploides y transferibles, lo que se ha asociado con una disminución en la tasa de aborto espontáneo y un mayor éxito reproductivo. No

obstante, la utilidad de este recurso depende en gran medida del número de embriones disponibles para análisis por medio una biopsia de trofoectodermo embrionario, lo cual puede verse limitado en pacientes en quienes la captura ovocitaria fue escasa. En este sentido, estrategias que incrementen el número total de ovocitos y embriones obtenidos adquieren un papel relevante para maximizar las oportunidades reproductivas.

En la antigüedad, se creía que el ciclo ovárico no era continuo y que seguía un patrón estricto de acuerdo con la fase en la que se encontrara, actualmente, el reconocimiento de que el ovario humano presenta una actividad continua a lo largo del ciclo menstrual ha demostrado la existencia de múltiples ondas de crecimiento folicular, lo cual ha permitido múltiples esquemas de estimulación ovárica y no un esquema fijo para el inicio de la estimulación ovárica. A partir de este nuevo entendimiento fisiológico, se ha propuesto que se puede estimular el ovario independientemente de la fase del ciclo, ya sea iniciando en la fase folicular o en la fase lútea, demostrando que igual se pueden realizar dos estimulaciones durante un mismo ciclo, lo cual nos lleva al protocolo de una doble estimulación ovárica en un mismo ciclo (DuoStim), es una gran alternativa para aprovechar más de una cohorte folicular dentro del mismo ciclo menstrual.

El uso de este protocolo ha cobrado especial interés en situaciones en las que el tiempo constituye un factor limitante, como en pacientes oncológicas, en falla repetida de FIV o en el contexto en donde se busca optimizar la probabilidad de obtener embriones euploides transferibles en el menor intervalo de tiempo posible. La evidencia disponible sugiere que el DuoStim permite reducir de manera significativa el tiempo necesario para alcanzar embriones euploides y completar un tratamiento reproductivo.

En este contexto, resulta fundamental analizar de manera crítica el papel del protocolo DuoStim en pacientes con y sin baja reserva ovárica sometidas a PGT-A, considerando no solo los resultados finales, sino también la eficiencia del tratamiento, la acumulación embrionaria y la optimización de los tiempos reproductivos. La identificación de los grupos de pacientes que potencialmente

pueden beneficiarse de esta estrategia representa un aspecto clave para la individualización del tratamiento en reproducción asistida.

Por lo anterior, la presente tesis se enfoca en evaluar la utilidad del protocolo DuoStim en pacientes con indicación de PGT-A, analizando su impacto en el número de ovocitos y embriones obtenidos, la tasa de embriones euploides y los resultados reproductivos, con el objetivo de aportar evidencia que permita optimizar la selección de estrategias de estimulación ovárica en función del perfil clínico de cada paciente y de sus necesidades reproductivas específicas.

## II. Antecedentes

### II.1 Foliculogénesis

El ovario es un órgano dinámico que durante toda la vida sufre cambios tanto en su estructura como en su función. El ciclo ovárico es regulado por el eje hipotálamo–hipófisis–ovario, el cual mediante la secreción pulsátil de sus mecanismos paracrinos y autocrinos ejerce su adecuada función. (Baerwald et al., 2012; Baerwald & Pierson, 2020)

El ciclo ovárico se divide en fase folicular y fase lútea, teniendo como características que la fase folicular inicia durante el ciclo menstrual y termina al momento de la ovulación, el folículo roto se transforma rápidamente en el cuerpo lúteo, iniciando la fase lútea del ciclo ovárico. (Baerwald & Pierson, 2020)

La foliculogénesis humana es un proceso prolongado que inicia durante la vida fetal y se extiende a lo largo de la vida reproductiva de la mujer. (Kerr & Rodgers, 2025) Se ha estudiado que los folículos entran en un proceso de reclutamiento cíclico que podría estar estrechamente vinculado a la dinámica endocrina del ciclo menstrual. Muchos de estos folículos no alcanzarán la maduración requerida para su ovulación y entrarán en atresia. (Pierson, 2019)

Durante décadas, el modelo clásico de la fisiología ovárica postuló que el desarrollo folicular ocurría en un único evento de reclutamiento durante la fase folicular, culminando con la selección de un solo folículo dominante y la ovulación. Este

modelo indica que la fase lútea es exclusiva de la función del cuerpo lúteo. (McNatty, 1981).

En la actualidad el concepto del modelo clásico ha sido sustituido por la teoría de las múltiples ondas de crecimiento folicular durante todo el ciclo ovárico. Este modelo dinámico de foliculogénesis ha sido ampliamente descrito en especies animales y posteriormente confirmado en mujeres en edad reproductiva, en donde se ha observado que puede existir hasta tres cohortes foliculares durante un ciclo ovárico. (Baerwald et al., 2012; Baerwald et al., 2003).

La primera visualización de una cohorte folicular ovulatoria en un ciclo lúteo fue descrita por Baerwald et al en 2003, ellos realizaron seguimientos ultrasonográficos en mujeres sanas en cada fase del ciclo y observaron el crecimiento de un folículo con dominancia en comparación con el resto de los folículos, con esta observación se sugirió la teoría de que en una fase lútea existe la posibilidad de ovulación. (Baerwald et al., 2003; Pierson, 2019).

## II.2 Reserva ovárica y relevancia en reproducción asistida

La reserva ovárica se refiere al conjunto de folículos primordiales o quiescentes que se encuentran en ambos ovarios, y esta constituye el potencial reproductivo de la mujer a lo largo de su vida fértil (Kerr & Rodgers, 2025).

Para la medición de la reserva ovárica se pueden usar múltiples herramientas para su evaluación, dentro de ellos destaca la hormona antimülleriana (AMH) y conteo folicular antral (AFC); la disminución o alteración de estos refleja anomalías a nivel ovocitario (Katz-Jaffe & Schoolcraft, 2024), y aunque son marcadores que miden la reserva ovárica, no reflejan la “calidad ovocitaria” (riesgo de aneuploidía) y/o el potencial de fertilidad (Katz-Jaffe & Schoolcraft, 2024), teniendo como objetivo de estas herramientas dar un pronóstico a los pacientes así como ofrecer un adecuado tratamiento. (Practice Committee of the ASRM, 2020; Katz-Jaffe & Schoolcraft, 2024).

### II.3 Baja reserva ovárica y reserva ovárica normal

El término baja reserva ovárica se utiliza para describir a mujeres en edad reproductiva que presentan una disminución folicular en comparación con pacientes de edad equivalente y en quienes se puede presentar menor respuesta a una estimulación ovárica. (Practice Committee of the ASRM, 2020).

Diversos consensos y clasificaciones han intentado estandarizar el concepto de baja reserva o pobre respuesta ovárica. En 2011 se describieron los criterios de Bologna, los cuales fueron propuestos para definir a las pacientes con mala respuesta ovárica con base a edad, reserva y respuesta ovárica previa a la estimulación; sin embargo, su aplicación tiende a agrupar poblaciones heterogéneas. (Ferraretti et al., 2011)

En 2016, se integró la clasificación POSEIDON como una estrategia para catalogar pacientes con bajo pronóstico reproductivo, tomando los siguientes criterios: edad materna, reserva ovárica por hormona antimülleriana y conteo folicular antral total y respuesta a la estimulación, formando cuatro grupos según la edad y la reserva ovárica. (Poseidon Group et al., 2016)

Estas clasificaciones nos muestran que cada mujer puede presentar diferentes respuestas ováricas, ya que una edad materna avanzada no es sinónimo de baja reserva ovárica, ni una paciente joven garantiza una adecuada reserva ovárica, recalcando la necesidad de una valoración integral de cada paciente.

### II.4 Número de ovocitos, embriones y probabilidad de nacido vivo

En los programas de fertilización in vitro, el número de ovocitos recuperados juega un papel fundamental para predecir los resultados de los tratamientos, ya que se ha demostrado que un mayor número de ovocitos recuperados se asocia a mayores tasas de fertilización, blastulación y tasas de recién nacido vivo. (Fanton et al., 2023).

### II.5 Utilidad del PGT-A y su impacto en el éxito reproductivo

A pesar de los avances en los tratamientos de reproducción asistida, no existe una garantía en el éxito de todos los tratamientos de fertilidad. Se han estudiado

diversos factores, pero uno de los factores asociados a la falla de implantación y a los abortos del primer trimestre son las aneuploidías embrionarias, las cuales se han asociado al aumento de la edad materna (Cimadomo et al., 2018), ya que estas pacientes presentan envejecimiento ovocitario, produciendo alteraciones en la meiosis ovocitaria y favoreciendo a errores en la segregación cromosómica, dando como resultado a las aneuploidías embrionarias. . (Franasiak et al., 2014; Chiang et al., 2012).

En la actualidad se han desarrollado técnicas para poder realizar diagnósticos del cariotipo embrionario, para así prever alteraciones cromosómicas previo a la implantación embrionaria. El diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) es una herramienta que favorece la selección embrionaria y su uso está orientado a pacientes con mayor riesgo de aneuploidías embrionarias, como, por ejemplo: edad materna avanzada, pérdida gestacional recurrente, fallas repetidas de implantación y factor masculino severo. (Rubio & Rodrigo, 2026)

Se han realizado diversos estudios en los cuales se ha comprobado el impacto de la edad materna sobre la euploidía embrionaria y los resultados reproductivos. Franasiak et al. (2014), realizaron un análisis de más de 15,000 biopsias de trofoectodermo, en el cual demostraron que la tasa de aneuploidía aumenta progresivamente con la edad, dando porcentajes de aproximadamente 20–27 % de aneuploidía embrionaria en pacientes de entre los 26 y 30 años a más del 75 % de embriones aneuploides en pacientes mayores a 42 años, con un incremento en la probabilidad de no obtener ningún embrión euploide. (Franasiak et al., 2014).

Otros estudios, como el realizado por Namath et al. (2025), nos hablan de la importancia del número de ovocitos obtenidos para la euploidia embrionaria, ellos reportaron que el número de ovocitos maduros necesarios para alcanzar al menos tres blastocistos euploides incrementa con la edad, requiriendo un promedio de 15 ovocitos maduros en mujeres menores de 35 años para obtener 3 embriones euploides, cifra la cual se duplica en pacientes de 38–40 años y triplicándose en mayores de 40 años, motivo por el cual, se evidencia que el envejecimiento ovocitario condiciona la disponibilidad de embriones euploides y el potencial

reproductivo. (Namath et al., 2025).

El uso de esta herramienta de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A) ha demostrado beneficios clínicos en poblaciones con alto riesgo de alteraciones cromosómicas. Rubio et al. (2017) encontraron que el uso de PGT-A se asoció con una reducción significativa en la tasa de aborto espontáneo en comparación con la fertilización In vitro convencional con reducción de hasta 2.7 % vs. 39.0 % respectivamente, así como un aumento de recién nacido vivo del 52.9 % vs. 24.2 %. (Rubio et al., 2017).

De igual manera, el comité de opinión de American Society for Reproductive Medicine (ASRM, 2024) refiere que hay evidencia para su aplicación en grupos seleccionados, destacando la importancia de un enfoque personalizado a cada paciente. (Practice Committee of the ASRM, 2024)

## II.6 Protocolo DuoStim, definición e historia

La doble estimulación ovárica en un mismo ciclo (DuoStim) es una estrategia que combina dos estimulaciones consecutivas (una en fase folicular y otra en fase lútea) con dos aspiraciones ovocitarias dentro del mismo ciclo menstrual, con el objetivo de maximizar el número de ovocitos recuperados sin tener que esperar a un nuevo ciclo menstrual (Massin et al., 2023).

Actualmente, se ha demostrado que este enfoque es eficaz en pacientes con baja reserva ovárica, como aquellas clasificadas bajo los criterios de Bolonia o el grupo 4 de la clasificación POSEIDON 1 y que potencialmente mejora las probabilidades de éxito en tratamientos de Fertilización In Vitro.

Dentro de las indicaciones descritas actualmente, se ha sugerido que este enfoque es particularmente útil en pacientes pobres respondedoras, pacientes de edad materna avanzada, así como oncológicas, en donde el tiempo es crucial debido a la disminución acelerada de la reserva ovárica (Vaiarelli et al., 2024), considerándose una técnica principalmente en pacientes con pronóstico desfavorable, ya que permite acelerar la obtención de embriones sin esperar un ciclo completo adicional. El mecanismo detrás del éxito del DuoStim en poblaciones específicas se basa en

la posibilidad de aprovechar la segunda oleada de reclutamiento folicular que ocurre durante la fase lútea (Vaiarelli et al., 2024), ya que actualmente se ha observado que el desarrollo folicular es dinámico, contrario a la teoría clásica que sostiene que el reclutamiento es de una única cohorte de folículos antrales durante la fase folicular del ciclo ovárico posterior a la regresión lútea (Baerwald et al., 2012), (Barroso-Villa et al., 2020). Esta teoría ha sido reemplazada por la evidencia de múltiples ondas que reclutan hasta tres cohortes foliculares durante un ciclo ovárico en mamíferos y humanos (Baerwald et al., 2012), la cual sustenta la aplicación del protocolo de doble estimulación en el mismo ciclo ovárico (DuoStim), permitiendo realizar la primera estimulación ovárica controlada (EOC) en fase folicular y la segunda EOC en fase lútea del mismo ciclo (Vaiarelli et al., 2024)

El primero en describir la doble estimulación en un mismo ciclo fue Yanping Kuang et al en 2014 (Kuang et al., 2014) al cual nombraron protocolo Shanghai, ellos realizaron estimulación ovárica en la fase folicular y lútea, la estimulación ovárica comenzó, en la fase folicular con una combinación de clomifeno y letrozol para incrementar la respuesta ovárica y estimular el crecimiento folicular, así como la adición de gonadotropinas a dosis bajas, obtuvieron la primer recuperación ovocitaria posterior al desencadenante de la ovulación, posteriormente iniciaron la segunda estimulación en la fase lútea usando nuevamente letrozol y gonadotropinas en dosis más altas y la recuperación ovocitaria subsecuente (Ferraretti et al., 2011). Este enfoque permitió acumular ovocitos en un solo ciclo, logrando una mayor eficiencia en la producción de embriones.

Posteriormente se describió el protocolo DuoStim por Ubaldi et al (2016), basó su teoría en la descripción de las ondas foliculares ovulatorias en la fase lútea (Ubaldi et al., 2016). Él y su equipo realizaron un estudio en el que evaluaron la estimulación ovárica en fases folicular y lútea dentro del mismo ciclo menstrual en pacientes con reserva ovárica disminuida. Comenzaron con la primera estimulación ovárica en la fase folicular con dosis fija de FSH recombinante y LH, iniciaron el antagonista de GnRH cuando el folículo dominante alcanzó un tamaño de 13-14 mm, continuando hasta el desencadenamiento de la ovulación con agonista de GnRH. Cinco días

después de la primera recuperación de ovocitos, se inició una segunda estimulación en la fase lútea con el mismo protocolo y dosis. Los ovocitos recuperados en ambas fases se sometieron a Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) y cultivo hasta blastocisto, seguido de biopsia para PGTA y vitrificación. Este estudio encontró que ambas fases de estimulación eran comparables en términos de calidad y euploidía, sugiriendo que la estimulación en la fase lútea contribuye significativamente a incrementar el número de embriones viables en un solo ciclo<sup>23</sup>. En contraste con el protocolo Shanghai, el protocolo DuoStim actual también emplea una doble estimulación en un solo ciclo, pero no utiliza una combinación de letrozol y gonadotropinas, el protocolo DuoStim suele ser más corto y de mayor intensidad en comparación con el enfoque suave del protocolo Shanghai (Kuang et al., 2014),(Ubaldi et al., 2016); en el cual se prioriza una administración continua de gonadotropinas centrándose en una respuesta rápida y directa al inicio del ciclo folicular.

Estudios comparativos han demostrado que el uso de estimulación ovárica leve, como el protocolo Shanghai, en pacientes con baja respuesta puede ser una estrategia viable y costo-efectiva, ofreciendo resultados comparables en términos de nacimientos vivos y calidad embrionaria respecto a la estimulación convencional con dosis altas de gonadotropinas (Datta et al., 2020). Sin embargo, esta técnica puede resultar en menos ovocitos recuperados comparado con el protocolo DuoStim, limitando el número de embriones transferibles. Por otro lado, estudios como el de Venetis et al (2019) demuestran que un mayor número de ovocitos puede estar asociado con más embriones euploides, sugiriendo que maximizar la recuperación de ovocitos podría ser beneficioso para aumentar las oportunidades de éxito reproductivo (Venetis et al., 2019), en consecuencia, el protocolo DuoStim de Ubaldi tiene mayores ventajas al producir un mayor número de ovocitos maduros recuperados en comparación con el protocolo Shanghai. (Ubaldi et al., 2016) (Kuang et al., 2014),(Venetis et al., 2019).

Variarelli et al 2018, realizaron un metaanálisis, en donde demostraron que los ovocitos obtenidos durante la fase lútea tenían calidad igual o similar a los obtenidos

en la fase folicular, con resultados semejantes en la tasa de nacidos vivo, lo que convierte el protocolo DuoStim en una opción viable para acumular ovocitos en un solo ciclo (Vaiarelli et al., 2018).

Aunque la mayoría de los estudios se han centrado en el uso de DuoStim en pacientes con baja respuesta ovárica, en pacientes normorespondedoras, la estimulación ovárica convencional generalmente permite la obtención de un número adecuado de ovocitos, pero en situaciones donde se requiere una mayor acumulación de ovocitos para la realización de estudio genético preimplantacional, el protocolo DuoStim podría ser una herramienta útil para optimizar los resultados en menor tiempo. (Venetis et al., 2019),(Vaiarelli et al., 2018).

Castillo et al 2024 sugieren, que en pacientes normorespondedoras la aplicación de DuoStim podría mejorar la eficiencia general en los ciclos de FIV, así como la disminución en el abandono del tratamiento y aumentar las posibilidades de obtener al menos un embrión euploide, especialmente en pacientes con edad avanzada en quienes, el factor edad resulta preponderante, por su alto riesgo de aneuploidía por errores de no disyunción meiótica (Castillo et al., 2024).

Se han reportado estudios con el uso de DuoStim en grupos poblacionales con indicaciones no convencionales. Kopcow L et al en 2024 describieron el uso de DuoStim para pacientes con indicación de prueba genética preimplantacional para enfermedades monogénicas (PGT-M), en cuyos casos las pacientes requieren un mayor número de embriones debido a que solo entre el 25% y el 50% de los embriones pueden ser viables para la transferencia, dependiendo de la enfermedad involucrada, por lo que este protocolo aumenta la probabilidad de éxito al generar más embriones transferibles. (Kopcow et al., 2024).

D. Buerger et al en 2020 destacaron que el número de ovocitos recuperados es un predictor importante de las tasas de éxito en los ciclos de FIV con PGTA. Realizaron un estudio en donde encontraron una valoración positiva entre la cantidad de ovocitos recuperados y la probabilidad de obtener blastocistos euploides. En este estudio demostraron que la probabilidad de obtener un embrión euploide, mejora significativamente cuando se recuperan más de 15 ovocitos en promedio en

pacientes mayores a 35 años lo que sugiere que estrategias como DuoStim, que permiten la acumulación de ovocitos en menos tiempo, podrían mejorar significativamente las probabilidades de éxito en estos ciclos y en menor tiempo. (Buerger et al., 2020).

Autores como Cerrillo M, et al 2023 realizaron un estudio comparativo de los pacientes sometidos a PGTA en ciclos de DuoStim comparados con los ciclos de dos estimulaciones convencionales (BISTIM), ellos encontraron que el grupo DuoStim logró un embrión euploide en un promedio de 23.3 días comparado con 44.1 días en el grupo de ciclos BISTIM, proporcionando una opción más rápida para obtener embriones viables y potencialmente transferibles, reduciendo la tasa de abandono del tratamiento(Cerrillo M et al., 2023). Igualmente, Vaiarelli et al en 2020, realizaron un estudio en donde compararon los resultados de embriones euploides obtenidos en la fase folicular y lútea, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos, concluyendo que no se compromete la calidad de un embrión euploide, lo que sugiere otra indicación para el protocolo DuoStim (Vaiarelli et al., 2020).

En la actualidad, hay estudios que comparan los casos de pacientes quienes se someten a PGT-A bajo un protocolo de estimulación doble, y se ha observado que el protocolo DuoStim puede ofrecer eficacia comparable con potencial ventaja operativa al tener menos tiempo para obtener más ovocitos y por ende más embriones en pacientes de mal/subóptimo pronóstico, esto es fundamentado por el estudio de Canosa et al. (2025) en el cual demostraron que en mujeres pobres respondedoras sometidas a tratamientos de fertilización in vitro con PGT-A, el uso de DuoStim no se asoció con diferencias significativas en el número total de ovocitos recuperados, blastocistos obtenidos, blastocistos euploides ni en la tasa acumulada de nacido vivo en comparación con dos estimulaciones convencionales en ciclos distintos (22.7% vs. 25%, respectivamente) (Canosa et al., 2025).

## II.7 Ventajas del protocolo DuoStim

Aunque el protocolo DuoStim implica costos adicionales debido a la doble estimulación en un solo ciclo, puede ser una opción rentable cuando se considera el tiempo total del tratamiento y las probabilidades de éxito. Un estudio de costo-efectividad realizado por Vaiarelli et al. en 2022 reveló que, aunque el DuoStim puede ser inicialmente más costoso, los beneficios en términos de eficiencia y reducción del número total de ciclos lo convierten en una opción viable y rentable para pacientes normorespondedoras que requieren PGTA (Vaiarelli et al., 2022).

La capacidad de acumular ovocitos y embriones en un solo ciclo reduce la necesidad de múltiples ciclos de estimulación, lo que a largo plazo disminuye el agotamiento emocional y físico en los pacientes. Además, estudios recientes han demostrado que el perfil de seguridad de DuoStim es comparable al de los protocolos de estimulación ovárica convencionales, sin un aumento significativo en las complicaciones asociadas (Friedler et al., 2023).

En 2024 un grupo de expertos habló de los beneficios propuestos previamente por el protocolo DuoStim, en donde se menciona que este permite acumular más ovocitos en un solo ciclo, disminuyendo el tiempo de tratamiento y puede ser más rentable al reducir la tasa de abandono (Massin et al., 2023),(Vaiarelli et al., 2024). Sin embargo, algunos investigadores cuestionan la evidencia, señalando que los estudios son limitados y que los resultados no siempre son consistentes en cuanto a las tasas de embarazo y nacidos vivos (Ubaldi et al., 2024).

## II.8 Limitaciones del protocolo DuoStim

Una de las limitaciones del protocolo DuoStim es que múltiples estudios han demostrado que la estimulación iniciada en fase lútea se asocia con una mayor duración del tratamiento y a una mayor dosis de gonadotropinas al momento de la estimulación, en comparación con la estimulación convencional iniciada en fase folicular, lo que implica un incremento en los costos y en la carga farmacológica para la paciente, estudios como los realizados por Cecchino et al (2020) demuestra que la estimulación lútea puede llevar hasta 12 días (5-19) vs. 11 (7-16),  $p < .001$

en las fases lútea vs folicular así como un aumento significativo en las dosis de gonadotropinas administradas (Cecchino et al., 2021).

Así mismo, el uso de DuoStim obliga de manera sistemática a una estrategia de freeze-all, dado que el endometrio no es receptivo durante la fase lútea, lo que puede prolongar el tiempo total hasta la transferencia embrionaria<sup>37</sup> (Lawrenz et al., 2025).

### III. Fundamentación teórica

A nivel mundial, la infertilidad afecta aproximadamente al 17.5% de la población; en Latinoamérica se estima que alrededor del 15% de las parejas enfrentan este mismo problema y en México la prevalencia se calcula entre un 15 y 17%, estas cifras muestran la importancia de las técnicas de reproducción asistida como una alternativa creciente de tratamiento. En Latinoamérica el acceso a técnicas de reproducción asistida ha ido en aumento, y se ha representado que hasta el 0.3% de los nacimientos han sido con técnicas de reproducción asistida, lo que refleja la magnitud del problema y la necesidad de ampliar las alternativas reproductivas. (Zegers-Hochschild et al., 2025; World Health Organization, 2023).

Las terapias de reproducción asistida han evolucionado para ofrecer alternativas más efectivas a pacientes quienes han intentado búsqueda de embarazo y no han tenido éxito. La doble estimulación en un mismo ciclo (DuoStim) surge como una estrategia innovadora para incrementar el número de ovocitos obtenidos en un período corto de tiempo y mejorar las oportunidades de obtener embriones euploides para transferir (Vaiarelli et al., 2024). Esta estrategia representa una visión innovadora en comparación a los ciclos convencionales, aprovechando la cantidad de ovocitos obtenidos en la estimulación al obtenerlos tanto de la fase lútea como de la fase folicular en un mismo ciclo ovárico.

La infertilidad genera un gran impacto personal y emocional en las parejas, lo cual puede asociarse fuertemente a sentimiento de ansiedad, frustración y depresión que afectan su calidad de vida y sus relaciones interpersonales igualmente puede impactar en el ámbito económico porque muchas veces puede implicar más de un

ciclo de fertilización in vitro (Friedler et al., 2023).

El presente estudio es factible, ya que se desarrollará en nuestro instituto, y es un centro que cuenta con la infraestructura, el equipo especializado y la experiencia necesaria en técnicas de reproducción asistida. Se dispone de un asesor clínico con alta experiencia en biología de la reproducción y un asesor metodológico que garantizará la adecuada estructuración científica y estadística del proyecto, lo que asegura su viabilidad y rigor académico.

En pacientes con indicación de realizar PGT-A, el obtener embriones euploides puede ser un desafío, especialmente en mujeres con edad materna avanzada o pacientes con baja reserva ovárica, ya que en los protocolos convencionales se puede llegar a requerir múltiples ciclos de estimulación, lo cual incrementa el costo, tiempo y carga emocional a las pacientes, El DuoStim es una estrategia que nos ofrece la posibilidad de maximizar la cantidad de ovocitos en una menor cantidad de tiempo, lo cual puede aumentar la posibilidad de obtener un embrión euploide en una menor cantidad de tiempo, por lo cual se considera una estrategia eficaz para aumentar las tasas de éxito de las terapias de reproducción asistida.

En pacientes con indicación de PGT-A es relevante aportar evidencia acerca de los beneficios y limitaciones del protocolo DuoStim en comparación con los ciclos convencionales para ayudar a mejorar los resultados reproductivos, permitiendo optimizar los tratamientos de fertilidad y brindar mejores opciones a los pacientes. La evidencia disponible aún es limitada, en especial en población latinoamericana. La mayoría de la evidencia proviene de estudios internacionales, por lo que resulta relevante aportar datos locales que evalúen los beneficios del protocolo DuoStim en comparación con los ciclos convencionales. Este estudio contribuirá a optimizar los tratamientos de fertilidad, brindar mejores opciones a los pacientes, y generar evidencia científica que fortalezca la toma de decisiones clínicas y la elaboración de futuras guías en reproducción asistida.

## IV. Hipótesis

H<sub>0</sub>: El DuoStim no es eficaz en pacientes con indicación de realizar pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías

H<sub>a</sub>: El DuoStim es eficaz en pacientes con indicación de realizar pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías

## V. Objetivos

### V.1 Objetivo general

Analizar la eficacia de la doble estimulación en un mismo ciclo (DuoStim) en pacientes con indicación de realizar diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías.

### V.2 Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de las pacientes sometidas a doble estimulación ovárica con indicación para diagnóstico genético preimplantacional.
- Analizar los diagnósticos clínicos de las pacientes sometidas a doble estimulación ovárica con indicación para diagnóstico genético preimplantacional.
- Comparar el número total de ovocitos maduros (MII) recuperados entre la fase folicular y lútea.
- Comparar la cantidad de gonadotropinas utilizadas entre la fase folicular y lútea
- Comparar el número de días de estimulación ovárica requerido entre las fases folicular y lútea
- Determinar las tasas de fertilización entre la fase folicular y la fase lútea
- Determinar la tasa de blastulación en pacientes en ciclos de DuoStim sometidas a PGT-A en la fase folicular y lútea
- Analizar el número de embriones euploides obtenidos entre la fase folicular y lútea en pacientes con protocolo DuoStim.
- Comparar las tasas de embarazo clínico entre la fase folicular y lútea
- Comparar las tasas de implantación entre la fase folicular y lútea
- Comparar las tasas de aborto

- Comparar las tasas de recién nacido vivo entre la fase folicular y lútea

## VI. Material y métodos

### VI.1 Tipo de investigación

Se realizó un estudio descriptivo, comparativo, retrospectivo

### VI.2 Población

Se analizó un total de 137 expedientes de pacientes, de los cuales, 126 entraron en nuestro estudio, así como se incluyeron un total de 252 ciclos de estimulación ovárica controlada con DuoStim y un total de 666 embriones analizados.

### VI.3 Muestra y tipo de muestreo

Pacientes del Instituto Vida, quienes tengan criterios para realización de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías que se someten a una doble estimulación en un mismo ciclo.

Universo: utilizamos para el cálculo de la muestra, los datos anteriores de nuestro Instituto Vida del año 2024, donde se recolectaron todas las pacientes que se sometieron a prueba genética preimplantacional, se encontró que a 200 pacientes se les realizó biopsia a sus embriones, y se realizó un cálculo para un nivel de confianza 95% margen de error 5% usando la calculadora:

<https://www.qualtrics.com/es/gestion-de-la-experiencia/investigacion/calculartomano-muestra/>

Nos da una muestra de 126 ciclos a integrar para este estudio.

Tipo de muestreo: No probabilístico

### VI.4 Criterios de selección (inclusión, exclusión y eliminación).

Se incluyeron en el estudio pacientes atendidas en el Instituto Vida durante el periodo comprendido entre enero de 2018 y junio de 2025, que contaban con

indicación médica para la realización de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A). Se incluyeron pacientes sometidas a un protocolo de doble estimulación ovárica en un mismo ciclo (DuoStim) y que contaban con expediente clínico completo, así como con resultados disponibles de laboratorio de embriología y genética.

Se excluyeron del estudio aquellas pacientes que no fueron sometidas a un protocolo de doble estimulación ovárica, así como las pacientes que no contaban con una indicación médica formal para la realización de PGT-A. De igual manera, se excluyeron las pacientes que realizaron transferencias embrionarias con embriones provenientes de diferentes ciclos de estimulación, así como aquellas con antecedente de cancelación de la estimulación ovárica.

Se eliminaron pacientes que abandonaron el tratamiento antes de completar ambas fases del protocolo DuoStim, tanto la fase folicular como la fase lútea. Asimismo, se eliminaron los expedientes clínicos incompletos, ilegibles o sin resultados disponibles del laboratorio de embriología o genética, así como aquellos casos en los que se presentó pérdida de seguimiento clínico posterior a la punción ovárica o a la transferencia embrionaria.

## VI.5 Variables estudiadas.

Se tomaron las definiciones de las variables del glosario internacional de infertilidad, 2017 (Zegers-Hochschild et al., 2017).

La edad se definió como el tiempo transcurrido desde el nacimiento de la paciente hasta el momento del ingreso al estudio, y se registró en años cumplidos, tomando la información del expediente clínico. Para su análisis, la edad se categorizó en los siguientes grupos: 20 a 30 años, 31 a 40 años y 41 a 50 años.

El diagnóstico correspondió a la identificación y clasificación de la condición de salud reproductiva de la paciente, basada en las características clínicas, hallazgos ecográficos y antecedentes consignados en la historia clínica. Este se obtuvo a partir de la última nota clínica y ecografía vaginal registrada en el expediente, y se

clasificó en conteo folicular antral bajo, recuperación ovocitaria disminuida, edad materna avanzada u otros diagnósticos.

El número de días de estimulación ovárica se definió como la cantidad de días requeridos para la administración de gonadotropinas durante la estimulación ovárica controlada, contados desde el inicio del tratamiento hasta el día de la punción ovárica. Esta información se obtuvo de las hojas de estimulación registradas en el expediente clínico y se categorizó en 0 a 8 días y de 9 a 15 días.

La dosis total de FSH se definió como la cantidad acumulada de hormona folículo estimulante utilizada durante la estimulación ovárica controlada. Este dato se obtuvo de las hojas de estimulación y se expresó en unidades internacionales, clasificándose en los rangos de 1500 a 2000 unidades, 2000 a 3000 unidades, 3000 a 4000 unidades y mayor a 4000 unidades.

La dosis total de LH correspondió a la cantidad acumulada de hormona luteinizante utilizada durante la estimulación ovárica controlada. Esta variable se obtuvo de las hojas de estimulación y se expresó en unidades internacionales, categorizándose en 500 a 1000 unidades, 1000 a 1500 unidades, 1500 a 2000 unidades y mayor a 2000 unidades.

El número de ovocitos recuperados se definió como la cantidad total de ovocitos obtenidos durante la punción ovárica. Este dato se obtuvo del registro de aspiración folicular del laboratorio de embriología y se clasificó en los rangos de 0 a 5 ovocitos y de 5 a 10 ovocitos.

La clasificación embrionaria del blastocisto se definió con base en las características morfológicas del embrión en estadio de blastocisto. La información se obtuvo del registro del laboratorio de embriología el día de la transferencia embrionaria y se clasificó como buena (3, 4, 5 o 6 AA, AB, ó BA), regular (3, 4, 5 ó 6 BB, AC ó CA) o mala (inferiores a 3BB).

La tasa de fertilización se definió como el número de ovocitos fertilizados con presencia de dos pronúcleos (2PN) dividido entre el número total de ovocitos inseminados, multiplicado por 100. Este dato se obtuvo del registro de aspiración folicular y del laboratorio de embriología y se expresó en porcentaje,

categorizándose en intervalos de 0 a 20%, 20 a 40%, 40 a 60%, 60 a 80% y 80 a 100%.

La tasa de embriones euploides se definió como la proporción de embriones euploides respecto al total de embriones biopsiados. Esta información se obtuvo del registro del reporte de genética y se expresó como porcentaje, clasificándose en los mismos intervalos porcentuales.

El embarazo bioquímico se definió como la presencia de una prueba de embarazo positiva determinada por niveles séricos de beta-hCG. Este dato se obtuvo del expediente clínico y se expresó como el número de pruebas positivas dividido entre el número de transferencias embrionarias, multiplicado por 100.

La tasa de implantación se definió como el número de sacos gestacionales intrauterinos observados dividido entre el número de embriones transferidos, multiplicado por 100. La información se obtuvo de la nota de la primera consulta posterior a la transferencia embrionaria y del registro del laboratorio de embriología.

La tasa de embarazo clínico se definió como el número de embarazos clínicos confirmados por la detección de actividad cardíaca fetal dividido entre el número de ciclos iniciados, ciclos aspirados o ciclos con transferencia embrionaria, según correspondiera, multiplicado por 100. Este dato se obtuvo del expediente clínico y se expresó en porcentaje.

La tasa de aborto espontáneo se definió como el número de pérdidas gestacionales menores de 22 semanas de gestación dividido entre el número total de embarazos clínicamente reconocidos, multiplicado por 100. La información se obtuvo de las notas clínicas consecutivas del expediente.

La tasa de nacido vivo se definió como el número de partos cuyo resultado fue al menos un recién nacido vivo, expresado por cada 100 transferencias embrionarias. Este dato se obtuvo del registro clínico de nacimientos.

## VI.6 Técnicas e instrumentos.

Para la realización del presente protocolo de investigación se utilizaron expedientes

clínicos físicos y electrónicos correspondientes a pacientes atendidas en el Instituto Vida que fueron sometidas a un protocolo de doble estimulación ovárica (DuoStim) con indicación y realización de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A). Así mismo, se emplearon los reportes del laboratorio de embriología y genética, los cuales incluyeron información relacionada con la estimulación ovárica, los procedimientos de fertilización, el desarrollo embrionario y los resultados de la biopsia embrionaria.

Adicionalmente, se utilizó una base de datos digital que contenía información sistematizada y anonimizada de las pacientes, la cual fue empleada para la recolección y el análisis de las variables clínicas y reproductivas del estudio. No se utilizaron equipos adicionales ni materiales de laboratorio, debido a que se trató de un estudio retrospectivo basado exclusivamente en el análisis de datos previamente generados como parte del tratamiento clínico habitual.

## VI.7 Procedimientos

Se recabaron datos del Instituto Vida, León, Guanajuato correspondientes al periodo de enero 2018 a junio de 2025, a partir de las historias clínicas, el laboratorio de fertilización in vitro y el laboratorio de genética Vida Genetics. La información obtenida fue ingresada y organizada en tablas diseñadas en el programa Microsoft Excel (Anexo 1). La recolección incluyó variables clínicas y de laboratorio como edad, diagnóstico, dosis de gonadotropinas, número de ovocitos recuperados, tasa de fertilización, tasa de blastulación, número de embriones euploides, así como resultados posteriores a la transferencia embrionaria (implantación, embarazo bioquímico, embarazo clínico, aborto y nacido vivo).

El protocolo de estimulación ovárica se realizó mediante preparación ovárica previa, realizada con valerato de estradiol vía oral 4 mg/día a partir del día 21 del ciclo previo. En el día 2 o 3 del ciclo se inició la estimulación ovárica controlada posterior a revisión ecográfica transvaginal, administrándose una dosis inicial estándar en

todas las pacientes de 375 UI de FSH recombinante y 150 UI de LH recombinante por vía subcutánea, con ajustes posteriores de acuerdo con la evaluación médica e individualizado de cada paciente. En el día 5 de estimulación se realizó una nueva valoración ultrasonográfica transvaginal, con modificación de dosis de gonadotropinas según criterio del médico tratante. Se implementó un protocolo flexible de antagonista de GnRH, iniciando cetorelix 0.25 mg subcutáneo diario al identificar un folículo líder de 13–14 mm. El desencadenante de la ovulación se administró al observar un folículo  $\geq 18$  mm, utilizando 5000 a 10 000 UI de hCG intramuscular y/o triptorelina 0.2 mg subcutánea. La recuperación ovocitaria se realizó 36 a 37 horas después, bajo sedación, mediante punción ovárica guiada por ultrasonido transvaginal.

Cinco días posteriores a la primera captura ovocitaria, se inició una segunda estimulación en fase lútea (DuoStim), siguiendo el mismo protocolo descrito previamente en cuanto a dosis de gonadotropinas y uso de antagonista de GnRH con cetorelix 0.25 mg subcutáneo diario al identificar un folículo líder de 13–14 mm. De igual manera, se administró el desencadenante de la ovulación al observar un folículo  $\geq 18$  mm, utilizando hCG y/o triptorelina, con recuperación ovocitaria 36 a 37 horas después bajo sedación y guía ecográfica transvaginal.

La punción ovárica se realizó bajo sedación por médico anesthesiólogo y en condiciones estandarizadas del laboratorio de fertilización in vitro, se utilizó aguja de aspiración folicular de calibre 16G o 17G, seleccionada de acuerdo con las características clínicas de cada paciente. La aspiración folicular se efectuó mediante sistema de succión por bomba con presión negativa controlada, con una presión máxima de 100 mmHg. Los ovocitos recuperados fueron y trasladados al laboratorio de in vitro en medios estandarizados para su posterior conteo, decumulación y clasificación en ovocitos maduros o inmaduros.

Posteriormente, los ovocitos fueron evaluados y sometidos a inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), con cultivo embrionario hasta estadio de blastocisto. La preparación espermática se realizó mediante técnicas convencionales, utilizando swim-up o gradientes de densidad, de acuerdo con las

características de la muestra seminal y el criterio de la andróloga responsable. La selección espermática para ICSI se efectuó mediante técnica convencional, seleccionando espermatozoides móviles con adecuada morfología bajo microscopía invertida, sin aplicación de técnicas avanzadas de selección espermática como IMSI, PICSi o MACS.

La biopsia de trofoectodermo se realizó con la técnica descrita en 2024 por Calull-Bagó y colaboradores (Calull-Bagó et al., 2024; Calull-Bagó et al., 2023), obteniendo una muestra de 5 a 10 células del trofoectodermo en el día 5, 6 o 7 del cultivo embrionario. Posterior a la biopsia, los embriones fueron vitrificados mediante el método Cryotop descrito por Kuwayama (Kuwayama et al., 2005). El análisis genético embrionario se realizó en el laboratorio Vida Genetics mediante secuenciación de nueva generación (NGS), siguiendo las instrucciones del fabricante (Ion ReproSeq™ KIT PGS, Thermo Fisher Scientific, Estados Unidos). Para el procesamiento se incluyeron células biopsiadas previamente preparadas para extracción de DNA y amplificación del genoma completo con el Ion SingleSeq™ Kit.

Finalmente, al obtener los resultados de los blastocistos euploides, se procedió a realizar la transferencia de uno o máximo dos embriones euploides en ciclo natural, modificado o sustituido. La técnica utilizada de la transferencia embrionaria se realizó como se ha descrito previamente por Sánchez-Tafoya (Sánchez-Tafoya et al., 2020) bajo guía ecográfica, utilizando catéter Frydman Soft® o Wallace®. El soporte de fase lútea se inició con 5 + 1 días de exposición a progesterona y se continuó hasta la prueba de embarazo, la cual se realizó mediante cuantificación sérica de la fracción beta de hCG 10 a 12 días posterior a la transferencia embrionaria.

Los datos fueron capturados por la tesista y posteriormente validados por los investigadores asociados mediante revisión, con el objetivo de asegurar consistencia y confiabilidad. Toda la información fue anonimizada y codificada para preservar la confidencialidad de las pacientes, de acuerdo con los lineamientos vigentes de protección de datos personales.

## VI.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS Statistics, versión 21, y Microsoft Excel, versión 2409. Las variables categóricas y las tasas se expresaron como porcentajes. Todos los valores de  $p$  fueron bilaterales, considerando un nivel de significancia estadística de  $p < 0.05$  para todas las pruebas.

Se incluyeron medidas de tendencia central, como media y mediana, así como medidas de dispersión e intervalos de confianza del 95% para los resultados principales. Para la comparación entre los grupos de estudio se aplicaron pruebas estadísticas específicas, utilizándose la prueba  $t$  de Student para el análisis de variables cuantitativas y la prueba de Chi-cuadrado para la comparación de proporciones.

## VI.9 Consideraciones éticas

Este protocolo de investigación tomo en consideración los siguientes marcos legales:

- Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares.
- Ley general de salud, en el título quinto, sobre la investigación para la salud, artículo 100.
- Ley de protección de datos que ampara el Instituto nacional de transparencia, acceso a la información y protección de datos personales (INAI).

Se protegió cabalmente la integridad, imagen y vida del paciente y de los sujetos participantes en la investigación además se apoya con evidencia y valor científico al proporcionar conocimiento del protocolo DuoStim en pacientes que van para ciclos con pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este estudio se clasifica como sin riesgo, ya que se basa en análisis de expedientes clínicos y no se realizarán intervenciones adicionales a las ya establecidas en la práctica médica.

- Proyecto realizado en el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana, Vida León.
- Cumple con la Declaración de Helsinki
- NOM-012-SSA3-2012: Clasificado como investigación sin riesgo (fracción 11.3); no requiere consentimiento informado.
- Datos personales: serán protegidos conforme a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.
- Autorización de uso de datos por la institución: Existe autorización para la consulta de los expedientes solicitados para la recolección de datos.

El Instituto Vida cuenta con autorización vigente ante la COFEPRIS como establecimiento para la práctica de reproducción asistida, incluyendo las actividades de manejo, manipulación y almacenamiento de gametos y embriones humanos, conforme a lo establecido en la Ley General de Salud según el artículo 320 y su reglamento en materia de control sanitario de establecimientos dedicados a la prestación de servicios de atención médica con el siguiente registro: 25-TR-11-020-002 para posición de células germinales para reproducción asistida.

## VII. Resultados

Se analizaron 137 expedientes, de los cuales se excluyeron a las pacientes quienes no habían completado el protocolo DuoStim.

Este análisis se realizó sobre una muestra total de 126 pacientes sometidas a protocolo DuoStim (-con un total de 252 ciclos) y a los embriones resultantes se les realizó pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías, analizando un total de 666 embriones.

En la población total analizada (n = 126), la infertilidad primaria fue más prevalente que la secundaria, con una frecuencia del 61.11% (77/126) vs 38.88% (49/126), respectivamente. En cuanto a la indicación del protocolo DuoStim, se observó que el 41.26% (52/126) de las pacientes lo realizaron por diagnóstico de baja reserva

ovárica, mientras que el 58.73% (74/126) restante correspondió a pacientes sin baja reserva ovárica con otras indicaciones médicas. Dentro de este grupo, la principal indicación fue deseo de descendencia sin alteraciones genéticas (n=22, 17.46%), seguido por falla recurrente de implantación (n=19, 15.07%), selección de sexo (n=17, 13.49%), pérdida gestacional recurrente (n=11, 8.73%) y factor masculino severo (n=5, 3.96%) (Cuadro 1).

*Cuadro 1. Principales indicaciones del protocolo DuoStim en la población total estudiada*

<b>Indicaciones para protocolo DuoStim</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>N</b>
Baja reserva ovárica	41.26 %	52/126
Deseo de bebé sano	17.46%	22/126
Falla de implantación	15.07%	19/126
Selección de sexo	13.49%	17/126
Pérdida gestacional recurrente	8.73%	11/126
Factor masculino severo	3.96%	5/126

*Fuente: Eficacia de la doble estimulación ovárica en un mismo ciclo en pacientes con indicación para pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías en el Instituto Vida, enero 2018 a junio 2025*

## Resultados generales del protocolo DuoStim

La población total del estudio con los resultados de laboratorio y clínicos se encuentra sintetizada en el Cuadro 2, con el propósito de evaluar comparativamente los resultados obtenidos entre las fases folicular y lútea del protocolo DuoStim. La edad materna promedio fue de  $39.92 \pm 3.4$  años.

Al comparar las fases folicular y lútea, se observaron diferencias estadísticamente significativas durante la estimulación ovárica controlada. La administración de FSH

fue mayor en la fase lútea con una dosis promedio de  $4182.89 \pm 653.81$  UI, en comparación con la fase folicular  $3735.19 \pm 693.03$  UI ( $p < 0.05$ ). De forma similar, la dosis de LH fue mayor en fase lútea con un promedio de  $1858.92 \pm 712.36$  UI vs.  $1621.61 \pm 703.86$  UI en la fase folicular ( $p < 0.05$ ). Asimismo, se registró un incremento significativo en los días de estimulación en fase lútea ( $11.46 \pm 1.52$  días) respecto a la fase folicular ( $10.35 \pm 1.44$  días), con  $p < 0.05$ . No se observaron diferencias significativas en el promedio de días de inhibidor de pico de LH ( $4.38 \pm 1.26$  vs.  $4.81 \pm 1.09$ ,  $p = 0.08$ ).

No se encontraron diferencias significativas en la cantidad de ovocitos maduros (MII) recuperados entre ambas fases. En total, se obtuvieron 846 ovocitos MII en fase folicular y 883 ovocitos MII en fase lútea, con un promedio de ovocitos recuperados por paciente de  $6.71 \pm 3.99$  vs.  $7.00 \pm 4.43$ , respectivamente ( $p = 0.21$ ). En los resultados de laboratorio, se observó una tasa de fertilización significativamente mayor en fase lútea, con 91.84% (811/883) vs. 88.65% (750/846) en fase folicular ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de blastulación, que fue de 43.33% (325/750) en fase folicular y 45.62% (370/811) en fase lútea ( $p = 0.36$ ). La media de embriones biopsiados por paciente fue de  $2.47 \pm 1.97$  en fase folicular y  $2.80 \pm 2.06$  en fase lútea, sin diferencia significativa ( $p = 0.09$ ). La tasa de euploidía fue comparable entre ambas fases, con 27.88% (87/312) en fase folicular y 32.20% (114/354) en fase lútea ( $p = 0.22$ ).

En cuanto a los resultados clínicos, la media de embriones transferidos por paciente fue de  $0.66 \pm 0.68$  en fase folicular y  $0.72 \pm 0.65$  en fase lútea ( $p = 0.06$ ). Se realizaron 44 transferencias únicas y 13 transferencias dobles en fase folicular, mientras que en fase lútea se realizaron 56 transferencias únicas y 12 transferencias dobles.

La tasa de embarazo bioquímico fue de 64.28% (36/56) en fase folicular y 64.61% (42/65) en fase lútea ( $p = 0.97$ ). La tasa de implantación fue de 54.92% (39/71) para la fase folicular y 53.75% (43/80) para la fase lútea ( $p = 0.88$ ). Respecto al embarazo clínico, se obtuvo una tasa del 58.92% (33/56) en fase folicular y 60% (39/65) en

fase lútea ( $p = 0.90$ ). La tasa de aborto fue de 10.25% (4/39) en fase folicular y 6.97% (3/43) en fase lútea ( $p = 0.59$ ). Finalmente, la tasa de recién nacido vivo fue de 57.14% (32/56) en la fase folicular y 55.38% (36/65) en la fase lútea ( $p = 0.84$ ), sin diferencias estadísticamente significativas.

*Cuadro 2. Comparación de parámetros obtenidos entre la fase folicular y lútea en la población total analizada del protocolo DuoStim*

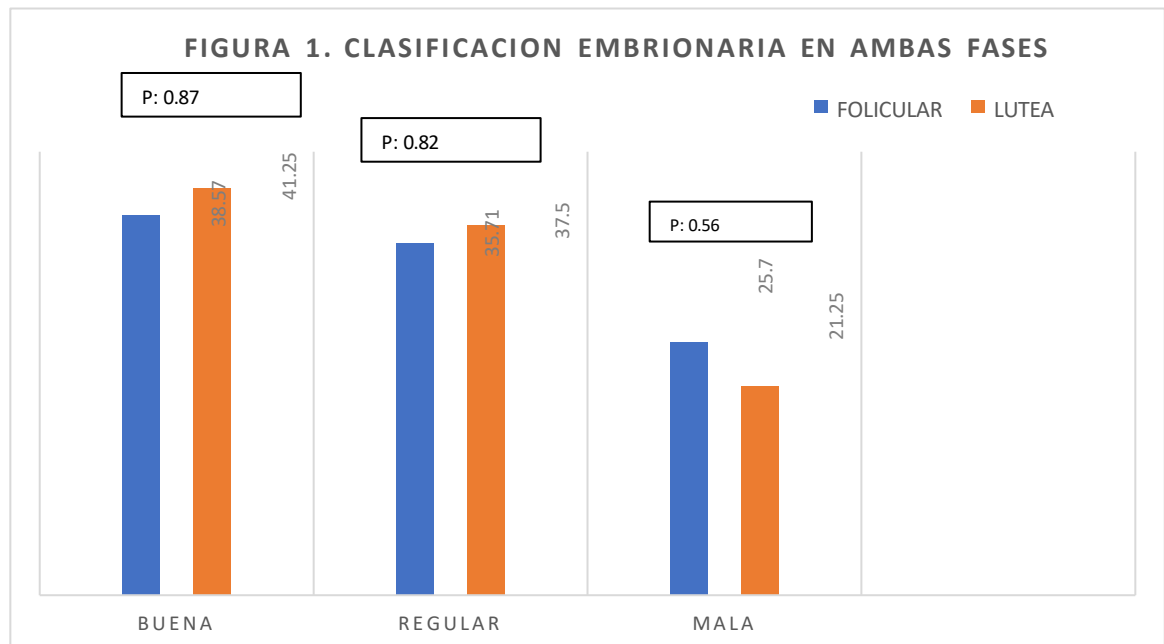
Variable	Fase folicular	Fase lútea	Valor de P
Edad promedio	39.92 ± 3.4 años		
Promedio de gonadotropinas (FSH)	3735.19±693.03	4182.89±653.81	< 0.05
Promedio de gonadotropinas (LH)	1621.61±703.86	1858.92±712.36	< 0.05
Promedio de número de días de inhibidor pico LH	4.38±1.26	4.81±1.09	0.08
Días de estimulación	10.35±1.44	11.46±1.52	< 0.05
Cantidad ovocitos maduros (MII) recuperados	846	883	
Promedio de ovocitos recuperados en MII por paciente	6.71±3.99	7±4.43	0.21
Tasa de fertilización	88.65% (750/846)	91.84% (811/883)	< 0.05
Tasa de blastulación	43.33% (325/750)	45.62% (370/811)	0.36
Media de embriones biopsiados por paciente	2.47 ±1.97	2.80±2.06	0.09
Tasa de euploidia	27.88% (87/312)	32.20% (114/354)	0.22
Media de embriones transferidos por paciente	0.66±0.68	0.72±0.65	0.06
Transferencias únicas embrionarias	44	56	
Transferencias múltiples embrionarias	13	12	
Tasa de embarazo bioquímico	64.28% (36/56)	64.61% (42/65)	0.97
Tasa de implantación	54.92% (39/71)	53.75 % (43/80)	0.88
Tasa de embarazo clínico	58.92% (33/56)	60% (39/65)	0.90
Tasa de aborto	10.25% (4/39)	6.97% (3/43)	0.59
Tasa recién nacido vivo	57.14% (32/56)	55.38% (36/65)	0.84

*Fuente: Eficacia de la doble estimulación ovárica en un mismo ciclo en pacientes con indicación para pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías en el Instituto Vida, enero 2018 a junio 2025*

## Comparación de la clasificación embrionaria obtenida entre las fases folicular y lútea

Los embriones fueron categorizados al momento de la transferencia como de buena calidad (3, 4, 5 o 6 AA, AB o BA), regular (3, 4, 5 o 6 BB, AC o CA) y mala calidad (inferiores a 3BB). En la fase folicular se clasificaron un total de 70 embriones y en la lútea de 80 embriones, de los cuales en la fase folicular el 38.57% (27/70) de los embriones fueron de buena calidad, en comparación con el 41.25% (33/80) en la fase lútea ( $p = 0.87$ ). De manera similar, los embriones de calidad regular representaron el 35.71% (25/70) en la fase folicular y el 37.5% (30/80) en la fase lútea ( $p = 0.82$ ), mientras que los de mala calidad constituyeron el 25.7% (18/70) y 21.25% (17/80), respectivamente ( $p = 0.56$ ). Estos resultados sugieren que la estimulación en ambas fases no compromete la calidad embrionaria (ver Figura 1).

*Figura 1. No se encontraron diferencias significativas en la clasificación embrionaria en ambas fases*



*Fuente: Eficacia de la doble estimulación ovárica en un mismo ciclo en pacientes con indicación para pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías en el Instituto Vida, enero 2018 a junio 2025*

## Resultados en pacientes con baja reserva ovárica

En el subgrupo de pacientes con baja reserva ovárica, la edad promedio fue de  $40.19 \pm 2.91$  años. Durante la estimulación ovárica controlada, se observó un mayor requerimiento de FSH en la fase lútea ( $4217.69 \pm 710.94$  UI) en comparación con la fase folicular ( $3886.05 \pm 737.96$  UI), encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). Asimismo, se registró un incremento significativo en los días de estimulación en fase lútea ( $11.44 \pm 1.60$  días) respecto a fase folicular ( $10.65 \pm 1.75$  días), con  $p < 0.05$ . No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la dosis total de LH administrada entre ambas fases ( $1786.53 \pm 923.95$  vs.  $1930.76 \pm 890.20$  UI;  $p = 0.42$ ). El promedio de días de uso de inhibidor del pico de LH fue mayor en fase lútea ( $4.75 \pm 1.08$ ) respecto a fase folicular ( $4.29 \pm 1.56$ ), sin alcanzar significancia estadística ( $p = 0.08$ ).

En cuanto a los resultados de laboratorio, la cantidad total de ovocitos maduros (MII) recuperados fue de 215 en la fase folicular y 297 en la fase lútea. El promedio de ovocitos MII recuperados por paciente fue comparable entre ambas fases ( $4.13 \pm 1.82$  vs.  $4.65 \pm 3.15$ ;  $p = 0.30$ ).

Respecto a los resultados clínicos, se observó una tasa de fertilización significativamente mayor en la fase lútea, con 97.85% (228/233) frente a 87.44% (188/215) en fase folicular ( $p < 0.05$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de blastulación, la cual fue de 48.40% (91/188) en fase folicular y 52.19% (119/228) en fase lútea ( $p = 0.44$ ). La media de embriones biopsiados por paciente fue similar entre grupos ( $2.26 \pm 2.14$  vs.  $2.21 \pm 2.12$ ;  $p = 0.90$ ). La tasa de euploidía fue de 21.34% (19/89) en fase folicular y 30% (34/113) en fase lútea, sin diferencia significativa ( $p = 0.16$ ).

En la fase folicular se realizaron 13 transferencias únicas y 3 transferencias dobles, mientras que en la fase lútea se realizaron 19 transferencias únicas y 3 transferencias dobles. La media de embriones transferidos por paciente fue comparable entre ambas fases ( $0.43 \pm 0.62$  vs.  $0.55 \pm 0.62$ ;  $p = 0.33$ ).

No se observaron diferencias significativas en los resultados clínicos. La tasa de

embarazo bioquímico fue de 56.25% (9/16) en la fase folicular y 59.09% (13/22) en la fase lútea ( $p = 0.86$ ). La tasa de implantación fue de 52.63% (10/19) en fase folicular y 52% (13/25) en fase lútea ( $p = 0.96$ ). El embarazo clínico se presentó en 56.25% (9/16) de las transferencias en fase folicular y en 54.54% (12/22) en la fase lútea ( $p = 0.91$ ). La tasa de aborto fue de 10% (1/10) en fase folicular y 7.69% (1/13) en fase lútea ( $p = 0.84$ ). Finalmente, la tasa de recién nacido vivo fue 50% (8/16) en la fase folicular y 50% (11/22) en la fase lútea ( $p = 1.00$ ) (Cuadro 3).

*Cuadro 3. Resultados de pacientes que entraron a protocolo DuoStim con baja reserva ovárica, no se encontraron diferencias significativas*

<b>Cuadro 3. Resultados pacientes con baja reserva ovárica</b>			
<b>Variable</b>	<b>Fase folicular</b>	<b>Fase lútea</b>	<b>Valor de P</b>
Edad promedio	40.19 ± 2.91		
Promedio de gonadotropinas (FSH)	3886.05±737.96	4217.69±710.94	< 0.05
Promedio de gonadotropinas (LH)	1786.53±923.95	1930.76±890.20	0.42
Promedio de número de días de inhibidor pico LH	4.29±1.56	4.75±1.08	0.08
Días de estimulación	10.65±1.75	11.44±1.60	< 0.05
Cantidad ovocitos maduros (MII) Recuperados	215	297	
Promedio de ovocitos recuperados por Paciente	4.13±1.82	4.65±3.15	0.30
Tasa de fertilización	87.44%(188/215)	97.85% (228/233)	< 0.05
Tasa de blastulación	48.40% (91/188)	52.19% (119/228)	0.44
Media de embriones biopsiados por paciente	2.26± 2.14	2.21±2.12 (113/52)	0.90
Tasa de euploidia	21.34% (19/89)	30% (34/113)	0.16
Media embriones transferidos por paciente	0.43±0.62	0.55±0.62	0.33
Transferencias únicas embrionarias	13	19	
Transferencias dobles embrionarias	3	3	
Tasa de embarazo bioquímico	56.25% (9/16)	59.09% (13/22)	0.86
Tasa de implantación	52.63% (10/19)	52% (13/25)	0.96
Tasa de embarazo clínico	56.25% (9/16)	54.54% (12/22)	0.91
Tasa de aborto	10% (1/10)	7.69% (1/13)	0.84
Tasa recién nacido vivo	50% (8/16)	50% (11/22)	1.00

*Fuente: Eficacia de la doble estimulación ovárica en un mismo ciclo en pacientes con indicación para pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías en el Instituto Vida, enero 2018 a junio 2025*

## Resultados en pacientes sin baja reserva ovárica

En el subgrupo de pacientes sin baja reserva ovárica, la edad promedio fue de  $38.02 \pm 3.45$  años. Durante la estimulación ovárica controlada, se observó un incremento estadísticamente significativo en los requerimientos de gonadotropinas durante la fase lútea, tanto para FSH ( $4158.44 \pm 614.33$  UI vs.  $3629.19 \pm 629.15$  UI en fase folicular;  $p < 0.05$ ) como para LH ( $1808.45 \pm 555.91$  UI vs.  $1505.73 \pm 467.90$  UI;  $p < 0.05$ ). Asimismo, el número de días de estimulación fue mayor en la fase lútea ( $11.48 \pm 1.48$  días) en comparación con la fase folicular ( $10.14 \pm 1.14$  días), con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ). No se observaron diferencias significativas en el número de días de uso de inhibidor del pico de LH ( $4.45 \pm 1.04$  vs.  $4.85 \pm 1.10$ ;  $p = 0.08$ ).

En cuanto a los resultados de laboratorio, la cantidad total de ovocitos maduros (MII) recuperados fue de 631 en la fase folicular y 641 en la fase lútea, con un promedio por paciente comparable entre ambas fases ( $8.52 \pm 4.11$  vs.  $8.66 \pm 4.31$ , respectivamente;  $p = 0.84$ ).

Respecto a los resultados clínicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas fases. La tasa de fertilización fue de 89.06% (562/631) en fase folicular y 89.54% (574/641) en fase lútea ( $p = 0.77$ ). De igual manera, la tasa de blastulación fue comparable (41.63% (234/562) vs. 42.85% (246/574);  $p = 0.69$ ). La media de embriones biopsiados por paciente fue de  $3.01 \pm 2.10$  en la fase folicular y  $3.18 \pm 1.92$  en la fase lútea, sin diferencia significativa ( $p = 0.60$ ), al igual que la tasa de euploidía (30.49% (68/223) vs. 33.47% (79/236);  $p = 0.47$ ).

Se realizaron 31 transferencias únicas y 10 transferencias dobles en la fase folicular, mientras que en la fase lútea se realizaron 37 transferencias únicas y 9 transferencias dobles. La media de embriones transferidos por paciente fue similar entre ambos grupos ( $0.83 \pm 0.68$  vs.  $0.93 \pm 0.61$ ;  $p = 0.40$ ).

Finalmente, no se observaron diferencias significativas en los desenlaces clínicos. La tasa de embarazo bioquímico fue de 67.5% (27/40) en la fase folicular y 67.44%

(29/43) en la fase lútea ( $p = 0.99$ ). La tasa de implantación fue de 55.76% (29/52) y 54.54% (30/55), respectivamente ( $p = 0.90$ ). El embarazo clínico se presentó en el 60% (24/40) de las transferencias en fase folicular y en el 62.79% (27/43) en la fase lútea ( $p = 0.79$ ). La tasa de aborto fue de 10.34% (3/29) en la fase folicular y 6.66% (2/30) en la fase lútea ( $p = 0.65$ ). Finalmente, la tasa de recién nacido vivo fue comparable entre ambos grupos, con 60% (24/40) en la fase folicular y 62.79% (27/43) en la fase lútea ( $p = 0.79$ ) (Cuadro 4).

*Cuadro 4. Resultados de pacientes que entraron a protocolo DuoStim sin baja reserva ovárica, no se encontraron diferencias significativas*

<b>Cuadro 4. Resultados de pacientes sin baja reserva ovárica</b>			
<b>Variable</b>	<b>Fase folicular</b>	<b>Fase lútea</b>	<b>Valor de P</b>
Edad promedio	38.02 +- 3.45 años		
Promedio de gonadotropinas (FSH)	3629.19±629.15	4158.44±614.33	< 0.05
Promedio de gonadotropinas (LH)	1505.73±467.90	1808.45±555.91	< 0.05
Promedio de número de días de inhibidor pico LH	4.4±1.04	4.85±1.10	0.08
Promedio Días de estimulación	10.14±1.14	11.48±1.48	<0.05
Cantidad ovocitos maduros (MII) recuperados	631	641	
Promedio de ovocitos recuperados en MII por Paciente	8.52±4.11	8.66±4.31	0.84
Tasa de fertilización	89.06% (562/631)	89.54% (574/641)	0.77
Tasa de blastulación	41.63% (234/562)	42.85% (246/574)	0.69
Media de embriones biopsiados por paciente	3.01±2.10	3.18±1.92	0.60
Tasa de euploidia	30.49% (68/223)	33.47% (79/236)	0.47
Media embriones transferidos por paciente	0.83±0.68	0.93±0.61	0.40
Transferencias únicas embrionarias	31	37	
Transferencias dobles embrionarias	10	9	
Tasa de embarazo bioquímico	67.5% (27/40)	67.44% (29/43)	0.99
Tasa de implantación	55.76% (29/52)	54.54% (30/55)	0.90
Tasa de embarazo clínico	60% (24/40)	62.79% (27/43)	0.79
Tasa de aborto	10.34% (3/29)	6.66% (2/30)	0.65
Tasa recién nacido vivo	60 % (24/40)	62.79% (27/43)	0.79

*Fuente: Eficacia de la doble estimulación ovárica en un mismo ciclo en pacientes con indicación para pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías en el Instituto Vida, enero 2018 a junio 2025*

## Análisis comparativo de los resultados de euploidía en la cohorte global y los subgrupos según la reserva ovárica

En la población total analizada, la media de embriones biopsiados por paciente obtenidos en la fase folicular fue de 2.48, incrementándose a 5.29 al considerar el resultado acumulado de ambas fases del protocolo DuoStim, lo que representa un incremento del 113%. De manera paralela, la media de embriones euploides por paciente aumentó de 0.69 en la fase folicular a 1.60 en el análisis acumulado, correspondiente a un incremento del 132%.

Este patrón se mantuvo de forma consistente en los subgrupos estratificados según la reserva ovárica. En las pacientes con baja reserva ovárica, la media de embriones biopsiados por paciente se incrementó de 1.71 en la fase folicular a 3.88 en el análisis acumulado, lo que representa un incremento del 127%. De manera aún más marcada, la media de embriones euploides aumentó de 0.37 a 1.02, correspondiente a un incremento del 179%.

En el subgrupo de pacientes sin baja reserva ovárica, la media de embriones biopsiados por paciente pasó de 3.01 en la fase folicular a 6.20 en el análisis acumulado, con un incremento del 106%. Asimismo, la media de embriones euploides por paciente aumentó de 0.92 a 1.99, lo que representa un incremento del 116%.

En conjunto, estos resultados evidencian que la estrategia de doble estimulación ovárica en un mismo ciclo permite incrementar de manera sustancial la disponibilidad acumulada de embriones biopsiados y euploides por paciente, independientemente del estado de la reserva ovárica. El mayor beneficio relativo se observó en las pacientes con baja reserva ovárica, en quienes el protocolo DuoStim prácticamente triplicó el número de embriones euploides disponibles, subrayando su relevancia clínica como estrategia para optimizar las oportunidades reproductivas en poblaciones de pronóstico desfavorable (Cuadro 5).

*Cuadro 5. Comparación de las medias de embriones biopsiados y euploides obtenidos en la población total y los subgrupos estudiados con el incremento porcentual acumulado de ambas fases por paciente.*

<b>GRUPO</b>	<b>Media biopsiados fase folicular</b>	<b>Media biopsiados acumulada</b>	<b>Incremento biopsiados (%)</b>	<b>Media euploides fase folicular</b>	<b>Media euploides acumulada</b>	<b>Incremento euploides (%)</b>
<b>POBLACIÓN TOTAL</b>	2.48 (312/126)	5.29 (666/126)	113%	0.69 (87/126)	1.60 (201/126)	132%
<b>BRO</b>	1.71 (89/52)	3.88 (202/52)	127%	0.37 (19/52)	1.02 (53/52)	179%
<b>SIN BRO</b>	3.01 (223/74)	6.20 (459/74)	106%	0.92 (68/74)	1.99 (147/74)	116%

*Fuente: Eficacia de la doble estimulación ovárica en un mismo ciclo en pacientes con indicación para pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías en el Instituto Vida, enero 2018 a junio 2025*

## Resultados del protocolo DuoStim con relación al tiempo de obtención de un embrión euploide

Al integrar el resultado acumulado tanto de la fase folicular como de la fase lútea del protocolo DuoStim, se identificó un incremento progresivo en la disponibilidad total de embriones biopsiados y embriones euploides por paciente conforme avanzó el protocolo. Este análisis temporal permite observar el aporte adicional de la fase lútea sobre el rendimiento total del ciclo, más allá de lo obtenido en la fase folicular inicial.

En la población total, la media de embriones biopsiados por paciente incrementó de

2.48 en fase folicular a 5.29 en el análisis acumulado (+113%), mientras que la media de embriones euploides aumentó de 0.69 a 1.60 (+132%). Este patrón se reprodujo en los subgrupos, observándose un incremento del 127% en embriones biopsiados y del 179% en embriones euploides en pacientes con baja reserva ovárica, así como un incremento del 106% y 116%, respectivamente, en pacientes sin baja reserva ovárica (Cuadro 5).

## VIII. Discusión

Nuestro estudio demostró que el protocolo DuoStim constituye una estrategia eficaz en pacientes con indicación de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A), al permitir la obtención de ovocitos y embriones durante las dos fases del ciclo menstrual. Este enfoque incrementó el rendimiento acumulado sin comprometer los resultados embrionarios ni los desenlaces clínicos, reforzando el valor del DuoStim como alternativa para maximizar el éxito de los tratamientos de reproducción asistida, especialmente en poblaciones de pronóstico desfavorable, donde el tiempo y la disponibilidad de embriones transferibles son factores críticos. En nuestra cohorte, la estimulación en fase lútea se asoció con un mayor requerimiento de gonadotropinas con una P significativa, así como un mayor de días de estimulación en la fase lútea en comparación con la fase folicular con una desviación estándar con aumento de hasta  $\pm 1.44$  días de estimulación en comparación con la fase folicular. Este patrón ha sido descrito previamente en la literatura, sugiriendo que el ambiente endocrino de la fase lútea se asocia con una menor sensibilidad ovárica relativa y, por tanto, un mayor consumo de gonadotropinas para alcanzar el crecimiento folicular óptimo. En un meta-análisis de Boots et al. (2016)(Boots et al., 2016), así como el estudio de Lawrenz et al. (2026)(Lawrenz et al., 2026), analizan y comparan los resultados en la estimulación en pacientes quienes se estimularon en fase folicular y en un segundo tiempo en una fase lútea en donde en ambos estudios reportan que la estimulación en la fase lútea tiende a requerir mayor duración en la estimulación, de hasta 1 o 2 días más, y mayor dosis de gonadotropinas. Estos hallazgos también concuerdan con lo

reportado en estudios específicos de DuoStim, ya que Ubaldi et al. (2016) y Cecchino et al. (2021), describieron consistentemente un mayor consumo de gonadotropinas y mayor número de días de estimulación en la fase lútea en comparación a la fase folicular )(Ubaldi et al., 2016); (Cecchino et al., 2021).

A pesar de este mayor requerimiento de gonadotropinas, en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en la cantidad de ovocitos maduros (MII) recuperados entre fases, lo cual respalda que la estimulación en fase lútea puede producir una respuesta ovárica comparable a la fase folicular, incluso en pacientes con pronóstico desfavorable. Estos hallazgos van de la mano con lo reportado por Vaiarelli et al. (2018) (Vaiarelli et al., 2018), quienes demostraron que la obtención de ovocitos en metafase II y desarrollo embrionario pueden mantenerse equivalentes entre ambas fases, respaldando la viabilidad del DuoStim como estrategia para optimizar la producción embrionaria en un solo ciclo.

Un hallazgo relevante en nuestro estudio fue la identificación de una tasa de fertilización significativamente mayor en la fase lútea, tanto en la población total como en el subgrupo con baja reserva ovárica. Este resultado debe interpretarse con cautela, ya que la mayoría de las series publicadas reportan tasas de fertilización comparables entre fases. Por ejemplo, Cecchino et al. (2021) (Cecchino et al., 2021) y Majumdar et al. (2023) (Majumdar et al., 2023) describen que, aunque puede observarse una mayor cantidad de ovocitos obtenidos en fase lútea, las tasas de fertilización suelen mantenerse sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en nuestra cohorte se observó una fertilización superior en fase lútea (91.84% vs. 88.65%,  $p < 0.05$ ), y aunque en la literatura existen pocos estudios que comparen de forma directa las tasas de fertilización entre estimulación iniciada en fase lútea y folicular, algunos trabajos, como el de Dastjerdi et al. (2024) (Dastjerdi et al., 2024), han observado un mayor número de ovocitos en metafase II tras estimulación en fase lútea, lo cual sugiere un potencial competitivo diferente de la cohorte folicular reclutada en esta fase. lo cual podría con la fisiología de las múltiples olas foliculares durante el ciclo menstrual, como ha descrito Baerwald et al., (Baerwald & Pierson, 2020) pudiendo explicar las diferencias observadas entre

fases en la fertilización. No obstante, dado que la fertilización es un desenlace multifactorial, este hallazgo debe interpretarse con cautela y confirmarse en cohortes mayores.

En cuanto a la calidad embrionaria y la euploidia, nuestros resultados mostraron que la estimulación en fase lútea no compromete la competencia embrionaria ni la euploidía en comparación con la fase folicular, en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en la tasa de blastulación ni en la tasa de embriones euploides entre fases, tanto en la población total como en los subgrupos estudiados. Estos hallazgos coinciden con la evidencia descrita por Vaiarelli et al. (2022) (Vaiarelli et al., 2022) y Ubaldi (2024) (Ubaldi et al., 2024), quienes concluyen que no existe evidencia de deterioro en la calidad embrionaria ni en la euploidia de los blastocistos obtenidos en fase lútea. Adicionalmente, Lawrenz et al. (2025) (Lawrenz et al., 2025) confirmaron que la estimulación iniciada en fase lútea no se asocia con un deterioro en los resultados embrionarios globales, lo que respalda la seguridad de la estimulación en la fase lútea.

Al comparar nuestros hallazgos con el estudio BISTIM (2023) (Massin et al., 2023), el cual no reportó beneficios clínicamente significativos del DuoStim, nuestros resultados sugieren un impacto favorable al incrementar la media acumulada de embriones biopsiados por paciente. En nuestra población total, la media aumentó de 2.48 en fase folicular a 5.29 en el análisis acumulado, y en pacientes con baja reserva ovárica de 1.71 a 3.88, lo cual representa un incremento clínicamente relevante al considerar que en mujeres mayores de 35 años se ha descrito que pueden requerirse entre 6 y 9 blastocistos para obtener al menos un embrión euploide (Namath et al., 2025), (Buerger et al., 2020). Por tanto, el aumento en el número de blastocistos en un mismo ciclo adquiere relevancia clínica al reducir el tiempo necesario para alcanzar un embrión transferible, especialmente en pacientes con pronóstico desfavorable o con limitaciones de tiempo reproductivo.

En relación con la euploidía acumulada, nuestro estudio demostró un incremento importante en el número de embriones euploides por paciente al integrar ambas fases, tanto en pacientes con baja reserva ovárica como en aquellas sin baja

reserva ovárica. Este hallazgo difiere parcialmente de lo reportado por Cerrillo et al. (2023) (Cerrillo et al., 2023) quienes no observaron diferencias significativas en la tasa media de embriones euploides entre DuoStim y dos estimulaciones convencionales. Sin embargo, nuestros resultados se alinean con Vaiarelli et al. (2022) (Vaiarelli et al., 2022), quienes destacan el valor del DuoStim como herramienta para optimizar el número de blastocistos y embriones euploides en menor tiempo, lo cual representa una ventaja operativa relevante en programas con PGT-A.

Cabe destacar que, aunque el protocolo DuoStim incrementó el número acumulado de embriones euploides en la cohorte global, el beneficio no fue homogéneo entre los subgrupos estratificados por reserva ovárica. En pacientes sin baja reserva ovárica, el incremento relativo fue menor en comparación con aquellas con baja reserva ovárica. Este hallazgo puede explicarse principalmente por la edad materna del subgrupo sin baja reserva ovárica ( $38.02 \pm 3.45$  años), ya que a partir de esta edad la proporción de embriones aneuploides aumenta de manera significativa. En consecuencia, una mayor producción ovocitaria no necesariamente se traduce en un aumento proporcional de embriones euploides, incluso cuando la reserva ovárica es adecuada, lo cual refuerza que la edad materna continúa siendo el principal determinante del potencial cromosómico embrionario.

Finalmente, en cuanto a los desenlaces clínicos, no se observaron diferencias significativas entre fases en las tasas de implantación, embarazo clínico ni nacido vivo. Este hallazgo coincide con lo reportado por Vaiarelli et al. (2022), Canosa et al. (2025) y Majumdar et al. (2023), (Vaiarelli et al., 2022),(Canosa et al., 2025) (Majumdar et al., 2023) quienes también describen resultados clínicos comparables entre la fase folicular y la fase lútea en el contexto del protocolo DuoStim. En conjunto, estos hallazgos respaldan que la fase lútea constituye una fuente adicional de ovocitos y embriones sin comprometer la competencia embrionaria ni los resultados clínicos, reforzando el papel del DuoStim como una estrategia eficiente para maximizar resultados acumulados en un mismo ciclo.

## IX. Conclusiones

El presente estudio permitió evaluar la eficacia de la doble estimulación ovárica en un mismo ciclo (DuoStim) en pacientes con indicación para diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A), demostrando que este enfoque constituye una estrategia útil para la acumulación de embriones euploides en un periodo de tiempo reducido. Los resultados obtenidos evidencian que la aplicación del protocolo DuoStim posibilita optimizar el aprovechamiento de las múltiples ondas foliculares tanto en la fase folicular como en la fase lútea del ciclo ovárico, sin comprometer los resultados de laboratorio, embrionarios ni clínicos-.

Asimismo, se observó que la implementación de DuoStim resulta particularmente relevante en pacientes con baja reserva ovárica y en aquellas con edad materna avanzada, en quienes la obtención de un mayor número de embriones euploides representa un reto clínico significativo. La posibilidad de realizar dos estimulaciones consecutivas permitió incrementar el número de embriones disponibles para su análisis genético, así como el aumento de las posibilidades de obtener un embrión euploide.

De manera adicional, el uso de PGT-A en combinación con la estrategia favorece el éxito de los tratamientos de reproducción asistida, así como ayuda a reducir el tiempo de obtención de un embrión euploide.

En conclusión, el protocolo DuoStim representa una opción eficaz y segura dentro de los tratamientos de reproducción asistida, permitiendo maximizar la obtención de embriones euploides en menor tiempo, sin comprometer la calidad ovocitaria ni la calidad embrionaria, así como la euploidia de estos.

## X. Propuestas

- Incorporar el protocolo DuoStim como estrategia clínica en pacientes con indicación de PGT-A, especialmente en aquellas con baja reserva ovárica, edad materna avanzada o limitación de tiempo reproductivo, con el objetivo de favorecer la acumulación de embriones euploides en un menor periodo de tiempo.

- Estandarizar criterios institucionales para la selección de pacientes candidatas a DuoStim, considerando variables como edad, reserva ovárica, antecedentes de ciclos previos de fertilización in vitro y necesidad de diagnóstico genético preimplantacional, con el fin de optimizar los resultados reproductivos y el uso racional de recursos.
- Fomentar el uso combinado de DuoStim y PGT-A como estrategia reducir el número de ciclos, así como disminuir el impacto emocional y económico en los pacientes.

## XI. Bibliografía

- Baerwald, A. R., Adams, G. P., & Pierson, R. A. (2003). A new model for ovarian follicular development during the human menstrual cycle. *Fertility and Sterility*, 80(1), 116–122. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00544-2](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00544-2)
- Baerwald, A. R., Adams, G. P., & Pierson, R. A. (2012). Ovarian antral folliculogenesis during the human menstrual cycle: *Human Reproduction*, 18(1), 73–91. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmr039>
- Baerwald, A., & Pierson, R. (2020). Ovarian follicular waves during the menstrual cycle: Physiologic insights into novel approaches for ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*, 114(3), 443–457. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.008>
- Barroso-Villa, G., Valdespin-Fierro, C., García-Montes, L., Weiser-Smeke, A., Machargo-Gordillo, A., & Ávila-Lombardo, R. (2020). Evaluación de la tasa de blastocistos euploides en fase folicular y lútea (DuoStim) en mujeres con pobre respuesta ovárica: estudio preliminar en México. *Ginecología y Obstetricia de México*, 88(5), 306-311.
- Boots, C. E., Meister, M., Cooper, A. R., Hardi, A., & Jungheim, E. S. (2016). Ovarian stimulation in the luteal phase: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33(8), 971–980. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0721-5>
- Buerger, D., Datla, J., & Minassian, S. (2020). Relationship between number of oocytes retrieved and embryo euploidy rate. *Fertility and Sterility*, 114(3).
- Calull-Bagó, A., González-Ortega, C., Cancino-Villarreal, P., Ramírez-Macías, A. A.,

- Gutiérrez-Gamiño, A. M., & Gutiérrez Gutiérrez, A. M. (2024). Análisis de 5,789 biopsias de trofoectodermo: desenlaces clínicos y probabilidad de embarazo en ciclos con prueba genética preimplantacional para aneuploidías. *Ginecología y Obstetricia de México*, 92(7), 275-284.
- Calull-Bagó, A., Izaguirre-Hernández, M. T., Cancino-Villarreal, P., González-Ortega, C., & Martín-Gutiérrez, A. (2023). The importance of standardizing criteria for PGT-A interpretation of blastocysts analyzed by next-generation sequencing. *JBRA Assisted Reproduction*, 27(3),453-462. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20230011>
  - Canosa, S., Cimadomo, D., Vaiarelli, A., Fabozzi, G., Colamaria, S., Trabucco, E., Rienzi, L., & Ubaldi, F. M. (2025). DuoStim shows comparable efficacy but better efficiency than two conventional stimulations in poor/suboptimal responders undergoing vitrified oocyte accumulation for PGT-A. *Life*, 15(2), 123. <https://doi.org/10.3390/life15020123>
  - Castillo, J. C., Fuentes, A., Ortiz, J. A., Abellán, E., Bernabeu, A., & Bernabeu, R. (2024). Continuous ovarian stimulation: A proof-of-concept study exploring the uninterrupted use of corifollitropin  $\alpha$  in DuoStim cycles for enhanced efficiency and patient convenience (Alicante protocol). *Fertility and Sterility*, 5(2), 176-182. <https://doi.org/10.1016/j.xfre.2024.03.005>
  - Cecchino, G. N., Roque, M., Cerrillo, M., Filho, R. D. R., Chiamba, F. D. S., Hatty, J. H., & García-Velasco, J. A. (2021). DuoStim cycles potentially boost reproductive outcomes in poor prognosis patients. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 37(6), 519–522. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1822804>
  - Cerrillo, M., Cecchino, G. N., Toribio, M., García-Rubio, M. J., & García-Velasco, J. A. (2023). A randomized, non-inferiority trial on the DuoStim strategy in PGT-A cycles. *Reproductive Biomedicine Online*, 46(3), 536-540. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.11.012>
  - Chiang, T., Schultz, R. M., & Lampson, M. A. (2012). Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy. *Biology of Reproduction*, 86(1), 1–7.

<https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.094367>

- Cimadomo, D., Fabozzi, G., Vaiarelli, A., Ubaldi, N., Ubaldi, F. M., & Rienzi, L. (2018). Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. *Frontiers in Endocrinology*, 9, Article 327. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00327>
- Dastjerdi, M. V., Ansari-pour, S., Ataei, M., Gharedaghi, R., Hoseini, S. M. M., Mohazzab, A., & Zafardoust, S. (2024). Comparison of luteal phase stimulation with follicular phase stimulation in poor ovarian response: a single-blinded randomized controlled trial. *Contraception and reproductive medicine*, 9(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40834-024-00265-z>
- Datta, A. K., Maheshwari, A., Felix, N., Campbell, S., & Nargund, G. (2020). Mild versus conventional ovarian stimulation for IVF in poor responders: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, 41(2), 225-241. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.03.005>
- Fanton, M., Cho, J. H., Baker, V. L., & Loewke, K. (2023). A higher number of oocytes retrieved is associated with an increase in fertilized oocytes, blastocysts, and cumulative live birth rates. *Fertility and Sterility*, 119(5), 762–769. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.01.001>
- Ferraretti, A. P., La Marca, A., Fauser, B. C. J. M., Tarlatzis, B., Nargund, G., Gianaroli, L., & ESHRE Working Group on Poor Ovarian Response Definition. (2011). ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Human Reproduction*, 26(7), 1616–1624. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>
- Franasiak, J. M., Forman, E. J., Hong, K. H., Werner, M. D., Upham, K. M., Treff, N. R., & Scott, R. T. Jr. (2014). The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: A review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertility and Sterility*, 101(3), 656–663.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.004>
- Friedler, S., Ganelin, L., Grin, L., Meltcer, S., Zaks, S., Rabinson, J., et al. (2023). Should a waiting period between consecutive IVF cycles be advised for normal or low responders? *Journal of IVF-Worldwide*, 1(4), 536-540.

<https://doi.org/10.46989/001c.91043>

- Katz-Jaffe, M., & Schoolcraft, W. B. (2024). The intertwined relationship between diminished ovarian reserve and maternal age impacts reproductive outcomes. *Fertility and Sterility*, 122(4),88.
- Kerr, J. B., & Rodgers, R. J. (2025). The human ovarian reserve: The narrative and the science. *Human Reproduction Update*, 31(1), 1–14.  
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmaf031>
- Kopcow, L., De Martino, E., Papayannis, M., Filardi, P., Soberon, V., De Zúñiga, I., et al. (2024). Do patients undergoing PGT-M benefit from the Duostim protocol? *Reproductive Biomedicine Online*, 46(3), 450-451.
- Kuang, Y., Chen, Q., Hong, Q., Lyu, Q., Ai, A., Fu, Y., et al. (2014). Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reproductive Biomedicine Online*, 29(6), 684-691. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.08.009>
- Kuwayama, M., Vajta, G., Kato, O., & Leibo, S. P. (2005). Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reproductive Biomedicine Online*, 11(3), 300-308.
- Lawrenz, B., Peralta, S., Kalafat, E., Marques, L. M., Melado, L., ElKhatib, I., Del Gallego, R., Ata, B., & Fatemi, H. (2025). Similar outcomes, different timings: Luteal vs. follicular stimulation in in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2025.08.032>
- Lawrenz, B., Peralta, S., Kalafat, E., Marques, L. M., Melado, L., ElKhatib, I., Del Gallego, R., Ata, B., & Fatemi, H. (2026). Similar outcomes, different timings: luteal vs. follicular stimulation in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 125(2), 298–307.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2025.08.032>
- Majumdar, A., Majumdar, G., Tiwari, N., Singh, A., Gupta, S. M., & Satwik, R. (2023). Luteal phase stimulation in the same cycle is an effective strategy to rescue POSEIDON poor responders with no embryos after the first follicular stimulation. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 16(3), 218–226
- Massin, N., Abdennebi, I., Porcu-Buisson, G., Chevalier, N., Descat, E., Piétin-Vialle,

- C., et al. (2023). The BISTIM study: A randomized controlled trial comparing dual ovarian stimulation (duostim) with two conventional ovarian stimulations in poor ovarian responders undergoing IVF. *Human Reproduction*, 38(5), 927-937. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead038>
- McNatty, K. P. (1981). Hormonal correlates of follicular development in the human ovary. *Australian Journal of Biological Sciences*, 34(3), 249–268. <https://doi.org/10.1071/BI9810249>
  - Namath, A., Flannagan, K., Pirtea, P., Toner, J. P., & Devine, K. (2025). The number of autologous, vitrified mature oocytes needed to obtain three euploid blastocysts increases with age. *Fertility and Sterility*, 124(3), 487–495. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2025.04.023>
  - Pierson, R. A. (2019). Human folliculogenesis revisited: The menstrual cycle visualized by ultrasonography. En P. C. K. Leung & E. Y. Adashi (Eds.), *The ovary* (2nd ed., pp. 51–69). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813209-8.00003-0>
  - Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), Alviggi, C., Andersen, C. Y., Buehler, K., Conforti, A., De Placido, G., Esteves, S. C., Fischer, R., Galliano, D., Polyzos, N. P., Sunkara, S. K., & Ubaldi, F.M. (2016). A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: From a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertility and Sterility*, 105(6), 1452–1453. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.028>
  - Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2020). Testing and interpreting measures of ovarian reserve: A committee opinion. *FertilityandSterility*, 114(6), 1151–1157. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.09.134>
  - Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2024). The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): A committee opinion. *FertilityandSterility*, 121(3), 533–548. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.01.012>
  - Rubio, C., & Rodrigo, L. (2026). Chromosomal analysis of the embryo: Pre-

- implantation genetic testing of aneuploidies (PGT-A). En M. K. Skinner (Ed.), *Encyclopedia of Reproduction* (3rd ed., pp. 284–290). *Academic Press*.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-443-21477-6.00249-2>.
- Rubio, C., Bellver, J., Rodrigo, L., Castellón, G., Guillén, A., Vidal, C., ... Simón, C. (2017). In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: A randomized, controlled study. *Fertility and Sterility*, 107(5), 1122–1129. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.011>
  - Sánchez-Tafoya, M. Y., Ruvalcaba-Ortega, L., Zepeda-Escamilla, D., González-Ortega, C., y col(2020). Doble estimulación ovárica con gonadotropinas (DuoStim): Indicaciones y resultados en ciclos de FIV/ICSI. *Reproducción (México)*, 11, 1–8.
  - Ubaldi, F. M., Capalbo, A., Vaiarelli, A., Cimadomo, D., Colamaria, S., Alviggi, C., et al. (2016). Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: New insight in ovarian reserve exploitation. *Fertility and Sterility*, 105(6), 1488-1495.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.002>
  - Ubaldi, F., Alviggi, C., García-Velasco, J. A., Glujovsky, D., Orvieto, R., & Cedars, M. I. (2024). DuoStim: Do we have enough evidence to use it? *Fertility and Sterility*, 122(4), 587-593. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.08.333>
  - Vaiarelli, A., Cimadomo, D., Gennarelli, G., Guido, M., Alviggi, C., Conforti, A., et al. (2022). Second stimulation in the same ovarian cycle: An option to fully personalize the treatment in poor prognosis patients undergoing PGT-A. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39, 663-673. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02387-1>
  - Vaiarelli, A., Cimadomo, D., Petriglia, C., Conforti, A., Alviggi, C., Ubaldi, N., et al. (2020). DuoStim A reproducible strategy to obtain more oocytes and competent embryos in a short time-frame aimed at fertility preservation and IVF purposes: A systematic review. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 125(2), 121-130.  
<https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1734694>
  - Vaiarelli, A., Cimadomo, D., Trabucco, E., Vallefucio, R., Buffo, L., Dusi, L., et al.

(2018). Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) to maximize the number of oocytes retrieved from poor prognosis patients: A multicenter experience and SWOT analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 9, (317).

<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00317>

- Vaiarelli, A., Fasulo, D. D., Cimadomo, D., Rienzi, L., & Ubaldi, F. M. (2024). Double stimulation in the same ovarian cycle (DuoStim) and luteal phase start IVF protocols. In A. Borini & G. Coticchio (Eds.), *Handbook of Current and Novel Protocols for the Treatment of Infertility* (1st ed., pp. 151-157). Elsevier.
- Venetis, C. A., Tilia, L., Panlilio, E., & Kan, A. (2019). Is more better? A higher oocyte yield is independently associated with more day-3 euploid embryos after ICSI. *Human Reproduction*, 34(1), 79-83. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey342>
- World Health Organization. Infertility [Internet]. WHO; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
- Zegers-Hochschild F, Crosby JA, Musri C, Petermann-Rocha F, Martinez G, Nakagawa H, et al. Assisted reproductive technologies in Latin America: the Latin American Registry, 2021. *Reprod Biomed Online*. 2025;50(2):104413.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., De Mouzon, J., Sokol, R., et al. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, 108(3), 393-406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>

## XII. Anexos

# ANEXO A CARTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA



**Servicios de Salud del Estado de Querétaro  
Subdirección de Enseñanza, Capacitación e Investigación  
COMITÉ ESTATAL DE INVESTIGACIÓN**

**DICTAMEN**

El H. Comité Estatal de Investigación, después de haber evaluado su Protocolo titulado:

**"EFICACIA DE LA DOBLE ESTIMULACIÓN OVÁRICA EN UN MISMO CICLO EN PACIENTES CON INDICACIÓN PARA PRUEBAS GENÉTICAS PREIMPLANTACIONALES PARA ANEUPLOIDÍAS EN EL INSTITUTO VIDA, ENERO 2018 A JUNIO 2025".**


INVESTIGADOR: Med. Gral. Isela Evelyn Navarrete Fernández.

No. DE REGISTRO ESTATAL:

1934/20-06-2025/INSTITUTO DE CIENCIAS EN REPRODUCCIÓN HUMANA, VIDA, LEÓN, GUANAJUATO/R2  
biología de la reproducción/Med. Gral. Isela Evelyn Navarrete Fernández.

Ha sido-----**APROBADO**-----

Así mismo, le comunicamos que al realizar este proyecto, adquiere el compromiso ineludible de informar a este Comité los avances de su Proyecto en los 6 meses posteriores a la recepción del presente, en la publicación de éste compartir créditos con los Servicios de Salud del Estado, en caso requerido el seguimiento de los pacientes y autorizar a los Servicios de Salud del Estado de Querétaro para la publicación de los autores y título de su trabajo en la página Web de la Institución, así como la presentación del Informe Técnico Final.

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Eduardo Morales Andrade  
Subdirector de Enseñanza, Capacitación e Investigación  
SESEQ

  
\_\_\_\_\_  
Dra. Ivette Mata Maqueda  
Responsable Estatal de Investigación en Salud, SESEQ.

El presente Dictamen se firma en la Ciudad de Santiago de Querétaro, el 20 de octubre del 2025.

## ANEXO B Instrumento recolección de datos

# OVOCITOS FOLICULAR RECUPERADOS	M2 FASE FOLICULAR	M1 FASE FOLICULAR	FERTILIZADOS EN FASE FOLICULAR	BLASTOS EN FASE FOLICULAR	# BIOPSIADOS FOLICULAR	DIA DE BIOPSIA FASE FOLICULAR	EUPLOIDES FOLICULARES	ANEUPLOIDE FOLICULARES	MOSAICO FOLICULARES

SEGUNDO CICLO	DIAS ESTIMULACION FASE LUTEA	CANTIDAD FSH EN FASE LUTEA	CANTIDAD LH FASE LUTEA	USO DE GESTAGENO O ANTAGONISTA	DISPARO LUTEA	# OVOCITOS RECUPERADOS EN FASE LUTEA	M2 EN FASE LUTEA	M1 EN FASE LUTEA	FERTILIZADO LUTEA

NOMBRE	EDAD	INDICACION	NUMERO CICLOS DUOSTIM	FECHA	DIAS ESTIMULACION FOL	CANTIDAD FSH FOLICULAR	CANTIDAD LH FOLICULAR	USO ANTAGONISTA EN FASE FOLICULAR	DISPARO


BLASTOCISTO EN FASE LUTEA	# BIOPSIADOS LUTEA	DIA BIOPSIA LUTEA	EUPLOIDES FASE LUTEA	ANEUPLOIDES FASE LUTEA	MOSAICO FASE LUTEA	FACTOR MASCULINO 1 SI Y 2 NO	SEMEN FRESCO 1 Y CONGELADO 2	NUMERO EMBRIONES TRANSFERIDOS EN FASE FOLICULAR	CLASI EMBRION FOL

PRUEBA DE EMBARAZO FASE FOLICULAR	BIOQUIMICO FOL	SACOS FOL	EMBRIONES FOL	ABORTOS FOL	NACIDO VIVO FOL	PESO BB FOL	APGAR BB FOL	SEMANA FOL	NUMERO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS EN FASE LUTEA

CLASI EMBRION LUT	PRUEBA DE EMBARAZO LUT	BIOQUIMICO LUT	SACOS LUT	EMBRIONES LUT	ABORTOS LUT	NACIDO VIVO LUT	PESO BB LUT	APGAR BB LUT	SEMANAS

# ANEXO C Formato de similitud

## Tesis Isela Navarrete Fernandez DUOSTIM ABRIL 2026.pdf

 Universidad Autónoma de Querétaro

### Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid::7696:581004974

Fecha de entrega

20 abr 2026, 1:27 p.m. GMT-6

Fecha de descarga

20 abr 2026, 1:34 p.m. GMT-6

Nombre del archivo

Tesis Isela Navarrete Fernandez DUOSTIM ABRIL 2026.pdf

Tamaño del archivo

2.0 MB

77 páginas

15.728 palabras

89.822 caracteres




## 18% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

### Filtrado desde el informe

- ▶ Bibliografía
- ▶ Texto citado
- ▶ Texto mencionado

### Fuentes principales

- 15%  Fuentes de Internet
- 7%  Publicaciones
- 13%  Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

### Marcas de integridad

#### N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

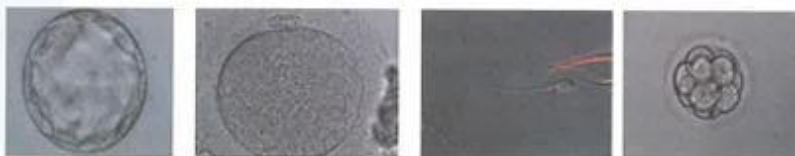
Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

## ANEXO D Consentimiento informado



### Fertilización In Vitro (FIV) Inyección Intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) con Transferencia de Embriones y Criopreservación.



#### DOCUMENTO INFORMATIVO

#### 1. ¿QUE ES LA FERTILIZACION IN VITRO CON INYECCION INTRASCITOPLASMATICA DE ESPERMATOZOIDES?

La **Fecundación in Vitro** es un tratamiento que consta de procedimientos médicos y biológicos destinados a facilitar la unión de óvulos (ovocitos) y espermatozoides en el Laboratorio, y obtener embriones que serán introducidos en el útero para lograr la gestación.

La Fecundación in Vitro puede realizarse mediante dos procedimientos diferentes: **Fecundación in Vitro convencional o FIV**, en la que el óvulo y espermatozoide se unen de forma espontánea en el laboratorio; y la **Microinyección Espermática o ICSI**, en la que la fecundación se realiza inyectando un espermatozoide en cada óvulo.

De la fecundación se obtienen los **embriones**, que son el grupo de células resultantes de la división progresiva del óvulo desde que es fecundado hasta 14 días más tarde. Sólo deben generarse un número de embriones en cada ciclo reproductivo que, conforme a criterios clínicos, garantice posibilidades razonables de éxito reproductivo de cada caso.

Un número limitado de los embriones obtenidos serán transferidos al útero para conseguir la gestación. El resto de embriones viables serán congelados para ser destinados a los fines legalmente establecidos.

#### 2. ¿EN QUE CONSISTE?

La **Fecundación in Vitro y la Microinyección Espermática** comienzan habitualmente con la **estimulación de los ovarios** mediante el uso de fármacos, cuya acción es similar a la de ciertas hormonas producidas por la mujer. La finalidad de este tratamiento es obtener el desarrollo de varios folículos, en cuyo interior se encuentran los óvulos. Con el fin de evitar la ovulación espontánea se asocian otros tratamientos con acción hormonal.

El proceso de estimulación ovárica se controla habitualmente con **ecografías vaginales** y/o **análisis en sangre de los niveles de ciertas hormonas ováricas** que informan del número y

tamaño de los **foliculos** en desarrollo. Si se obtiene el desarrollo adecuado, se administran otros medicamentos para lograr la maduración final de los óvulos.

Muchos de los medicamentos utilizados son inyectables, y su presentación permite la autoadministración por la paciente. Las dosis y pautas de administración se adaptan a las características clínicas de cada paciente, y la respuesta al tratamiento puede ser variable. Ocasionalmente se utilizan de forma asociada otros tipos de medicamentos.

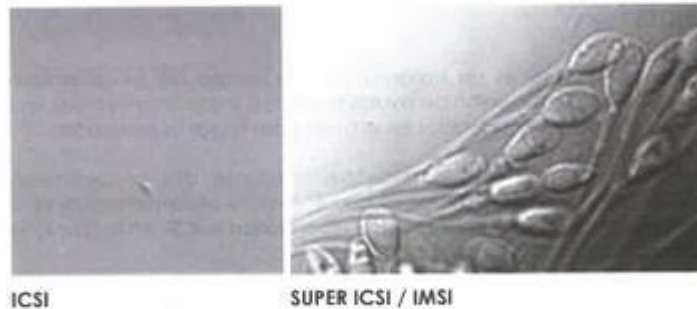
Los óvulos se extraen mediante **punción de los ovarios** y **aspiración** de los foliculos, bajo visión ecográfica y por vía vaginal. Esta intervención es realizada habitualmente de manera ambulatoria, requiere **anestesia**, usualmente general endovenosa y observación posterior durante un periodo variable.

Los óvulos (ovocitos) obtenidos se preparan y clasifican en el laboratorio. El número de óvulos que se extraen en la punción, su madurez y calidad no puede predecirse con exactitud, dependerá de múltiples factores como pueden ser la edad de la paciente, la respuesta propia de cada organismo así como el apego al tratamiento por parte de la paciente.

Una vez obtenidos los óvulos, el laboratorio deberá disponer de los **espermatozoides** procedentes de la pareja, o de un donante anónimo, en los casos que así proceda.

Si se realiza **Fecundación in Vitro (FIV)**, los óvulos y espermatozoides se cultivarán en el laboratorio conjuntamente en condiciones favorables para su unión espontánea (fecundación).

La **ICSI (inyección intracitoplasmática del espermatozoide)** consiste en inyectar in Vitro un solo espermatozoide en un ovocito: es una FIV asistida. La ICSI se practica cuando el número de



espermatozoides en el espermatozoide es insuficiente, el microscopio utilizado para esto nos permite ver el espermatozoide con un aumento de alrededor de 400 x.

A través de un sofisticado sistema de lentes se realiza la nueva técnica del **Súper ICSI** o **IMSI** en la que podemos ahora ver el espermatozoide en un aumento de 7000 x, estas lentes permiten observar mejor el núcleo y la morfología general del espermatozoide.

Los pacientes con ICSI fallidos, fragmentación elevada del DNA espermático y alteraciones graves en los espermatozoides son los que más se verán beneficiados con este tratamiento.

Al día siguiente de la FIV o ICSI se determinará el número de **óvulos fecundados** y en los días sucesivos de cultivo se valorará el número y la calidad de los embriones que continúen su

desarrollo. Los embriones se mantendrán en el laboratorio por un período de 2 a 5 días y entonces se procederá a la **transferencia**.

La **transferencia embrionaria** consiste en el depósito de los embriones en la cavidad uterina de la paciente por vía transvaginal, es un procedimiento ambulatorio que habitualmente no requiere anestesia, para realizar este procedimiento es necesario que la paciente tenga la vejiga llena para corregir la posición del útero, con la finalidad de favorecer la implantación embrionaria se prescribe también un tratamiento hormonal, como soporte de fase lútea.

El número de embriones transferidos al útero no puede ser superior a tres en un ciclo, para disminuir la posibilidad de un embarazo de alto orden fetal ( 3 ó mas fetos).

Los pacientes recibirán del equipo biomédico la información necesaria para decidir el número de embriones que se deben transferir, con el fin de aumentar las posibilidades de embarazo y evitar en lo posible la gestación múltiple., considerando en todo momento los riesgos y beneficios en base a diversos factores como edad de la paciente, antecedentes de tratamientos previos y el desarrollo embrionario.

Finalmente, los **embriones viables sobrantes, si los hubiera**, de un ciclo de Fecundación in Vitro se preservarán mediante congelación. **Los posibles destinos de los embriones criopreservados se detallan en el apartado de información legal de este documento informativo.**






En algunos casos, las técnicas habituales de FIV e ICSI pueden complementarse con otros procedimientos sobre los gametos o embriones destinados a mejorar la capacidad de implantación embrionaria (eclosión asistida, cultivo prolongado, etc.).

### **Test genético preimplantacional (TGP)**

El Diagnóstico genético preimplantacional (TGP) es una técnica diagnóstica que tras un tratamiento de FIV/ICSI permite evaluar genética y/o cromosómicamente los embriones con el fin de seleccionar así embriones normales antes de ser transferidos al útero y, por tanto, antes de que se haya producido la implantación y de que se dé el embarazo de un bebé con alguna de las alteraciones analizadas. Está indicado en aquellas parejas en las que uno de los miembros es portador de una alteración genética o cromosómica conocida, o bien, que le impide conseguir embarazo, supone un mayor riesgo de aborto o alteraciones en la descendencia. Es una **alternativa al diagnóstico prenatal en parejas con riesgo elevado de transmitir anomalías cromosómicas o génicas a su descendencia, no se efectúa de primera instancia, por lo que sólo se realizará a petición de la paciente mientras sea cubierto el monto total del costo de este procedimiento.** En algunas ocasiones será necesario llevar a cabo más de una estimulación ovárica para la obtención de un mayor número de embriones a analizar.

### **3. ¿CUALES SON LAS INDICACIONES?**

Las indicaciones más frecuentes son:

-  Trastornos de la fertilidad:
  -  Ausencia, obstrucción o lesión de las trompas.
  -  Disminución del número y/o movilidad de los espermatozoides o aumento de las alteraciones morfológicas de los mismos.
  -  Endometriosis moderada o severa.
  -  Alteraciones de la ovulación.

- ❑ Fracaso de otros tratamientos ( fallo de inseminación)
- ❑ Edad avanzada.
- ❑ Selección embrionaria, para estudios diagnósticos y terapéuticos, ligados a alguna alteración genética o cromosómica.
- ❑ Pacientes con vasectomía, con posterior biopsia testicular
- ❑ Otras.

#### 4.- RESULTADOS

Los factores que condicionan la probabilidad de gestación son: la causa de la esterilidad, la edad de la paciente, el número de ovocitos obtenidos y de embriones finales de buena calidad. Los resultados obtenidos de tasa de embarazo con óvulos propios será variable de acuerdo a los factores mencionados anteriormente.

Sin embargo, hay que tener presente que no todas las pacientes que inician el tratamiento logran el desarrollo folicular adecuado para ser sometidas a la punción, y ni todas las pacientes con punción ovárica tienen transferencia de embriones, ya que en algunos casos fracasa la obtención de óvulos, la fecundación o el desarrollo embrionario. Por ello, el rendimiento del tratamiento se puede expresar como porcentaje de gestaciones sobre el total de ciclos iniciados, sobre ciclos con punción folicular y sobre ciclos con transferencia.

El Registro FIV/ICSI de nuestro centro del año 2017 refiere unas tasas de embarazo del 54 % por ciclo iniciado, 56 % por punción y 60,2 % por transferencia. Dichas posibilidades de embarazo, dependerán de varios factores tales como edad de la paciente, causa de infertilidad, calidad espermática, etc. De tal suerte que aquellas parejas de mejor pronóstico pueden alcanzar posibilidades de embarazo hasta del 70 %. Los resultados obtenidos con la utilización de óvulos donados es de un 75 %.

El 80 % de las gestaciones se obtienen en los tres primeros ciclos de FIV/ICSI con transferencia embrionaria satisfactoria, por lo que el fracaso hace necesario discutir con el equipo asistencial la conveniencia de emprender más tratamientos ó cambiar de estrategias.

Aproximadamente el 70 % de las pacientes obtienen embriones aptos para preservar mediante congelación, teniendo en cuenta que solo serán congelados aquellos con características biológicas de viabilidad.

De estos embriones congelados, un 90% son aptos para su transferencia a la cavidad uterina.

#### 5. RIESGOS

Los principales riesgos de este procedimiento terapéutico son:

##### a) Embarazo múltiple:

El riesgo de embarazo múltiple está relacionado con la edad de la mujer, el número de embriones transferidos al útero y la calidad de los mismos, la conducta más recomendable es transferir máximo dos embriones en los primeros intentos.

En el Registro de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida de 2014 la tasa de embarazos múltiples fue del 21.7 % , de los cuales 20.78 % fueron gemelares y 0.92 % trillizos.

**g) Riesgos de la anestesia:** se detallan en el consentimiento médico informado.

#### **6. Otros riesgos y complicaciones que excepcionalmente se pueden producir:**

- ✓ Intolerancia a la medicación.
- ✓ Infección peritoneal.
- ✓ Hemorragia grave por punción accidental de vasos sanguíneos o del propio ovario.
- ✓ Punción de un asa intestinal u otras estructuras.
- ✓ Torsión ovárica.
- ✓ Cancelación de la estimulación ovárica por ausencia o inadecuado desarrollo folicular o por excesiva respuesta a los tratamientos.
- ✓ No obtención de óvulos en la punción.
  
- ✓ No realización de la transferencia por:
  - Ausencia de fecundación.
  - No obtención de embriones normales o viables.
  - Imposibilidad física de la transferencia por alteraciones anatómicas del útero

#### **7. RIESGOS PERSONALIZADOS:**

Las características médicas, sociales o laborales de cada paciente pueden suponer una modificación de los riesgos generales o aparición de riesgos específicos.

#### **8. INFORMACIÓN ECONÓMICA (si procede)**

Los precios que rigen en este centro varían en cada paciente y, muy especialmente, en función de la respuesta a la estimulación ovárica de cada donante. El costo económico del mantenimiento de la congelación embrionaria deberá ser asumido por los pacientes, sea cual sea la decisión sobre el destino de los mismos.

Este costo se denominará pago de anualidad por mantenimiento de conservación de embriones congelados misma que deberá ser liquidada cada año por los pacientes en este centro, para asegurar la conservación y mantenimiento de los embriones congelados, la cual tendrá un costo de \$3500,-\* por año.

En el caso de utilización de semen de banco para la fertilización in vitro la pareja deberá asumir un costo adicional al tratamiento de \$3800 pesos.

La pareja deberá cubrir el costo total del tratamiento previamente a la transferencia embrionaria, de lo contrario no se efectuará la misma.

#### **9. ASPECTOS DE CARÁCTER GENERAL**

La gestación de dos o más fetos supone un aumento de los riesgos médicos para la madre y los niños, tales como incremento de patologías durante el embarazo, prematuridad, bajo peso al nacimiento, complicaciones neonatales severas, e incluso alteraciones neurológicas en los productos. La gravedad de esta complicación se incrementa conforme aumenta el número de fetos.

La gestación múltiple se acompaña igualmente de un aumento de las dificultades sociales, económicas y laborales de los padres.

#### **b) Síndrome de hiperestimulación ovárica:**

En ocasiones, la respuesta ovárica al tratamiento es excesiva, se desarrolla un gran número de folículos, aumenta el tamaño ovárico y se eleva considerablemente la cantidad de estradiol en sangre. Además, el desarrollo de este síndrome tiene relación directa con la administración del fármaco necesario para la maduración final de los ovocitos (HCG) y la consecución de embarazo.

Se clasifica en leve, moderada y severa, siendo esta última excepcional (menos de un 2 %) y se caracteriza por acumulación de líquido en el abdomen e incluso en el tórax, así como por alteraciones de la función renal y/o hepática. En casos críticos se puede asociar a insuficiencia respiratoria o alteraciones de la coagulación, puede precisar hospitalización y tratamiento médico-quirúrgico.

En algunas ocasiones, se implementan medidas para disminuir el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica entre ellas el diferimiento de la transferencia embrionaria, en cuyo caso los embriones deberán congelarse, y transferirse en un ciclo subsecuente.

#### **c) Embarazo ectópico:**

Consiste en la implantación del embrión fuera del útero, habitualmente en las trompas. Excepcionalmente puede coexistir con un embarazo situado en el útero. Se produce en un 3 % de los casos.

#### **d) Aborto:**

La incidencia de abortos es similar a la observada en embarazos espontáneos (18.4 % con embriones frescos y 22 % con congelados en el Registro de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida de 2012).

#### **e) Defectos congénitos y alteraciones cromosómicas de los hijos:**

No existe actualmente suficiente evidencia contundente que demuestre que exista en los niños nacidos de FIV/ICSI un riesgo incrementado de anomalías congénitas y cromosómicas, y tampoco se ha podido establecer con exactitud si existe una causa. La aparición de alguna anomalía en el producto puede estar sujeta a la propia causa de infertilidad o antecedentes familiares. Por ello puede ser aconsejable realizar técnicas de diagnóstico como el test genético preimplantatorio, ecografías, amniocentesis o biopsia de corion.

#### **f) Riesgos psicológicos:**

Pueden agudizarse algunos trastornos psicológicos ya existentes como ansiedad y síntomas depresivos, tanto en el hombre como en la mujer. En algunos casos, pueden surgir dificultades en la relación de pareja (sexual y emocional) y niveles elevados de ansiedad en el período de espera entre la aplicación de la técnica y la confirmación de la consecución o no del embarazo, así como ante los fallos repetidos de la técnica.

Las técnicas de reproducción asistida tienen como objetivo principal la solución de los problemas de esterilidad humana, para facilitar la procreación, cuando otras terapéuticas se hayan descartado por inadecuadas o ineficaces.

También pueden utilizarse en la prevención y tratamiento de enfermedades de origen genético o hereditario, cuando sea posible recurrir a ellas con suficientes garantías diagnósticas y terapéuticas y estén estrictamente indicadas.

Sólo pueden llevarse a cabo cuando haya posibilidades razonables de éxito y no supongan riesgo grave para la salud física o psíquica de la mujer o de la posible descendencia; y siempre en mujeres mayores de edad, con plena capacidad de obrar, con independencia de su estado civil y que deben haber sido anterior y debidamente informadas de sus posibilidades de éxito, así como de sus riesgos y de las condiciones de dicha aplicación.

La mujer receptora de las técnicas podrá pedir que se suspendan en cualquier momento de su realización anterior a la transferencia embrionaria, debiendo atenderse su petición.

Cuando la mujer esté casada, se requerirá además el consentimiento del marido, a menos que estuvieran separados legalmente. Si se trata de una pareja no casada, el consentimiento del varón será obligatorio si se usan sus espermatozoides en el tratamiento y voluntario si recurre al uso de semen de donante. En este último caso, si lo presta con anterioridad a la utilización de las técnicas, dicho consentimiento determinará la filiación paterna de la futura descendencia.

La mujer soltera, viuda o separada legalmente o de hecho, pueden ser receptoras o usuarias de las técnicas de reproducción asistida a título personal, valiéndose de semen procedente de donante, siempre que tengan más de 18 años, plena capacidad de obrar y hayan prestado su consentimiento escrito de manera libre, consciente y expresa.

## 10. DESTINO DE LOS EMBRIONES SOBREPRESERVADOS

Los **embriones viables sobrantes** de un ciclo de fecundación in Vitro se criopreservarán en nitrógeno líquido, pues no todos los embriones no transferidos son aptos para la congelación. El destino posterior de los embriones congelados puede ser:

- La utilización por la propia mujer.
- La donación con fines reproductivos.

La **utilización por la propia mujer** podrá efectuarse en cualquier momento mientras la mujer reúna los **requisitos clínicamente adecuados** para la realización de la técnica de reproducción asistida. El tiempo de conservación de los embriones criopreservados se recomienda que no exceda los 3 años.

En caso de pareja separada, si la mujer deseara utilizarlos para su reproducción personal deberá contar con el consentimiento del ex-marido para la nueva transferencia que habría de realizarse, ya que los hijos serían de ambos.

En caso de muerte de ambos miembros de la pareja, los embriones quedarán a disposición de este centro, y podrán destinarse a donación con fines reproductivos para parejas que lo requieran, manteniendo la confidencialidad de los mismos, sin fines de lucro. En parejas que decidan la donación voluntaria de sus embriones, ambos deberán firmar un documento donde acceden a dicho acuerdo.

En la **donación con fines reproductivos** los embriones son donados a parejas estériles, no necesariamente en la misma ciudad en donde fueron donados, también pudieran ser trasladados a otras sedes del Instituto.

La donación es **voluntaria, gratuita, anónima y altruista** y precisa de un **consentimiento escrito específico previo**. Las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de los donantes, que no incluya su identidad. En circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con

las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.

## 11. OBLIGACIÓN DE RENOVACIÓN DEL CONSENTIMIENTO Y PAGO DE ANUALIDAD RESPECTO DE LOS EMBRIONES CRIOPRESERVADOS

Cada **año** se solicitará de la mujer o de la pareja progenitora la **renovación del consentimiento y pago de anualidad**. Si al vencimiento de tres periodos de conservación consecutivos (3 años) fuera imposible obtener de la mujer o la pareja progenitora la renovación del consentimiento y pago correspondiente, los embriones **quedarán a disposición de este centro**, que podrá destinarlos a la donación con fines reproductivos a parejas que así lo requieran, manteniendo las exigencias de confidencialidad y anonimato establecidas, así como la gratuidad y ausencia de ánimo de lucro.

## 12. INFORMACIÓN LEGAL

La donación de gametos y embriones es un contrato gratuito, formal y confidencial concertado entre los donantes y el centro autorizado. Tanto el banco de gametos, como los registros de donantes y de actividad de los centros, tienen obligación de garantizar la confidencialidad de los datos de identidad de los donantes.

Sin perjuicio de ello, las receptoras y los hijos nacidos tienen derecho a obtener información general de los donantes, que no incluya su identidad. Asimismo, en circunstancias extraordinarias que comporten peligro cierto para la vida o la salud del nacido, o cuando proceda de acuerdo con las leyes procesales penales, podrá revelarse la identidad de los donantes, con carácter restringido y sin que ello modifique nunca la filiación establecida previamente.

Los donantes de los que procede el material genético han de tener más de 18 años, buen estado de salud psicofísica y plena capacidad de obrar. Su estado psicofísico debe cumplir las exigencias de un protocolo obligatorio de estudio de los donantes, que incluya sus características fenotípicas y psicológicas, así como las condiciones clínicas y determinaciones analíticas necesarias para demostrar que no padecen enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas transmisibles a la descendencia.

Ni la mujer progenitora ni el marido, cuando hayan prestado su consentimiento formal, previo y expreso a determinada fecundación con contribución de donante o donantes, podrán impugnar la filiación matrimonial del hijo nacido como consecuencia de tal fecundación.

En el caso de parejas separadas o divorciadas posterior al procedimiento de reproducción asistida, no podrán hacer transferirse embriones sin el consentimiento de ambas partes.

## 13. ALTERNATIVAS ANTE EL FRACASO DE LA TÉCNICA

Si después de haber realizado uno o varios intentos de fecundación in Vitro o microinyección espermática con óvulos donados no se ha conseguido el embarazo, puede ser aconsejable adoptar, tras la oportuna reflexión, alguna de las siguientes alternativas:

- ✓ Realizar el tratamiento con óvulos y/o espermatozoide de un donante
- ✓ Profundizar en estudios complementarios.
- ✓ Aplicar modificaciones a la técnica utilizada.
- ✓ Realizar un Test genético preimplantacional (TGP).

- Utilizar embriones donados.
- Desistir de los tratamientos de reproducción asistida.
- Adopción

Una vez **leído y comprendido** lo anterior, quedamos informados de:

1. La indicación, procedimiento, probabilidades de éxito, riesgos y complicaciones del tratamiento propuesto.
2. Que el procedimiento puede ser cancelado en cualquier momento de su realización, bien por motivos médicos o a petición de los interesados, siempre que no suponga un daño para los pacientes o embriones.

*El contenido del presente documento refleja el estado actual del conocimiento, y por tanto, es susceptible de modificación en caso de que así lo aconsejen nuevos hallazgos o avances científicos.*

*Autorizo/Autorizamos la aplicación de los procedimientos y control necesarios para el tratamiento de Fertilización In Vitro/Microinyección de espermatozoides (ICSI), transferencia embrionaria y criopreservación de embriones si procede.*

En \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma

Tel. de contacto \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma de testigo 1

e-mail de contacto \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma de testigo 2

Dr. Antonio M. Gutiérrez Gutiérrez.  
Director General  
Instituto en Ciencias de Reproducción Humana  
**VIDA**

## *Consentimiento informado para la realización del Análisis Genético Preimplantacional para Aneuploidías*

### **OBJETIVO**

El Análisis Genético Preimplantacional para Aneuploidías o PGT-A (de las siglas en inglés Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy) tiene como objetivo seleccionar los embriones sin alteraciones cromosómicas detectables para ser transferidos en el útero. La selección embrionaria mediante PGT-A permite aumentar la probabilidad de implantación de los embriones transferidos y consecuentemente de embarazo, disminuyendo a la vez el riesgo de aborto espontáneo.

### **FUNDAMENTOS BÁSICO**

El número total de cromosomas que existen en cada una de nuestras células del cuerpo es de 46, o lo que sería lo mismo, 23 pares de cromosomas: los autosomas, los cuales se denominan con un número en función de sus características (del 1 al 22) y los cromosomas sexuales (XX en el caso de las mujeres y XY en el caso de los hombres). No obstante, existe una excepción en las células germinales (óvulos y espermatozoides), ya que estas células sólo contienen la mitad de los cromosomas, es decir, 22 autosomas más un cromosoma sexual (X o Y). Es por ello que cuando un espermatozoide fertiliza a un óvulo, obtenemos un total de 46 cromosomas que van a formar el futuro embrión.

Los cromosomas contienen todo el material genético (ADN) que nos define como individuos. Por ese motivo, cuando existe una alteración en el número total de cromosomas, ya sea por una pérdida o una ganancia de cromosomas, las consecuencias para el embrión pueden ser muy severas, llegando incluso a ser letales. Por lo tanto, definimos aneuploidía embrionaria como esa condición del embrión donde su constitución cromosómica se encuentra alterada pudiendo haber cromosomas en exceso o por defecto. Un ejemplo de los síndromes producidos por aneuploidías son el Síndrome de Down donde hay un cromosoma 21 extra, el Síndrome de Edwards donde hay un cromosoma 18 de más o el Síndrome de Patau debido a un cromosoma 13 de más. Estos son un ejemplo de las aneuploidías más comunes compatibles con la vida pero en su gran mayoría, las aneuploidías son letales.

El origen de estas alteraciones cromosómicas puede darse durante la producción de los espermatozoides y óvulos, los cuales presentaran un número diferente al de sus 23 cromosomas normales o durante la división celular del embrión. Además, se sabe que el 25% de los ovocitos producidos por mujeres de alrededor de 30 años son cromosómicamente anormales, aumentando

\_\_\_\_\_  
Firma de la paciente

\_\_\_\_\_  
Firma de su pareja

hasta el 75% de ovocitos anormales en mujeres mayores de 40 años. Se ha visto que la mayoría de embriones aneuploides producidos a partir de estos óvulos tienen menos probabilidad de implantar en el útero de la mujer y por lo tanto, de producir un embarazo. Y en los casos que llegaran a implantar, las probabilidades de que se produzca un aborto espontáneo son muy altas.

#### **PROCEDIMIENTO**

Para poder llevar a cabo el PGT-A, es necesario realizar una serie de pasos los cuales se van a explicar a continuación. Se recomienda consultar con su doctor en el caso de que exista cualquier duda de los puntos explicados en este apartado del consentimiento o de cualquier otro:

##### **1. Producción de embriones mediante la fertilización *in vitro* (FIV)**

Para poder producir embriones es necesario previamente obtener las células reproductivas tanto del hombre como de la mujer. En el caso del hombre, los espermatozoides podrán ser obtenidos mediante eyaculación, biopsia testicular, electroeyaculación o recolección de espermatozoides en orina en los casos que sea necesario. Posteriormente, se seleccionarán los espermatozoides mediante la técnica de capacitación espermática más adecuada y se almacenarán hasta el momento de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). La mujer se someterá a una hiperestimulación ovárica controlada con el objetivo de obtener varios óvulos para ser fertilizados. Posteriormente se realizará una aspiración folicular para obtener los óvulos que se encuentran en los ovarios y se almacenarán hasta la realización de la ICSI. Esta técnica consiste en la inyección de un espermatozoide dentro del óvulo mediante herramientas de micromanipulación y con la ayuda de un microscopio. Habitualmente la obtención de los óvulos y la inyección de estos se realiza el mismo día denominándose día 0 en la evolución del embrión.

##### **2. Biopsia embrionaria**

La biopsia se puede realizar en diferentes estadios de desarrollo embrionario. Se puede realizar en el día 3 posterior a la fertilización del óvulo, cuando el embrión presenta generalmente de 6 a 10 células y se obtendrá una única célula para su análisis cromosómico. Por otro lado, la biopsia también puede realizarse en día 5 y/o 6 de desarrollo donde el embrión recibe el nombre de blastocisto y el cual presenta muchas más células. En este caso, la biopsia será de varias células del trofoectodermo (parte que da lugar a la placenta). Posteriormente a la biopsia, los embriones o blastocistos podrán permanecer en cultivo hasta su transferencia uterina o podrán ser congelados (vitrificados) en caso de que su médico lo crea conveniente.

##### **3. Análisis de aneuploidías mediante secuenciación masiva (o Next Generation Sequencing)**

\_\_\_\_\_  
Firma de la paciente

\_\_\_\_\_  
Firma de su pareja

Cada célula o conjunto de células biopsiadas de los embriones serán introducidas en un tubo estéril y transportadas al laboratorio de genética de Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida. En el laboratorio se procederá con el aislamiento del ADN de cada una de las biopsias y se realizará la secuenciación masiva. Esta técnica permite evaluar la cantidad de ADN procedente de cada cromosoma, proporcionando la información necesaria para saber si existe un número normal de cromosomas o no.

#### 4. Obtención e interpretación de resultados

El reporte del análisis con los detalles de los resultados obtenidos de cada uno de los embriones biopsiados será entregado a su médico. En el reporte se especificará cada uno de los embriones biopsiados con su resultado del análisis. Los 4 posibles resultados son los siguientes:

- *Anormal*: el embrión presenta un cromosoma entero o más de un cromosoma entero o una parte de un cromosoma en exceso o en defecto.
- *Normal*: no se han detectado alteraciones en el número total de cromosomas.
- *No valorable*: no se ha podido determinar el estado cromosómico del embrión.
- *Caótico*: el embrión presenta tantas anomalías cromosómicas que ha sido imposible definir las.

En base a los resultados obtenidos, su médico decidirá cuál será el mejor o mejores embriones para transferir. No se recomienda transferir los embriones anormales, caóticos o sin resultado.

Los embriones anormales que no se vayan a transferir pueden ser donados a la investigación. La donación de estos embriones alterados para investigación puede ser útil para ayudar a otras parejas con problemas de fertilidad. Al aceptar su donación, serán utilizados para su estudio y desarrollo de nuevas tecnologías. Estas donaciones nunca serán utilizadas para la creación de nuevos embriones y/o futuros bebés y su información personal será protegida de forma que nadie conocerá su identidad. La decisión de donar sus embriones anormales es voluntaria, si no acepta la donación, estos embriones permanecerán vitrificados y almacenados en el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida. Si ustedes desean donar sus embriones anormales con fines de investigación, marquen la casilla de a continuación con una cruz y firmen al lado. De lo contrario, si no desean donar sus embriones anormales, no la marquen.

Sí, deseo donar a Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida los embriones que no van a ser candidatos a su transferencia uterina (embriones anormales):

\_\_\_\_\_ (firma de la paciente) \_\_\_\_\_ (firma de su pareja)

\_\_\_\_\_  
Firma de la paciente

\_\_\_\_\_  
Firma de su pareja

En el caso de realizar el PGT-A para la selección del sexo embrionario, es importante determinar el destino de los embriones sanos del sexo no deseado. Marquen con una cruz y firmen a continuación la opción deseada:

- Deseamos donar los embriones sanos del sexo no deseado a otras personas o parejas infértiles que no poseen células germinales capaces de constituir un embrión o en parejas que quieran evitar la transmisión de una enfermedad hereditaria a la descendencia.

\_\_\_\_\_ (firma de la paciente) \_\_\_\_\_ (firma de su pareja)

- Deseamos que los embriones sanos del sexo no deseado permanezcan criopreservados en el laboratorio de FIV comprometiéndonos a hacernos cargo de los gastos económicos que se deriven de su almacenaje.

\_\_\_\_\_ (firma de la paciente) \_\_\_\_\_ (firma de su pareja)

- Deseamos que los embriones sanos del sexo no deseado se nos sean entregados por lo que nos hacemos responsables de ellos a partir del momento en que el personal del laboratorio nos los proporcione.

\_\_\_\_\_ (firma de la paciente) \_\_\_\_\_ (firma de su pareja)

Si la indicación del PGT A NO es la selección del sexo embrionario, no es necesario marcar ninguna de las opciones anteriormente mencionadas.

#### LIMITACIONES

1. El protocolo utilizado para la detección de alteraciones cromosómicas mediante secuenciación masiva se llama Ion Reproseq (Thermo Fisher). Este método permite secuenciar el genoma del embrión a una cobertura inferior al 0.1%, siendo esta suficiente para detectar anomalías cromosómicas completas (aneuploidías) o de brazos cromosómicos completos.
2. El error estimado del PGT-A se encuentra alrededor del 2%, por lo tanto, la precisión de esta prueba es de alrededor del 98%.
3. Cuando el origen de las alteraciones cromosómicas se da durante la división celular del embrión en su fase inicial de desarrollo, se va a producir un embrión en mosaico. El mosaicismo es la condición de presentar en un mismo organismo, células con diferente dotación cromosómica. Habitualmente coexiste una línea celular normal (46,XX o 46,XY) con otra alterada. El PGT-A mediante secuenciación masiva no siempre permite detectar alteraciones cromosómicas en mosaico.

\_\_\_\_\_  
Firma de la paciente

\_\_\_\_\_  
Firma de su pareja

4. El PGT-A mediante secuenciación masiva no permite detectar ciertas alteraciones cromosómicas con implicaciones clínicas en el feto y que puede producir abortos como translocaciones o rearrreglos balanceados, inversiones, rearrreglos estructurales, deleciones / duplicaciones pequeñas, triploidias y otras ploidias así como disomías uniparentales.

#### RIESGOS

1. El PGT-A requiere la biopsia de los embriones seguido de su análisis cromosómico para seleccionar los embriones normales para su transferencia uterina. La biopsia es un proceso invasivo para el embrión pudiendo afectar la viabilidad de este, sin embargo, la experiencia de nuestros embriólogos hace que el impacto que la biopsia ejerce en el embrión sea menor. Por otro lado, la biopsia también puede afectar a la capacidad de implantación del embrión no obstante se ha visto que esto no sucede cuando la biopsia se realiza en el día 5 de desarrollo embrionario.
2. Algunas de las biopsias realizadas en el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida van a tener que ser transportadas y para ello, utilizamos un sistema de paquetería especializado. Sin embargo, existe la posibilidad de que debido a factores externos a nuestro Instituto, las biopsias se demoren, se dañen o se pierdan durante su transporte. Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida no se hace responsable de cualquier evento adverso que pueda suceder durante el transporte de las muestras relacionado con la compañía de paquetería.
3. Aunque el PGT-A mediante secuenciación masiva es altamente preciso, como cualquier otro análisis médico, presenta su margen de error. Este estudio puede reportar erróneamente que un embrión normal es anormal o a la inversa, que un embrión anormal es normal. Una de las razones más comunes de error en el diagnóstico es la presencia de mosaïcismo embrionario. Es por ello que es altamente recomendable realizar un diagnóstico prenatal en el caso de que se logre el embarazo para garantizar la ausencia de anomalías fetales. El PGT-A no substituye al diagnóstico prenatal habitual.
4. Después del análisis cromosómico de los embriones biopsiados, no es improbable encontrar que todos los embriones son cromosómicamente anormales, principalmente en aquellos casos donde la edad maternal es avanzada y en donde se dispone de pocos embriones para el PGT-A. En este caso, ninguno de ellos sería candidato para su transferencia uterina.
5. En algunos casos, el resultado del análisis de ciertos embriones se reporta como no valorable. Esto sucede cuando las biopsias embrionarias no se encuentran en el fondo del tubo donde son depositadas. Si las biopsias no se encuentran en el fondo del tubo cuando llegan al laboratorio de genética (ya sea por una mala manipulación de los tubos como un mal transporte de estos), el riesgo de no obtener un resultado del análisis es alto. También

\_\_\_\_\_  
Firma de la paciente

\_\_\_\_\_  
Firma de su pareja



se reporta un resultado como no valorable cuando el ADN de las células biopsiadas no es de buena calidad (común en células dañadas o muertas).

#### **BENEFICIOS**

Estudios realizados en los años 60 y 70 demostraron que aproximadamente el 0.3% de los recién nacidos vivos presentaban alguna alteración en el número de cromosomas (aneuploidia), sin embargo, se sabe que la gran mayoría de veces, el útero selecciona las gestaciones cromosómicamente normales provocando el aborto de las que no lo son. Por lo tanto, este 0.3% sólo es la punta del iceberg de un cúmulo de embriones que se perdieron por el camino. Actualmente se sabe que la incidencia de las aneuploidias es mucho mayor, concretamente de entre un 30% a un 60% y además se correlaciona directamente con la edad de la mujer, produciendo más embriones aneuploides como mayor sea la madre.

Hoy en día ya es un hecho que la presencia de alteraciones cromosómicas es la principal causa de defectos congénitos al nacer y de abortos espontáneos y es el principal impedimento para lograr el embarazo en las técnicas de reproducción asistida.

El PGT-A tiene como objetivo evaluar el número de cromosomas de cada embrión. Esto va a permitir identificar aquellos embriones con alteraciones cromosómicas que pudieran haber llevado a una falla de implantación o a un aborto, y transferir sólo aquellos cromosómicamente sanos aumentando las probabilidades de embarazo y disminuyendo las de aborto. Por lo tanto, el principal beneficio es conseguir tener un bebé sano en casa.

#### **ALTERNATIVAS**

La alternativa al PGT-A es tratar de concebir un embarazo a través de la fertilización in vitro y realizar pruebas prenatales para detectar anomalías como por ejemplo una muestra de vellosidades coriónicas, amniocentesis, ecografía o el diagnóstico prenatal no invasivo. Los riesgos, beneficios y limitaciones del PGT-A deben discutirse con su médico. El PGT-A es una prueba opcional que se ofrece con el objetivo de mejorar la probabilidad de embarazo y de tener un/a niño/a sano/a, sin embargo, usted no está obligado a someterse a un PGT-A.

#### **SEGUIMIENTO**

Es posible que en el caso de embarazo, nuestro equipo de médicos se ponga en contacto con usted con la intención de obtener información de los resultados del diagnóstico prenatal (si se lo realiza) así como de los datos relacionados con el seguimiento de su embarazo y del parto. Esta información se mantendrá en estricta confidencialidad y solamente se utilizará para monitorizar los resultados del programa de PGT-A. En el caso de que nuestros médicos no se comuniquen con usted, le rogamos que nos haga llegar esta información.

#### **AUTORIZACIÓN**

Habiendo leído por completo este consentimiento, hemos comprendido y quedamos informados de que el objetivo del PGT-A es mejorar nuestras posibilidades de lograr un embarazo libre de anomalías cromosómicas, pero no ofrece una garantía absoluta de embarazo ni de descendencia sin enfermedades. Hemos sido informados de la necesidad de realizar uno o varios ciclos de fertilización

\_\_\_\_\_  
Firma de la paciente

\_\_\_\_\_  
Firma de su pareja

in vitro para poder proceder con el PGT-A. Entendemos que el PGT-A requiere una biopsia (remoción de 1 o varias células) de los embriones creados por fertilización in vitro con el objetivo de su análisis cromosómico. También entendemos que pueda ser necesario la congelación de embriones (vitrificación) antes y/o después de realizar la biopsia de estos. Entendemos que debido a las limitaciones de este análisis, es posible la transferencia de un embrión afectado, por lo que se me recomienda realizar un test prenatal para descartar anomalías fetales en el caso de embarazo. Quedamos informados que delante de cualquier duda referente a este consentimiento, vamos a solicitar una cita con nuestro médico para poder resolver cualquier cuestión antes de iniciar el procedimiento.

Al firmar este consentimiento, exoneramos al Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida de cualquier y toda responsabilidad, reclamación, pérdida, daño, costo o gasto derivado del procedimiento de PGT-A. Por la presente, renunciamos a cualquier y toda reclamación contra Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida derivado, directa o indirectamente, o atribuible en cualquier manera legal, a cualquier acción u omisión de Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida en relación con este procedimiento. Este consentimiento es un acuerdo entre Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida y nosotros para autorizar el análisis de PGT-A para aneuploidías y selección embrionaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre de la paciente

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre de su pareja

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma de testigo 1

\_\_\_\_\_  
Firma de testigo 2

