

Universidad Autónoma de Querétaro

Facultad de Medicina

Especialidad en Biología de la Reproducción Humana

**Impacto del Factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta
ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.**

Trabajo escrito

Que como parte de los requisitos para obtener el diploma de

Especialidad en Biología de la Reproducción Humana

Presenta

Dr. Roberto Huerta Jiménez

Dirigido por

Dr. en C.S. Nicolás Camacho Calderón

Dr. Nicolás Camacho Calderón

Presidente

Dra. Ariana Arlen Ramírez Macías

Secretario

M.C. Claudia González Ortega.

Vocal

Med. Esp. María del Rosario Romo Rodríguez

Suplente

Dr. Antonio Martín Gutiérrez Gutiérrez

Suplente

Centro Universitario, Querétaro, Querétaro, México.

Julio, 2026

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.

Dedicatoria.

A Dios, mis padres y hermanos, los cuales han estado presentes desde el inicio de este gran trayecto, apoyándome de manera incondicional, y sin los cuales esta meta no hubiera sido posible.

Agradecimientos.

A mis profesores los cuales me han ayudado a crecer como profesional de la salud, con su paciencia y dedicación han fomentado en mi aún más el amor por la medicina.

Resumen

Introducción

La baja reserva ovárica constituye uno de los principales desafíos en la medicina reproductiva, ya que se asocia con menor respuesta a la estimulación ovárica y peores resultados en técnicas de reproducción asistida. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) ha sido propuesto como una alternativa terapéutica con potencial efecto modulador sobre la función ovárica.

Objetivo

Determinar el impacto del uso de factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica en pacientes con baja reserva ovárica sometidas a terapias de reproducción asistida del Instituto Vida-León, enero 2023 a enero 2024.

Material y métodos

Estudio analítico, longitudinal y comparativo realizado en pacientes con diagnóstico de baja reserva ovárica. Se midieron niveles séricos de AMH y RFA antes y después de la administración de G-CSF. Se analizaron variables demográficas y reproductivas. Para el análisis estadístico se emplearon pruebas de normalidad (Shapiro–Wilk) y pruebas paramétricas o no paramétricas según la distribución de los datos, considerando significancia estadística con valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se observó una variación en los niveles de AMH y en el RFA posterior a la administración de G-CSF, con tendencia a mejoría en los parámetros evaluados. El análisis estadístico permitió identificar cambios con significancia estadística en algunas de las variables estudiadas, sugiriendo un posible efecto positivo del tratamiento.

Conclusiones

La administración de G-CSF podría representar una alternativa terapéutica prometedora en pacientes con baja reserva ovárica, al mostrar impacto favorable en marcadores de reserva ovárica. No obstante, se requieren estudios prospectivos, aleatorizados y con mayor tamaño de muestra para confirmar estos hallazgos.

Palabras clave

Baja reserva ovárica; G-CSF; hormona antimülleriana; recuento folicular antral; reproducción asistida.

Abstract

Introduction

Diminished ovarian reserve represents a major challenge in reproductive medicine, as it is associated with poor ovarian response and reduced success rates in assisted reproductive techniques. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) has been proposed as a therapeutic alternative with potential modulatory effects on ovarian function.

Objective

To determine the impact of granulocyte colony-stimulating factor use on ovarian response in patients with low ovarian reserve undergoing assisted reproduction therapies at Instituto Vida León, January 2023 to January 2024.

Materials and Methods

An analytical, longitudinal, and comparative study was conducted in patients diagnosed with diminished ovarian reserve. Serum AMH levels and AFC were measured before and after G-CSF administration. Demographic and reproductive variables were analyzed. Statistical analysis included normality testing (Shapiro–Wilk) and parametric or non-parametric tests according to data distribution, considering statistical significance at $p < 0.05$.

Results

Post-treatment evaluation showed variations in AMH levels and AFC, with a trend toward improvement in the studied parameters. Statistical analysis identified significant changes in some variables, suggesting a potential beneficial effect of the treatment.

Conclusions

G-CSF administration may represent a promising therapeutic strategy in patients with diminished ovarian reserve, demonstrating a favorable impact on ovarian reserve markers. However, larger prospective randomized studies are needed to confirm these findings.

Keywords

Diminished ovarian reserve; G-CSF; anti-Müllerian hormone; antral follicle count; assisted reproduction.

Índice

<u>1. TÍTULO.....</u>	<u>9</u>
<u>2. MARCO TEÓRICO.....</u>	<u>9</u>
2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	9
2.2 ANTECEDENTES.....	10
2.3 JUSTIFICACIÓN.....	17
2.4 HIPÓTESIS.....	18
2.5 OBJETIVO GENERAL.....	18
2.6 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
<u>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</u>	<u>19</u>
3.1 DISEÑO.....	19
3.2 PROCEDIMIENTOS.....	19
3.3 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.....	20
3.4 TAMAÑO DE MUESTRA Y SELECCIÓN.....	20
3.5 DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN.....	21
3.6 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
3.7 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	22
3.8 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	22
3.9 SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	22
3.10 PLAN DE DESCRIPCIÓN, ANÁLISIS ESTADÍSTICO, PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	23
<u>4. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</u>	<u>24</u>
<u>5. RECURSOS MATERIALES.....</u>	<u>25</u>
<u>6. RECURSOS FINANCIEROS.....</u>	<u>25</u>
<u>7. DIFUSIÓN.....</u>	<u>26</u>
<u>8. RESULTADOS.....</u>	<u>27</u>
<u>9. DISCUSIÓN.....</u>	<u>36</u>

<u>10.</u>	<u>CONCLUSIONES.....</u>	<u>43</u>
<u>11.</u>	<u>PROPUESTAS.....</u>	<u>43</u>
<u>12.</u>	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u>	<u>44</u>
<u>13.</u>	<u>ANEXOS.....</u>	<u>48</u>

1. Título.

Impacto del factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.

2. Marco Teórico.

2.1 Definición del problema.

La reserva ovárica se define como la cantidad de ovocitos en los ovarios de una mujer. La baja reserva ovárica definida como una condición en la que una mujer tiene una cantidad de óvulos en sus ovarios inferior a la esperada para su edad, es una entidad cada vez más común en la población actual afectando entre el 10% y el 30% de las mujeres en edad reproductiva, su impacto principal es la disminución de la posibilidad de estas pacientes de lograr una gestación aún con técnicas de reproducción asistida, lo que nos lleva a buscar nuevas estrategias que permitan mejorar la misma, especialmente en aquellas mujeres que se encuentran en búsqueda de gestación; una de estas estrategias es el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos el cual cuenta con pocos estudios, algunos de ellos reportando resultados controversiales, en los que se ha documentado los posibles efectos favorables sobre la respuesta ovárica, que conducen a mejorar las tasas de embarazo (Jinno, M., Tamaoka, Y., Teruya, K., Watanabe, A., Hatakeyama, N., Goda, T., Kimata, H., & Jinno, Y. (2023). Granulocyte colony-stimulating factor priming improves embryos and pregnancy rate in patients with poor ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 21(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01082-w>).

¿Qué impacto tiene el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos en la reserva ovárica de pacientes con baja reserva?

2.2 Antecedentes.

Las mujeres cuentan un número limitado de células germinales llamadas ovogonias, el cual alcanza un máximo de seis a siete millones en la semana 20 de embarazo. Desde la mitad de la gestación en adelante y a lo largo de la vida reproductiva, disminuye de forma progresiva la reserva de células germinales en el ovario (Jirge, P. R. (2016). Poor ovarian reserve. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 9(2), 63–69. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.183514>, Hansen, K. R., Knowlton, N. S., Thyer, A. C., Charleston, J. S., Soules, M. R., & Klein, N. A. (2008). A new model of reproductive aging: The decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reproduction*, 23(3), 699–708. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem408>).

La reserva ovárica se puede definir como el número de ovocitos en los ovarios de una mujer, lo que señala de forma indirecta el potencial de fecundidad. El aspecto cualitativo está más estrechamente relacionado con la edad cronológica de una mujer y parece ser consistente entre las poblaciones. El aspecto cuantitativo, que hace referencia al número de folículos ováricos, tiene una amplia variación dentro de las mujeres de la misma edad, siendo el factor más importante el genético, en el cual se ha observado que las hijas de madres con reserva ovárica disminuida poseen riesgo de esta misma condición a edad similar o inclusive más temprana.

La depleción en la reserva ovárica es un factor determinante para el éxito de cualquier tratamiento de reproducción asistida en pacientes con infertilidad y representa una reducción en la cantidad y calidad de los ovocitos en mujeres de edad reproductiva. La disminución en la reserva ovárica puede estar relacionada con la edad, como se observa en etapas avanzadas de la vida, o puede presentarse en mujeres jóvenes debido a distintos factores etiológicos (8). Las causas incluyen factores genéticos, endócrinos, y condiciones médicas como lo son la endometriosis o cirugía ovárica previa, así como la influencia cada vez más creciente de los contaminantes ambientales (5. Zhu, Q., Li, Y., Ma, J., Ma, H., & Liang, X. (2023). Potential factors result in diminished ovarian reserve: A comprehensive review. *Journal of Ovarian Research*, 16(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s13048-023->

01296-x, Björvang, R. D., Hassan, J., Stefopoulou, M., Gemzell-Danielsson, K., Pedrelli, M., Kiviranta, H., Rantakokko, P., Ruokojärvi, P., Lindh, C. H., Acharya, G., & Damdimopoulou, P. (2021). Persistent organic pollutants and the size of ovarian reserve in reproductive-aged women. *Environment International*, 155, 106589. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106589>, 10. Hazarika, S., Dasari, P., Chanu, S. M., & Basu, S. (2023). Factors associated with poor ovarian reserve in young infertile women: A hospital-based cohort study. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 16(2), 140–147. https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_28_23).

Respecto a las formas de determinar la reserva ovárica, se cuenta con distintas opciones, como el recuento folicular antral, marcadores bioquímicos; FSH (Hormona folículo estimulante), Inhibina B y hormona antimulleriana (AMH), esta última es secretada por las células de la granulosa en crecimiento de los folículos pre-antrales y antrales. Una de las funciones básicas de la AMH en la foliculogénesis es la transición de los folículos de la etapa independiente de FSH a la etapa dependiente de FSH (Cedars, M. I. (2022). Evaluation of female fertility—AMH and ovarian reserve testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(6), 1510–1519. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac039>, 4. Xu, J., Bishop, C. V., Lawson, M. S., Park, B. S., & Xu, F. (2016). Anti-Müllerian hormone promotes pre-antral follicle growth but inhibits antral follicle maturation and dominant follicle selection in primates. *Human Reproduction*, 31(7), 1522-1530. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew100>). Por lo tanto, una concentración apropiada, una acción oportuna y un mecanismo de respuesta sinérgica de las hormonas intrafoliculares (FSH, LH, Inhibina B, AMH) son esenciales para regular el desarrollo de los folículos en relación con la reserva.

La repercusión clínica de la deficiencia de AMH, es la disminución en el grupo de folículos pre-antrales, prediciendo una cuenta folicular antral sucesivamente baja en los primeros años, con el desenlace de una reducción en la reserva de la paciente, afectando de forma directa su fertilidad. Para definir una reserva ovárica disminuida, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) consideran que niveles de AMH < 1 ng/mL son

indicativos (5. Zhu, Q., Li, Y., Ma, J., Ma, H., & Liang, X. (2023). Potential factors result in diminished ovarian reserve: A comprehensive review. *Journal of Ovarian Research*, 16(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01296-x>). Otra forma que se dispone para valorar la reserva ovárica además de la AMH, es el recuento folicular antral, el cual es realizado en la fase folicular temprana (día dos a tres del ciclo menstrual), donde mediante ultrasonido endovaginal se determina el número estimado de folículos que posee cada ovario, esto junto con otros marcadores bioquímicos como lo son la Inhibina B y la hormona Folículo Estimulante, aumentan la sensibilidad y especificidad para estimar la reserva ovárica en la mujer (6. Tal, R., & Seifer, D. B. (2017). Ovarian reserve testing: A user's guide. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(2), 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>, 7. Islam, U. N., Begum, A., Rahman, F., Haq, M. A., Kumar, S., Chowdhury, K., Sinha, S., Haque, M., & Ahmad, R. (2023). The relationship between serum anti-Müllerian hormone and basal antral follicle count in infertile women under 35 years: An assessment of ovarian reserve. *Cureus*, 15(12), e50181. <https://doi.org/10.7759/cureus.50181>).

Con la intención de buscar nuevas estrategias terapéuticas de esta entidad que en los últimos años ha incrementado su prevalencia, actualmente se han propuesto diversas terapias con el fin de mejorar el número de ovocitos recuperados, algunas de ellas son, el uso de estimulación ovárica con hormonas recombinantes como la hormona folículo estimulante (rFSH) en comparación con formulaciones urinarias de FSH las cuales presentan resultados similares, sin traducción directa en mejores resultados reproductivos. También la suplementación con hormona luteinizante recombinante es otra estrategia que ha sido utilizada, en la cual se ha observado aumento en la calidad de ovocitos recuperados en pacientes mayores de 38 años (Abu-Musa, A., Haahr, T., & Humaidan, P. (2020). Novel physiology and definition of poor ovarian response: Clinical recommendations. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2110. <https://doi.org/10.3390/ijms21062110>, 12. Di Guardo, F., Pluchino, N., & Drakopoulos, P. (2023). Treatment modalities for poor ovarian responders. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 17. <https://doi.org/10.1177/26334941221147464>). Otra opción factible en estas

pacientes es la doble estimulación o DuoStim la cual combina la estimulación de fase folicular convencional con la estimulación en fase lútea durante el mismo ciclo, con el objetivo de maximizar el número de ovocitos obtenidos por ciclo (21.

Vaiarelli, A., Cimadomo, D., Petriglia, C., Conforti, A., Alviggi, C., Ubaldi, N., Ledda, S., Ferrero, S., Rienzi, L., & Ubaldi, F. M. (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>).

Otras estrategias son las terapias de rejuvenecimiento ovárico, algunas de ellas son, la transferencia mitocondrial de células heterólogas, de células madre ováricas autólogas, células madre adiposas y plasma rico en plaquetas, en las cuales se requiere más investigación en la que aclaren el papel y resultados específicos en la fertilidad femenina (22. Rodríguez-Varela, C., Herraiz, S., & Labarta, E. (2021). Mitochondrial enrichment in infertile patients: A review of different mitochondrial replacement therapies. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 15. <https://doi.org/10.1177/26334941211023544>).

Además podemos mencionar otras terapias empleadas como pretratamiento antes de someter a la paciente a técnicas de reproducción asistida, como el uso de dehidroepiandrosterona o testosterona, esta estrategia se basa en el hecho de que los andrógenos pueden aumentar la expresión de receptores de FSH en las células de granulosa, promoviendo el crecimiento de los folículos y los efectos de FSH, lo que lleva a un mayor reclutamiento y crecimiento de los folículos pre-antrales y antrales, a través del sistema IGF. También se ha valorado el uso de antioxidantes como la Coenzima Q10, su uso parece podría mejorar la competencia de los ovocitos debido a la reducción del estrés oxidativo mitocondrial (Abu-Musa, A., Haahr, T., & Humaidan, P. (2020). Novel physiology and definition of poor ovarian response: Clinical recommendations. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2110. <https://doi.org/10.3390/ijms21062110>, 12. Di Guardo, F., Pluchino, N., & Drakopoulos, P. (2023). Treatment modalities for poor ovarian

responders. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 17. <https://doi.org/10.1177/26334941221147464>).

Así mismo el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos se ha documentado como un pretratamiento, el cual tiene el antecedente de ser ampliamente utilizado en el área hematológica y oncológica (13. Hübel, K., & Engert, A. (2003). Clinical applications of granulocyte colony-stimulating factor: An update and summary. *Annals of Hematology*, 82(4), 207–213. <https://doi.org/10.1007/s00277-003-0628-y>). Su sustento radica en que algunas células como los fibroblastos, monocitos, macrófagos, células endoteliales, células estromales y células de médula ósea producen una citocina llamada factor estimulante de colonias de granulocitos, cuya función principal es estimular la proliferación de neutrófilos y su diferenciación en la médula ósea. Además, la ovulación y la función ovárica se ven influenciados por G-CSF, específicamente en las funciones de las células granulosas, modulando la maduración de los ovocitos, la receptividad endometrial, el desarrollo de embriones y la invasión de trofoblasto (14. Eftekhari, M., Naghshineh, E., & Khani, P. (2018). Role of granulocyte colony-stimulating factor in human reproduction. *Journal of Research in Medical Sciences*, 23, 7. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_628_17, 15. Scarpellini, F., Sbracia, M., & Patella, A. (2009). Pharmacological supplementation of G-CSF in the ART (assisted reproductive technologies) treatment cycles of low responder women. *Journal of Reproductive Immunology*, 81, 158–159).

Respecto a su uso, existen estudios en modelos humanos y animales los cuales han demostrado la eficacia de la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos en el aumento de los folículos pre-antrales ováricos y la hormona anti-Mülleriana en pacientes con disminución de la reserva ovárica. Akdemir y cols. en 2014 realizaron un experimento en ratas, en el cual aplicaban cisplatino de forma intraperitoneal, posteriormente administraban 100 µg/kg/día de G-CSF durante cinco semanas (grupo control recibió solución salina), posteriormente se realizó un análisis histopatológico en el cual se valoraron los recuentos foliculares (primario y secundario: 8.3±0.5 vs. 14.6±1.1 y 6.7±0.5 vs. 10.8±0.9; p<0.001) y los niveles

séricos de hormona anti-Mulleriana (0.41 ± 0.02 ng/mL $p < 0.001$ vs 1.56 ± 0.247 ng/mL $p = 0.006$) que aumentaron significativamente en el grupo G-CSF (16. Akdemir, A., Zeybek, B., Akman, L., Ergenoglu, A. M., Yeniel, A. O., Erbas, O., et al. (2014). Granulocyte-colony stimulating factor decreases the extent of ovarian damage caused by cisplatin in an experimental rat model. *Journal of Gynecologic Oncology*, 25(4), 328–333. <https://doi.org/10.3802/jgo.2014.25.4.328>, 17. Zeng, X., Du, L., Yang, H., & Wang, F. (2023). Efficacy and safety of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with poor ovarian response: Protocol for a multicentre, randomised, controlled trial. *BMJ Open*, 13(12), e074135. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-074135>, Buigues, A., Marchante, M., de Miguel-Gómez, L., Martínez, J., Cervelló, I., Pellicer, A., & Herraiz, S. (2021). Stem cell-secreted factor therapy regenerates the ovarian niche and rescues follicles. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(1), 65.e1–65.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.01.023>).

Otro estudio realizado por Masao Jinno y cols. en 2023 incluyó un total de 100 pacientes con AMH por debajo de 2 ng/ml, de forma aleatorizada se administró al grupo blanco en dos ocasiones en ciclos seguidos durante la fase lútea temprana 100 µg de lenograstim (Neutrogin, Chyugai Pharmaceuticals, Tokio, Japón), posteriormente se realizó estimulación ovárica controlada, inyección intracitoplasmática de esperma y transferencia embrionaria. Los principales resultados de este último estudio concluyen que, en pacientes con baja reserva ovárica, la administración de G-CSF previo a terapias de reproducción asistida (FIV/ICSI) mejoró significativamente la fertilización y el desarrollo embrionario (ovocitos fertilizados, $5,7 \pm 3,7$ vs $4,2 \pm 2,8$; embriones del día 2, $5,3 \pm 4,1$ vs. $3,7 \pm 2,9$), las tasas de embarazo clínico (30% vs 12%) y en curso (26% vs 10%) aumentaron significativamente. La tasa acumulada de nacidos vivos fue significativamente más alta en el grupo G-CSF que en los controles (32% VS 14%). También aumentó significativamente la AMH sérica (1.25 ng/ml $p < 0.05$ vs 0.75 ng/ml $p < 0.01$), consistente con la mejora del crecimiento del folículo preantral (17.

Zeng, X., Du, L., Yang, H., & Wang, F. (2023). Efficacy and safety of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with poor

ovarian response: Protocol for a multicentre, randomised, controlled trial. *BMJ Open*, 13(12), e074135. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-074135>, 19. Jinno, M., Tamaoka, Y., Teruya, K., Watanabe, A., Hatakeyama, N., Goda, T., Kimata, H., & Jinno, Y. (2023). Granulocyte colony-stimulating factor priming improves embryos and pregnancy rate in patients with poor ovarian reserve: A randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01082-w>).

En cuanto su uso, se han reportado estudios por Xianghui Zeng et. al., 2023, los cuales reportan tasas bajas de efectos secundarios como lo son reacción local en zona de aplicación, dolor óseo, mialgias, cefalea, entre otros. Sin aumento significativo en el riesgo de efectos perinatales adversos (20. Cruz, M., Alecsandru, D., García-Velasco, J. A., & Requena, A. (2019). Use of granulocyte colony-stimulating factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes. *Reproductive BioMedicine Online*, 39, 976–980. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.09.008>). Por lo que el empleo de factor estimulante de colonias de granulocitos propone un tratamiento novedoso, simple y seguro para la reserva ovárica disminuida.

Por lo tanto, el analizar de forma retrospectiva el impacto que ejerce el factor estimulante de colonias de granulocitos sobre la reserva ovárica nos otorga un panorama más claro y certero sobre las estrategias actuales que contamos para mejorar el pronóstico reproductivo en estas pacientes.

2.3 Justificación.

La deficiencia de la hormona antimülleriana (AMH) y por consiguiente la baja reserva ovárica representa un problema clínico de gran magnitud hoy en día debido a su impacto directo sobre la fertilidad femenina. La baja reserva ovárica afecta entre el 10% y el 30% de las mujeres en edad reproductiva que acuden a clínicas de fertilidad.

Esta condición no solo se limita a mujeres mayores de 35 años; se estima que hasta un 10% de mujeres jóvenes también pueden presentarla de forma prematura. En el contexto de tratamientos de fertilización in vitro, se ha documentado que hasta un 25% de las pacientes presentan una respuesta subóptima atribuida a baja reserva, lo que resalta su alta magnitud clínica y epidemiológica.

La AMH, secretada por las células de la granulosa de los folículos ováricos, es un marcador confiable del número de folículos antrales. Una disminución de AMH conlleva al agotamiento acelerado del grupo de folículos primordiales, resultando en una baja cuenta folicular antral desde etapas tempranas, lo cual se traduce en una reducción progresiva de la fertilidad. Según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), niveles séricos de AMH < 1 ng/mL son indicativos de baja reserva ovárica, marcando un estado de alta vulnerabilidad reproductiva para la mujer.

El abordaje terapéutico de esta condición aún presenta limitaciones, lo que trasciende al plano social, psicológico y económico, afectando a una población en edad reproductiva que enfrenta barreras significativas para lograr la concepción. En este contexto, surge como una alternativa terapéutica innovadora el uso del G-CSF, una citocina ampliamente utilizada en hematología y oncología, que ha demostrado tener efectos sobre la proliferación y diferenciación celular en distintos tejidos.

El G-CSF, producido por células como fibroblastos, monocitos, macrófagos, células estromales y endoteliales, también ejerce influencia sobre la función ovárica, estudios recientes han demostrado que modula la actividad de las células de la granulosa, favoreciendo la maduración ovocitaria, la receptividad endometrial, el desarrollo embrionario y la invasión trofoblástica. Estas propiedades abren

un horizonte factible para su aplicación en medicina reproductiva, particularmente en pacientes con baja reserva ovárica.

Desde el punto de vista científico, esta investigación propone evaluar de forma retrospectiva un tratamiento potencialmente útil y poco explorado en este contexto en pacientes de edad reproductiva con deseos genésicos, impactando de forma favorable en su calidad de vida, lo que constituye un aporte significativo al conocimiento biomédico y reproductivo. Explorar los efectos del G-CSF en mujeres con niveles reducidos de AMH podría no solo ampliar las opciones terapéuticas disponibles, sino también mejorar el pronóstico reproductivo de mujeres que, de otro modo, tendrían opciones limitadas para lograr un embarazo.

Los hallazgos de este trabajo podrán servir como base para futuras investigaciones multicéntricas orientadas a perfeccionar la práctica clínica en reproducción asistida. La elaboración de este protocolo se llevó a cabo en el Instituto Vida León.

2.4 Hipótesis.

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos como preparación ovárica tiene impacto en los niveles de AMH y número de folículos-ovocito.

Hipótesis nula:

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos como preparación ovárica no tiene impacto en los niveles de AMH y número de folículos-ovocito.

2.5 Objetivo general.

Determinar el impacto del uso de factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica en pacientes con baja reserva ovárica sometidas a terapias de reproducción asistida del Instituto Vida-León, enero 2023 a enero 2024.

2.6 Objetivos específicos.

- Comparar los niveles de Hormona antimulleriana antes y después de la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos.
- Conocer la cuenta folicular antral, el número de ovocitos maduros, la tasa de fertilización y la tasa de blastulación (Día 5) en pacientes sometidas a preparación ovárica con factor estimulante de colonias de granulocitos.

3. Material y métodos.

3.1 Diseño.

Estudio retrospectivo, analítico, comparativo.

Se trata de un estudio el cual se revisaron los expedientes clínicos de todas las pacientes que se sometieron a preparación ovárica a base de factor estimulante de colonias de granulocitos durante el periodo comprendido de enero 2023 a enero 2024, se evaluaron los niveles de hormona Antimulleriana sérica previa y posterior al uso de dicho factor. Al ser un estudio retrospectivo, el mismo se basa en la información ya registrada en los expedientes clínicos y bases de datos electrónicas del centro, sin implicar intervenciones adicionales ni modificaciones en los protocolos terapéuticos establecidos.

3.2 Procedimientos.

Cómo se llevó a cabo el protocolo de preparación ovárica (2023-2024):

Se administró en dos ciclos previos de G-CSF en cada ciclo (Filgastrim® DailyMed, US) 300 microgramos vía subcutánea (abdominal) durante la fase lútea temprana en cada ciclo) previa medición de AMH (COBAsE 411®) en la primera administración y el día del disparo para maduración folicular.

Así mismo se inició en el tercer ciclo la estimulación ovárica controlada bajo los protocolos locales; En el cual se administró en el día 22 del ciclo previo, estradiol 4 mg/día hasta reglar (como preparación ovárica), posteriormente en el tercer día del ciclo se inició la administración de gonadotropinas (Pergoveris® Merk

Serono, México) 300 UI/día/subcutánea, así como (Gonal F® Merk Serono, México) 75 UI/día/subcutánea durante 10-12 días, modificando la dosis y días de preparación dependiendo de las características del paciente, incluida la edad, la AMH, el recuento del folículo antral y el IMC, a lo largo del ciclo de estimulación ovárica controlada se realizó el seguimiento folicular mediante la ecografía transvaginal para evaluar el crecimiento del folículo y los niveles de estradiol sérico (E2), progesterona (P4), hormona luteinizante y FSH. Cuando al menos dos folículos principales alcanzaron los 18 mm de diámetro, se inyectó 5000-10 000 UI de Gonadotrofina Coriónica Humana vía intramuscular (Choriomon® Laboratorios Corne, México) y triptorelina 0,2 mg/subcutánea (Gonapeptyl daily® Ferring, México), seguidas de la extracción de óvulos guiada por ultrasonido transvaginal 36 horas después (aguja de punción ovárica Kitazato® 18G). Posteriormente tras 5 días de cultivo in vitro (Global®), se determinó el número y calidad de embriones D5 mediante la evaluación de desarrollo embrionario (criterios de Gardner y Schoolcraft, 1999).

Los puntos finales secundarios fueron: (1) el número de óvulos obtenidos: el número total de óvulos recogidos durante la recuperación de óvulos; (2) el número total de óvulos en meiosis II y (3) el número de embriones transferibles. Posteriormente se recolectarán en una hoja de datos de Excel y se desarrolló el análisis estadístico.

3.3 Definición del universo.

Pacientes con baja reserva ovárica con preparación ovárica a base de factor estimulante de colonias de granulocitos previa a Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en el instituto VIDA-León de enero 2023 a enero 2024.

3.4 Tamaño de muestra y selección.

Se empleó para el cálculo la base de datos de ciclos de ICSI de pacientes del año 2023 - 2024 del Instituto Vida León.

Donde se obtuvieron los siguientes datos:

Un total 30 ciclos de ICSI con diagnóstico de indicación de baja reserva ovárica y preparación ovárica a base de G-CSF en un año.

Se realizó el cálculo para un nivel de confianza 95% margen de error 5% usando la calculadora: <https://www.qualtrics.com/es/gestion-de-la-experiencia/investigacion/calcular-tomano-muestra/>

Total de la muestra con un mínimo de 28 pacientes.

Al ser un estudio retrospectivo, se realizó un muestreo censal de todas las pacientes que cumplieron criterios de inclusión en el periodo 2023 – 2024.

3.5 Definición de unidades de observación.

Hormona antimulleriana: marcador utilizado para evaluar la reserva ovárica de la mujer, expresado en ng/mL, el cual se analiza de manera sérica en cualquier fase del ciclo folicular (COBASe 411®).

Hormona foliculo estimulante: es una hormona del tipo gonadotropina, que se encuentra en los seres humanos y otros mamíferos. Es sintetizada y secretada por células gonadotropas del lóbulo anterior de la glándula hipófisis. Unidades de medición UI/L. Usualmente medida durante el tercer día del ciclo menstrual.

Hormona gonadotropina coriónica humana fracción beta: Hormona que se encuentra en la sangre y la orina durante el embarazo, cuya unidad de medida es mUI/mL.

3.6 Criterios de inclusión.

Pacientes de Instituto Vida León atendidas entre Enero 2023 a Enero 2024 que hayan recibido preparación ovárica a base de G-CSF previa a ICSI.

Edad entre 20 y los 40 años; Concentración sérica de AMH 0.1 a 1.2 ng/mL; Recuento folicular total antral inferior a 7; Concentración sérica de FSH en el día 3 por debajo de 20 UI/L.

Pacientes con el siguiente protocolo de preparación ovárica: administración dos ciclos previos de G-CSF en cada ciclo (Filgastrim® DailyMed, US) 300 microgramos vía subcutánea (abdominal) durante la fase lútea temprana en cada ciclo) previa medición de AMH (COBAsE 411®) en la primera administración y el día del disparo para maduración folicular.

Resultados de laboratorio disponibles.

3.7 Criterios de exclusión.

Pacientes con protocolo incompleto de preparación ovárica.

Pacientes sin criterios de baja reserva ovárica.

3.8 Criterios de eliminación.

Expedientes incompletos, ilegibles o sin resultados disponibles de laboratorio de embriología o genética.

Pacientes que no hayan realizado ICSI.

3.9 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

La información que se obtuvo de expedientes clínicos y reportes del laboratorio de fertilización in vitro verificando el uso de protocolos.

Se recabaron los datos de la respuesta ovárica monitoreada mediante ecografía transvaginal.

Se recabaron los datos de mediciones de hormona Antimülleriana acentados en el expediente clínico previa a estimulación y posterior a la misma.

Se obtuvieron los resultados de las capturas ovocitarias registradas en expediente y realizadas bajo sedación con guía ecográfica, y se valoraron los resultados de los ovocitos obtenidos y sometidos a ICSI con posterior cultivo embrionario.

Se empleó una hoja de recolección de Excel, con estructura específicamente para este estudio, la cual incluyó las variables descritas previamente: 1) el número de óvulos obtenidos: el número total de óvulos recogidos durante la recuperación de óvulos; (2) el número total de óvulos en metafase II; (3) el número de embriones transferibles y (4) valores de hormona Antimulleriana a previa a estimulación y posterior a la misma.

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

3.10 Plan de descripción, análisis estadístico, procesamiento y presentación de la información.

Los datos fueron capturados en una base electrónica en Microsoft Excel® 365 y posteriormente exportados al programa Epi Info™ versión 7.2.6.0 (CDC, Atlanta, GA, USA) para su análisis estadístico. Previamente se realizó la depuración de la base de datos con revisión de registros, detección de inconsistencias y verificación de valores atípicos.

Las variables cuantitativas continuas, como el nivel sérico de hormona antimulleriana se evaluaron en cuanto a su distribución mediante la prueba de Shapiro–Wilk; en caso de observar distribución normal, se reportaron como media y desviación estándar.

Las variables cualitativas, como calidad embrionaria, se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes.

La fuerza de asociación entre los niveles séricos de AMH y los desenlaces se cuantificaron mediante el cálculo de odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95%.

Los resultados fueron presentados en tablas de distribución de frecuencias, tablas comparativas y tablas cruzadas, complementados con gráficas de barras, diagramas de dispersión e histogramas para una interpretación clara de los hallazgos. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

4. Consideraciones éticas.

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 categoría 1 de riesgo mínimo, ya que se basa en análisis de expedientes clínicos y no se realizarán intervenciones adicionales a las ya establecidas en la práctica médica.

El estudio es una investigación la cual busca determinar la influencia que ejerce el uso de G-CSF de forma retrospectiva en aquellas pacientes que presentan el diagnóstico de baja reserva ovárica, con el fin de mejorar la misma.

El presente estudio es de carácter retrospectivo y será conducido por el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA.

En los documentos de registro solo se incluyó el número de expediente clínico en la hoja capturada de datos exclusivamente para ubicar el paciente en caso de requerir regresar al expediente. Las hojas de captura de datos, manuscritos y documentos anexos a la investigación fueron archivadas en una carpeta identificada con el nombre del estudio y el número de registro, con leyenda de: confidencial.

Este archivo fue resguardado en lugar seguro solo conocido por los investigadores. La información fue vaciada en una base de datos la cual está bajo resguardo del investigador principal e investigador responsable a través de herramientas digitales protegidas con contraseña.

Además, cada uno de los investigadores resguardó los datos en una unidad de USB la cual permanecerá con ellos bajo llave por un periodo de 10 años.

Dado que no se realizó intervención alguna ni contacto directo con las pacientes, y que los datos utilizados corresponden a la práctica clínica habitual, se solicitó al

Comité de Ética en Investigación la exención de consentimiento informado individual.

Se garantizó en todo momento la confidencialidad y la anonimización de la información. Los datos personales identificables fueron eliminados y cada registro fue codificado para el análisis estadístico. Solo los investigadores autorizados tienen acceso a la base de datos protegida con contraseña.

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.

5. Recursos materiales.

Uso de archivos, expedientes clínicos.

Computadora con programa Epi Info y Excel: se digitalizaron las variables a computadoras y se almacenarán en memoria interna y externa en un periodo de 10 años.

6. Recursos financieros.

Este estudio al ser de carácter retrospectivo, no implicó costos adicionales para las pacientes ni para la institución.

Actualmente, no se generó ningún gasto adicional ni para las pacientes ni para el Instituto, ya que el análisis se basó únicamente en la revisión de expedientes

clínicos y bases de datos ya existentes. Para el desarrollo de este trabajo, todos los insumos y costos necesarios fueron cubiertos por el tesista. No se contó con apoyo externo para la publicación. El trabajo fue desarrollado meramente con fines de publicación científica y mérito editorial.

7. Difusión.

Al término los resultados y conclusiones derivadas de nuestra investigación serán primeramente compartidas con el personal directivo de la institución Vida-León (Biología de la Reproducción Humana) y luego con el personal operativo.

Difusión en conferencias nacionales e internacionales en el ámbito de la biología de la reproducción humana, y se someterán a publicaciones ya sea en forma de cartel o en de revista indexada.

Beneficiarios:

Los pacientes con diagnóstico de baja reserva ovárica, presencia de infertilidad, que se somenten a técnicas de reproducción asistida se beneficiarán al poder determinar la eficacia de este medicamento. Asimismo, los especialistas en biología de la reproducción y ginecología recibirán evidencia científica que apoye la toma de decisiones clínicas, lo que en última instancia contribuirá a mejorar la preparación ovárica en este grupo de pacientes.

Los resultados de la investigación proporcionarán información los médicos biólogos de la reproducción sobre estrategias de pretratamiento en pacientes con diagnóstico de baja reserva ovárica.

Alcance de la investigación:

El alcance directo de la investigación radica en futuros pacientes que busquen embarazo y cuenten con diagnóstico de baja reserva ovárica en nuestra institución y otras unidades acreditadas para el manejo de pacientes con infertilidad.

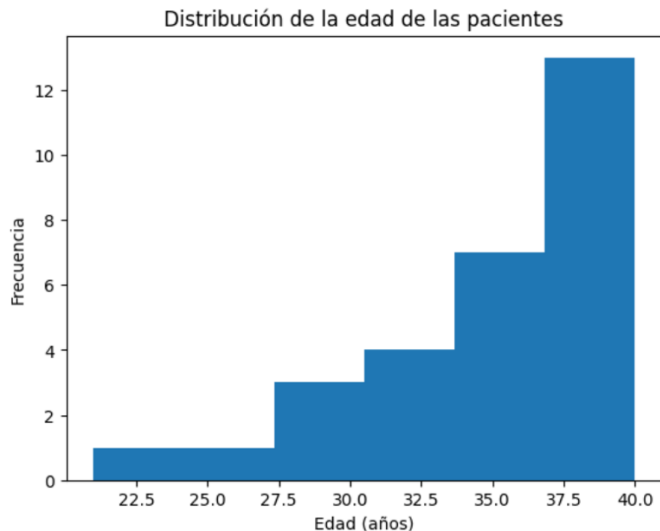
Adicionalmente consideramos por el valor de la investigación es susceptible de realizar estudios prospectivos o multicéntricos para ampliar el conocimiento del tema en México.

8. Resultados.

Se analizaron un total de 30 expedientes, de los cuales se excluyeron a las pacientes que no habían completado el protocolo. El análisis estadístico se realizó mediante una muestra total de 29 pacientes.

En la población total analizada (n= 29), la población de estudio corresponde principalmente a mujeres en edad reproductiva avanzada, con una media de 34.6 años \pm 4.47 años, observándose una mayor incidencia entre los 37 a 40 años de edad (*figura 1*).

Figura 1. Edad.

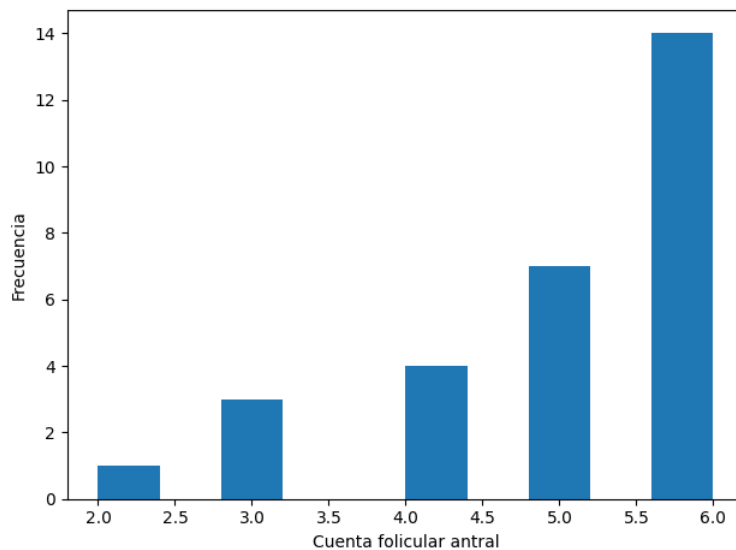


El gráfico muestra la frecuencia de la edad en años, observándose una mayor concentración entre los 37 y 40 años.

Fuente: Impacto del Factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.

En cuanto a la cuenta folicular antral, presentó una media de 5.03 ± 1.18 folículos, con una mediana de 5 folículos y un rango de 2 a 6, lo que indica una reserva folicular basal disminuida en la población estudiada (*figura 2*).

Figura 2. Distribución de cuenta folicular antral.

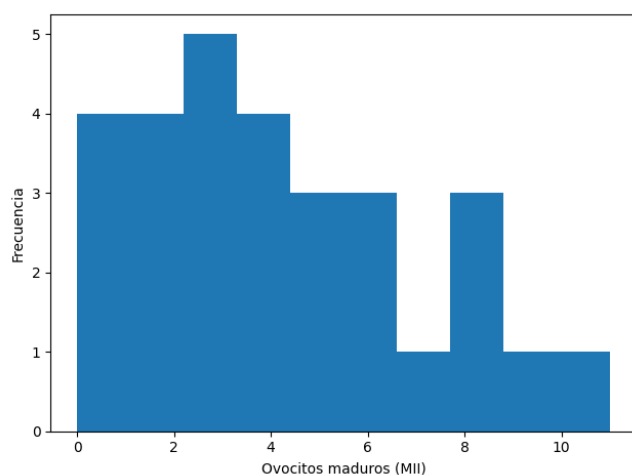


Distribución de la cuenta folicular antral en las pacientes incluidas en el estudio ($n = 29$). El gráfico muestra la frecuencia del número de folículos antrales observados, evidenciándose una variabilidad interindividual propia de una población sometida a estimulación ovárica.

Fuente: Impacto del Factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.

El número de ovocitos maduros (MII) obtenidos posterior a la estimulación ovárica mostró una media de 4.34 ± 2.72 ovocitos, con una mediana de 4 ovocitos y un rango que osciló entre 0 y 11 ovocitos maduros, evidenciando variabilidad en la respuesta ovárica individual (*figura 3*).

Figura 3. Distribución de ovocitos maduros (MII).

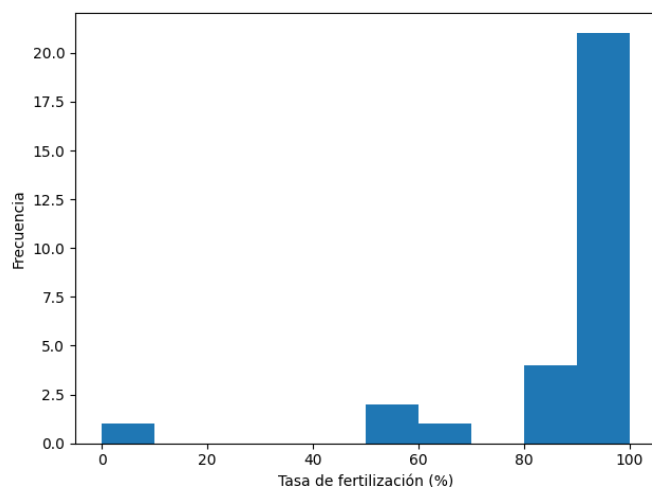


Distribución del número de ovocitos maduros obtenidos tras la estimulación ovárica en las pacientes del estudio ($n = 29$). Se observa una dispersión moderada en la cantidad de ovocitos maduros, lo cual sugiere diferencias individuales en la respuesta ovárica.

Fuente: Impacto del Factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.

La tasa de fertilización, presentó una media de 89.82 ± 22.10 %, con una mediana de 100 %, y un rango de 0 a 100 %. La mediana sugiere que la mayoría de los ciclos lograron fertilización en su gran mayoría de los ovocitos maduros (*figura 4*).

Figura 4. Distribución de tasa de fertilización (%).

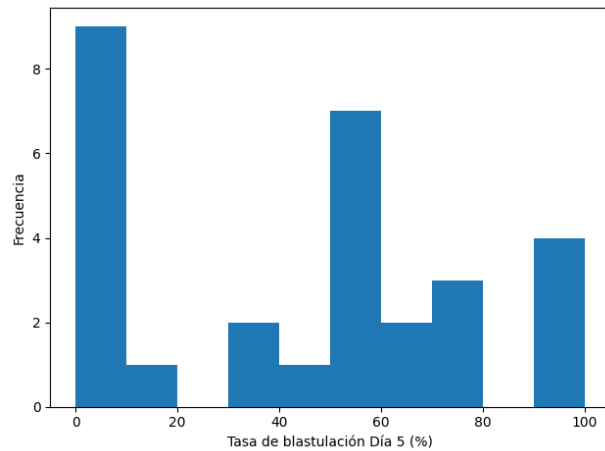


Distribución de la tasa de fertilización en las pacientes incluidas en el estudio (n = 29). La gráfica representa el porcentaje de ovocitos fertilizados respecto al total de ovocitos maduros.

Fuente: Impacto del Factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.

Respecto a la tasa de blastulación al día 5, evaluada en 29 ciclos, presentó una media de 42.55 ± 35.28 %, con una mediana de 50 %, y un rango amplio entre 0 y 100 %, reflejando una considerable heterogeneidad en el desarrollo embrionario hasta estadio de blastocisto (*figura 5*). (tabla 1).

Figura 5. Distribución de tasa de blastulación día 5 (%).



Distribución de la tasa de blastulación al día 5 en las pacientes del estudio (n = 29). El gráfico ilustra el porcentaje de embriones que alcanzaron el estadio de blastocisto (día 5).

Fuente: Impacto del Factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.

Tabla 1. Resultados.

Variable	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
<i>Edad</i>	34.59 ±4.47	35	21	40
<i>Cuenta folicular antral inicial</i>	4.69 ±1.49	5	1	6
<i>Cuenta folicular antral final</i>	5.38 ±1.66	6	2	10
<i>Ovocitos Maduros (MI)</i>	4.34 ±2.72	4	0	11
<i>Tasa fertilización</i>	89.82 ±22.1	100	0	100
<i>Tasa blastulación</i>	42.55 ±35.28	50	0	100

Fuente: Impacto del Factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.

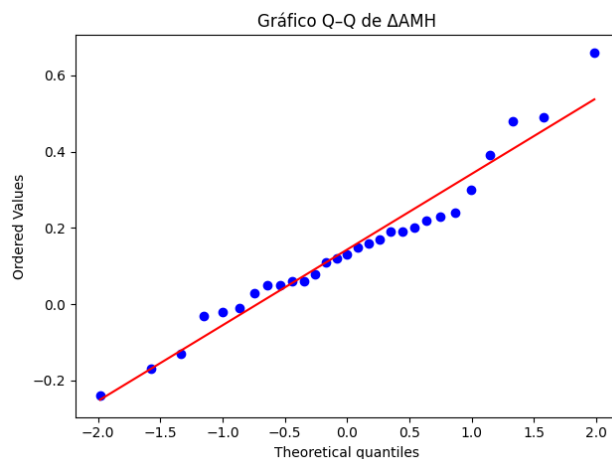
Nota. Valores expresados como media ± desviación estándar.

Análisis comparativo de los resultados de niveles de AMH (pre y post test)

Al comparar la población total respecto a los valores de AMH de forma inicial y final, se realizó el cálculo de la media de la AMH basal (0.49 ± 0.29 ng/mL) y la media de la AMH post G-CSF(0.64 ± 0.33 ng/mL), en la cual el cambio de la media fue de 0.14 ± 0.19 ng/mL, con lo que se observó un incremento promedio de la AMH posterior al uso del G-CSF.

Posteriormente se aplicó la prueba de Shapiro–Wilk, en la cual ayudó a establecer la asociación en base a la normalidad del cambio obteniendo una $p= 0.368$, posteriormente y de acuerdo a la naturaleza de la distribución la cual se clasificó como normal, la comparación pareada mediante la prueba t de Student mostró una diferencia estadísticamente significativa ($t = 3.96$; $gl = 28$; $p = 0.00047$), lo que indica un aumento significativo de los niveles séricos de AMH posterior al uso de G-CSF. (El resultado fue verificado mediante Wilcoxon: $p = 0.0003$). (figura 6)

Figura 6. Gráfico Q-Q de Δ AMH.



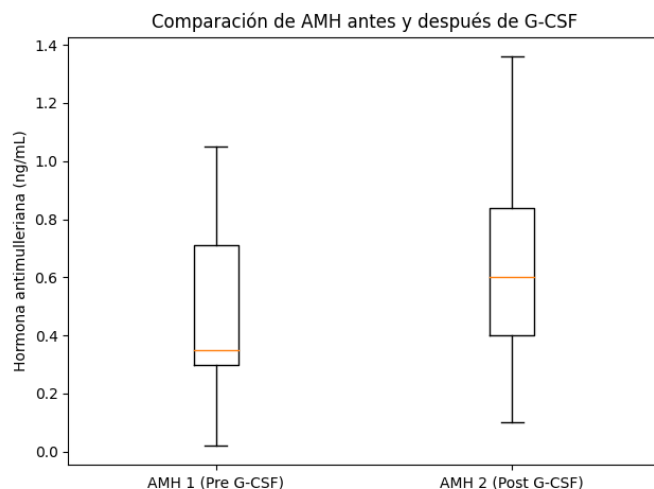
El gráfico Q–Q de las diferencias de AMH mostró una alineación adecuada de los cuantiles observados con los cuantiles teóricos de una distribución normal, lo que

sugiere normalidad de las diferencias y respalda el uso de la prueba t de Student pareada.

Fuente: Impacto del Factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.

Por lo que de acuerdo a el análisis estadístico previo existe asociación estadísticamente significativa entre el uso de G-CSF y el incremento de los niveles séricos de AMH. (*figura 7*).

Figura 7. Comparativa AMH 1 vs AMH 2.



Comparación de los valores de hormona antimulleriana antes (AMH 1) y después (AMH 2) de la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos. La gráfica de cajas muestra la mediana, el rango intercuartílico y los valores extremos.

Fuente: Impacto del Factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.

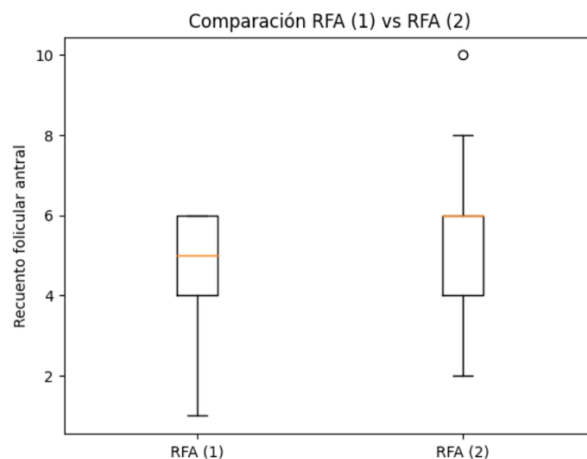
Análisis comparativo de los resultados del recuento folicular antral (pre y post test)

El recuento folicular antral ultrasonográfico (RFA) mostró un incremento tras la intervención, pasando de una media de 4.69 ± 1.49 folículos antrales en la medición ultrasonográfica basal a 5.38 ± 1.66 folículos antrales en la evaluación

ultrasonográfica posterior. La mediana aumentó de 5 a 6 folículos, evidenciando una tendencia general hacia una mejor respuesta ovárica.

La evaluación de normalidad mediante la prueba de Shapiro–Wilk indicó que el RFA basal no presentó una distribución normal ($p < 0.05$), por lo que se empleó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para la comparación pareada. El análisis mostró una diferencia con un valor de $p = 0.05$, sugiriendo una tendencia estadísticamente significativa al incremento del RFA posterior a la intervención. (figura 8).

Figura 8. Comparativa RFA 1 vs RFA 2.



El diagrama de cajas muestra la distribución del recuento folicular antral en la evaluación basal (RFA 1) y en la evaluación posterior (RFA 2). La línea central representa la mediana, las cajas el rango intercuartílico y los bigotes los valores mínimo y máximo. Se observa un desplazamiento de la mediana hacia valores superiores en RFA (2), lo que indica un incremento del recuento folicular antral tras la intervención.

Fuente: Impacto del Factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.

Desde el punto de vista clínico, este aumento resulta relevante, ya que un mayor recuento folicular antral se asocia con una mejor reserva ovárica y potencial respuesta a la estimulación.

Evaluación de efectos secundarios

Respecto a efectos adversos reportados durante el uso de G-CSF, se reportaron tres casos con dolor en el sitio de aplicación, sin otros efectos adversos reportados durante el seguimiento.

9. Discusión

La reserva ovárica constituye uno de los principales determinantes de la capacidad reproductiva en la mujer, así como del pronóstico en los tratamientos de reproducción asistida. La baja reserva ovárica representa uno de los principales desafíos en la medicina reproductiva hoy en día, particularmente en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida, donde se ven afectados los resultados de la estimulación ovárica, respecto a menor número de ovocitos recuperados y disminución en las tasas de embarazo. En este contexto, la búsqueda de intervenciones capaces de mejorar la función ovárica como plasma rico en plaquetas intraovárico, activación ovárica, células madre, DuoStim, G-CSF, entre otros, han adquirido especial importancia. Una de estas estrategias, el uso de G-CSF, comentado previamente, es analizado en el presente estudio en pacientes con diagnóstico de baja reserva ovárica.

El abordaje detallado de la reserva ovárica resulta primordial para la toma de decisiones clínicas, la individualización de los protocolos de estimulación ovárica y el pronóstico en cuanto a las tasas de éxito reproductivo. Entre los marcadores séricos disponibles para la valoración de la reserva ovárica, la concentración sérica AMH ha demostrado ser indicador confiable y reproducible de la reserva ovárica, dado que refleja de manera indirecta el número de folículos antrales disponibles al

inicio del ciclo y establece una relación estrecha con la respuesta ovárica ante la estimulación (Ferraretti, A. P., La Marca, A., Fauser, B. C., 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* (Oxford, England), 26(7), 1616–1624. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>; Practice Committee of the ASRM, 2020).

Como previamente se mencionó su importancia, la AMH es producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales, además se considera uno de los marcadores más fiables y reproducibles de la reserva ovárica. A diferencia de otras hormonas, presenta una variabilidad mínima durante el ciclo folicular, por lo que el incremento observado tras la intervención difícilmente puede atribuirse a fluctuaciones fisiológicas. En el análisis estadístico del presente estudio, reportó que la diferencia pre y post tratamiento mostró una significancia estadística robusta ($p < 0.001$), lo que indica que la probabilidad de que este hallazgo sea producto del azar es extremadamente baja y respalda la asociación entre la administración de G-CSF y la mejoría del marcador de reserva ovárica.

Además en este estudio se observó un incremento del RFA posterior a la intervención, reflejado por un aumento tanto de la media como de la mediana, así como por una ampliación del rango de valores máximos. Este hallazgo sugiere un posible efecto positivo sobre la dinámica folicular ovárica y la activación de folículos previamente no visibles mediante ultrasonido. Desde el punto de vista clínico, incluso incrementos modestos en el RFA pueden traducirse en una mejor respuesta a la estimulación ovárica y un mayor número de ovocitos recuperados, lo cual coincide con lo reportado en estudios previos realizados en mujeres con baja reserva ovárica (Jinno, M., Tamaoka, Y., Teruya, K., Watanabe, A., Hatakeyama, N., Goda, T., Kimata, H., & Jinno, Y. (2023). Granulocyte colony-stimulating factor priming improves embryos and pregnancy rate in patients with poor ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 21(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01082-w>).

El análisis estadístico pareado mostró una diferencia con significancia estadística, lo cual establece una tendencia consistente hacia el incremento del RFA tras la intervención. Este tipo de comportamiento ha sido descrito previamente en estudios clínicos con tamaños de muestra limitados, donde los efectos biológicos relevantes no siempre alcanzan una significancia estadística robusta, pero mantienen una asociación fisiopatológica y clínica coherente (Ferraretti, A. P., La Marca, A., Fauser, B. C., 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* (Oxford, England), 26(7), 1616–1624. <https://doi.org/10.1093/humrep/der092>). En este sentido, la interpretación de los resultados debe considerar la magnitud del efecto y su concordancia con la evidencia científica existente.

Los resultados obtenidos son consistentes con la evidencia clínica reciente. Jinno et al. demostraron, en un ensayo clínico aleatorizado, que el uso de G-CSF como priming ovárico en pacientes con baja reserva no solo aumenta de manera significativa los niveles séricos de AMH ($p < 0.05$), sino que también mejora parámetros importantes del tratamiento reproductivo, como el desarrollo embrionario (Jinno, M., Tamaoka, Y., Teruya, K., Watanabe, A., Hatakeyama, N., Goda, T., Kimata, H., & Jinno, Y. (2023). Granulocyte colony-stimulating factor priming improves embryos and pregnancy rate in patients with poor ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 21(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01082-w>). Dichos autores plantean que el aumento de AMH refleja una estimulación del crecimiento de folículos preantrales, hipótesis que resulta congruente con los resultados del presente estudio, donde el incremento hormonal se acompañó de una evolución embrionaria favorables en su mayoría.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la literatura ha documentado ampliamente la expresión del receptor de G-CSF en tejido ovárico, que es un punto clave de la farmacodinámica del fármaco empleado, y resulta indispensable comprender su

importancia. La revisión de Eftekhar et al. describe que el G-CSF participa en múltiples procesos primordiales para la función ovárica, tales como la angiogénesis, la proliferación celular y la inmunomodulación local, influyendo de manera directa en la función folicular y la calidad ovocitaria (Eftekhar, M., Naghshineh, E., & Khani, P. (2018). Role of granulocyte colony-stimulating factor in human reproduction. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 23, 7. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_628_17). Estos mecanismos son punto clave para la supervivencia y el desarrollo folicular temprano, y proporcionan una base biológica sólida para explicar el aumento de AMH observado tras la administración de G-CSF. En este sentido, el efecto del G-CSF sugiere ir más allá de una simple modulación hormonal, actuando directamente sobre el microambiente ovárico y favoreciendo la actividad funcional de las células de la granulosa.

De forma complementaria a los estudios mencionados previamente, existen estudios, los cuales han sugerido que el G-CSF podría influir positivamente en la calidad ovocitaria y en el potencial de desarrollo embrionario. Ledée et al. (2013) demostraron que concentraciones elevadas de G-CSF en el líquido folicular se relacionan de manera significativa con mayores tasas de implantación (AuROC (95% IC) 0.77, p 0.0001), independientemente de la morfología embrionaria convencional. En dicho estudio, los autores observaron que los embriones provenientes de folículos con altos niveles de G-CSF presentaron una probabilidad de implantación significativamente mayor comparados con aquellos provenientes de folículos con concentraciones bajas de esta citocina, lo que sugiere que el G-CSF actúa como un marcador funcional de competencia ovocitaria más allá de la evaluación morfológica.

De manera concordante, Scarpellini y Sbracia (2012) reportaron que el G-CSF presente en el líquido folicular se correlaciona positivamente con la calidad embrionaria y con el éxito de la implantación en ciclos de fertilización in vitro. Los autores señalaron que los ovocitos expuestos a mayores concentraciones de G-CSF mostraron una mayor capacidad de fertilización y dieron origen a embriones

con mejor potencial de desarrollo, así como una tasa de embarazo superior (42.2% (16/45), en comparación con el 15.9% (7/44) del grupo de control) lo que respalda la hipótesis de un efecto cualitativo del G-CSF sobre la función ovárica. Estos hallazgos sugieren que el G-CSF no solo refleja el estado del microambiente folicular, sino que podría participar activamente en la regulación de procesos clave de desarrollo embrionario.

Aunque el presente estudio no evaluó de manera directa las concentraciones de G-CSF en el líquido folicular ni marcadores moleculares específicos de calidad ovocitaria, los resultados observados en las tasas de fertilización y blastulación sugieren un posible efecto cualitativo positivo adicional de la citocina. En conjunto, la evidencia disponible respalda la plausibilidad biológica de que el G-CSF contribuya no solo al incremento cuantitativo del recuento folicular antral, sino también a la mejora funcional del ovocito y del desarrollo embrionario temprano, lo que podría traducirse en mejores desenlaces reproductivos.

La evidencia emergente respalda la necesidad de continuar investigando el papel del G-CSF en pacientes con baja reserva ovárica. El protocolo multicéntrico descrito por Zeng et al. (2023), que integra centros de reproducción asistida de Asia y Europa, destaca que la administración adyuvante de G-CSF ha mostrado resultados preliminares prometedores, incluyendo un incremento en el número de ovocitos recuperados, una mejor tasa de embriones de buena calidad y una tendencia hacia mayores tasas de embarazo clínico. No obstante, los autores remarcan que dichos beneficios aún presentan heterogeneidad entre los estudios y que los desenlaces finales, como la tasa de recién nacido vivo, no han sido evaluados de manera concluyente en poblaciones amplias y homogéneas.

Entre los estudios preliminares que han sustentado el desarrollo de este protocolo se encuentran los trabajos de Gleicher et al. (2011, 2013), quienes reportaron mejoras en la respuesta ovárica y en el número de ovocitos recuperados tras la administración de G-CSF en mujeres con baja reserva ovárica. Asimismo, Scarpellini y Sbracia (2012) y Ledée et al. (2013) aportaron evidencia sobre el papel

del G-CSF como marcador funcional de competencia ovocitaria y potencial implantatorio, al demostrar asociaciones significativas entre concentraciones elevadas de G-CSF en el líquido folicular, mejor calidad embrionaria y mayores tasas de implantación. Más recientemente, Jinno et al. (2023) reportaron en un ensayo clínico controlado que el priming con G-CSF previo a ciclos de FIV se asoció con incrementos significativos en la AMH, una mejora en el desarrollo embrionario y mayores tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo en pacientes con baja reserva ovárica.

En conjunto, estos estudios preliminares y ensayos clínicos individuales han contribuido a establecer una base lógica para el uso del G-CSF como estrategia adyuvante en reproducción asistida en aquellas pacientes con baja reserva ovárica; sin embargo, también han puesto de manifiesto la necesidad de estudios de mayor escala y con metodologías homogéneas. En concordancia con esta perspectiva, los hallazgos del presente estudio aportan evidencia clínica adicional que refuerza la utilidad del uso del G-CSF como estrategia adyuvante en pacientes con baja reserva ovárica, particularmente en términos del incremento del recuento folicular antral y de la mejora potencial de la función ovárica.

Entre las fortalezas metodológicas del presente estudio destaca el diseño pareado, en el cual cada paciente actuó como su propio control, reduciendo de manera significativa la variabilidad interindividual y permitiendo detectar cambios reales atribuibles a la intervención. Asimismo, la comprobación de la normalidad de las diferencias y la aplicación complementaria de pruebas paramétricas y no paramétricas fortalecen la validez estadística de los resultados. No obstante, estos deben interpretarse considerando ciertas limitaciones. El diseño retrospectivo impide establecer una relación causal definitiva entre la administración de G-CSF y el incremento de AMH; el tamaño muestral relativamente reducido limita la generalización de los resultados; y la ausencia de un grupo control externo dificulta comparaciones directas con poblaciones no expuestas a la intervención, limitaciones similares a las descritas en otros estudios observacionales sobre G-CSF en reproducción humana (Eftekhari, M., Naghshineh, E., & Khani, P. (2018).

Role of granulocyte colony-stimulating factor in human reproduction. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 23, 7. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_628_17; Jinno, M., Tamaoka, Y., Teruya, K., Watanabe, A., Hatakeyama, N., Goda, T., Kimata, H., & Jinno, Y. (2023). Granulocyte colony-stimulating factor priming improves embryos and pregnancy rate in patients with poor ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 21(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01082-w>). Adicionalmente, el estudio se centró principalmente en el cambio de AMH como marcador de reserva ovárica, sin evaluar desenlaces clínicos de mayor impacto, como tasa de embarazo clínico, recién nacido vivo o resultados perinatales (Akdemir, A., Zeybek, B., Akman, L., Ergenoglu, A. M., Yeniel, A. O., Erbas, O., Yavasoglu, A., Terek, M. C., & Taskiran, D. (2014). Granulocyte-colony stimulating factor decreases the extent of ovarian damage caused by cisplatin in an experimental rat model. *Journal of gynecologic oncology*, 25(4), 328–333. <https://doi.org/10.3802/jgo.2014.25.4.328>).

A pesar de estas limitaciones, la consistencia entre los resultados obtenidos y la literatura científica actual sugiere que el incremento de AMH observado responde a un efecto biológico real del G-CSF sobre la función ovárica. Futuros estudios deberán enfocarse en ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, con mayor tamaño muestral, que evalúen no solo marcadores hormonales, sino también resultados clínicos. Asimismo, la incorporación de estudios moleculares que analicen la dinámica mitocondrial ovocitaria y la expresión génica en células de la granulosa podría aportar información valiosa y permitir una mejor comprensión del papel del G-CSF en la fisiología ovárica.

En conjunto, los hallazgos del presente estudio se alinean con la evidencia científica existente y aportan información relevante sobre el posible papel del G-CSF en la modulación de la reserva ovárica funcional. El incremento del RFA observado sugiere que esta intervención podría constituir una estrategia prometedora para mejorar el pronóstico reproductivo en mujeres con baja reserva ovárica. No obstante, se requieren estudios adicionales con mayor tamaño muestral y

seguimiento a largo plazo para confirmar estos resultados y establecer recomendaciones clínicas basadas en evidencia sólida.

10. Conclusiones.

- a) La población analizada, la administración del G-CSF se relacionó con un aumento estadísticamente significativo de los niveles séricos de hormona antimulleriana y recuento folicular antral ($p < 0.05$).
- b) La comparación pareada de los valores de AMH y RFA antes y después de la intervención permitió identificar este cambio, cumpliendo con el objetivo principal del estudio.
- c) Los resultados aportan evidencia preliminar sobre el posible efecto benéfico del G-CSF como modulador de la función ovárica. Se sugiere la realización de estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra y un diseño controlado que permitan confirmar estos hallazgos.

11. Propuestas.

Realizar estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que evalúen el efecto del G-CSF en pacientes con baja reserva ovárica, comparándolo con protocolos convencionales de estimulación ovárica, que incluyan poblaciones con diferentes características demográficas y clínicas (edad materna avanzada, diferentes etiologías de baja reserva ovárica), lo que permitiría evaluar la generalización de los resultados y definir subgrupos de pacientes que podrían beneficiarse en mayor medida del uso de G-CSF.

Desarrollar estudios comparativos que evalúen diferentes esquemas de dosificación, vías y momentos de administración del G-CSF (fase lútea, fase folicular temprana o como priming ovárico), con el objetivo de establecer protocolos estandarizados que maximicen su eficacia y seguridad en pacientes con baja reserva ovárica.

Considerar el G-CSF como una estrategia adyuvante dentro de los protocolos de reproducción asistida para pacientes con baja reserva ovárica, siempre bajo un marco de investigación clínica controlada y con seguimiento a largo plazo de seguridad y eficacia.

12. Referencias bibliográficas.

1. Jirge, P. R. (2016). Poor ovarian reserve. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 9(2), 63–69. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.183514>
2. Hansen, K. R., Knowlton, N. S., Thyer, A. C., Charleston, J. S., Soules, M. R., & Klein, N. A. (2008). A new model of reproductive aging: The decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reproduction*, 23(3), 699–708. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem408>
3. Cedars, M. I. (2022). Evaluation of female fertility—AMH and ovarian reserve testing. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(6), 1510–1519. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac039>
4. Xu, J., Bishop, C. V., Lawson, M. S., Park, B. S., & Xu, F. (2016). Anti-Müllerian hormone promotes pre-antral follicle growth but inhibits antral follicle maturation and dominant follicle selection in primates. *Human Reproduction*, 31(7), 15221530. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew100>
5. Zhu, Q., Li, Y., Ma, J., Ma, H., & Liang, X. (2023). Potential factors result in diminished ovarian reserve: A comprehensive review. *Journal of Ovarian Research*, 16(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01296-x>
6. Tal, R., & Seifer, D. B. (2017). Ovarian reserve testing: A user's guide. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(2), 129–140. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.027>
7. Islam, U. N., Begum, A., Rahman, F., Haq, M. A., Kumar, S., Chowdhury, K., Sinha, S., Haque, M., & Ahmad, R. (2023). The relationship between serum anti-Müllerian hormone and basal antral follicle count in infertile

women under 35 years: An assessment of ovarian reserve. *Cureus*, 15(12), e50181. <https://doi.org/10.7759/cureus.50181>

8. Jirge, P. R. (2018). Poor ovarian reserve. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 9(2), 63–69. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.183514>
9. Björvang, R. D., Hassan, J., Stefopoulou, M., Gemzell-Danielsson, K., Pedrelli, M., Kiviranta, H., Rantakokko, P., Ruokojärvi, P., Lindh, C. H., Acharya, G., & Damdimopoulou, P. (2021). Persistent organic pollutants and the size of ovarian reserve in reproductive-aged women. *Environment International*, 155, 106589. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106589>
10. Hazarika, S., Dasari, P., Chanu, S. M., & Basu, S. (2023). Factors associated with poor ovarian reserve in young infertile women: A hospital-based cohort study. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 16(2), 140–147. https://doi.org/10.4103/jhrs.jhrs_28_23
11. Abu-Musa, A., Haahr, T., & Humaidan, P. (2020). Novel physiology and definition of poor ovarian response: Clinical recommendations. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2110. <https://doi.org/10.3390/ijms21062110>
12. Di Guardo, F., Pluchino, N., & Drakopoulos, P. (2023). Treatment modalities for poor ovarian responders. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 17. <https://doi.org/10.1177/26334941221147464>
13. Hübel, K., & Engert, A. (2003). Clinical applications of granulocyte colony-stimulating factor: An update and summary. *Annals of Hematology*, 82(4), 207–213. <https://doi.org/10.1007/s00277-003-0628-y>
14. Eftekhari, M., Naghshineh, E., & Khani, P. (2018). Role of granulocyte colony-stimulating factor in human reproduction. *Journal of Research in Medical Sciences*, 23, 7. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_628_17
15. Scarpellini, F., Sbracia, M., & Patella, A. (2009). Pharmacological supplementation of G-CSF in the ART (assisted reproductive technologies) treatment cycles of low responder women. *Journal of Reproductive Immunology*, 81, 158–159.

16. Akdemir, A., Zeybek, B., Akman, L., Ergenoglu, A. M., Yeniel, A. O., Erbas, O., et al. (2014). Granulocyte-colony stimulating factor decreases the extent of ovarian damage caused by cisplatin in an experimental rat model. *Journal of Gynecologic Oncology*, 25(4), 328–333. <https://doi.org/10.3802/jgo.2014.25.4.328>
17. Zeng, X., Du, L., Yang, H., & Wang, F. (2023). Efficacy and safety of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with poor ovarian response: Protocol for a multicentre, randomised, controlled trial. *BMJ Open*, 13(12), e074135. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-074135>
18. Buigues, A., Marchante, M., de Miguel-Gómez, L., Martínez, J., Cervelló, I., Pellicer, A., & Herraiz, S. (2021). Stem cell-secreted factor therapy regenerates the ovarian niche and rescues follicles. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(1), 65.e1–65.e14. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.01.023>
19. Jinno, M., Tamaoka, Y., Teruya, K., Watanabe, A., Hatakeyama, N., Goda, T., Kimata, H., & Jinno, Y. (2023). Granulocyte colony-stimulating factor priming improves embryos and pregnancy rate in patients with poor ovarian reserve: A randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 21(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01082-w>
20. Cruz, M., Alecsandru, D., García-Velasco, J. A., & Requena, A. (2019). Use of granulocyte colony-stimulating factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes. *Reproductive BioMedicine Online*, 39, 976–980. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.09.008>
21. Vaiarelli, A., Cimadomo, D., Petriglia, C., Conforti, A., Alviggi, C., Ubaldi, N., Ledda, S., Ferrero, S., Rienzi, L., & Ubaldi, F. M. (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>

22. Rodríguez-Varela, C., Herraiz, S., & Labarta, E. (2021). Mitochondrial enrichment in infertile patients: A review of different mitochondrial replacement therapies. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 15. <https://doi.org/10.1177/26334941211023544>
23. Wu, L., Su, F., Luo, P., Dong, Q., Ma, M., & Ye, G. (2024). The efficacy of platelet-rich plasma on women with poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *Platelets*, 35(1), 2292612. <https://doi.org/10.1080/09537104.2023.2292612>.

13. Anexos.



**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:

"IMPACTO DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS EN LA RESPUESTA OVÁRICA DE PACIENTES CON BAJA RESERVA EN EL INSTITUTO VIDA DE 2023 -2024."

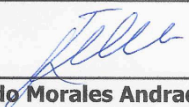
INVESTIGADOR: Med. Gral. Roberto Huerta Jiménez.

No. DE REGISTRO ESTATAL:

1961/21-11-2025/INSTITUTO DE CIENCIAS EN REPRODUCCIÓN HUMANA, VIDA, LEÓN,
GUANAJUATO/Residente de biología de la reproducción/Med. Gral. Roberto Huerta Jiménez.

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 08 de diciembre del 2025.

Carta confidencialidad

Fecha _____

Yo Antonio _____ Martin Gutierrez Gutierrez con Registro Federal de Contribuyentes número CP:10652020 con domicilio ubicado en plaza las américas, paseo del moral No 407 Jardines del Moral CP: 37160 como investigador responsable en el protocolo:

Impacto del factor estimulante de colonias de granulocitos en la respuesta ovárica de pacientes con baja reserva en el Instituto Vida de 2023 - 2024.

DECLARO Y ME COMPROMETO A:

1. Guardar absoluta confidencialidad sobre toda la información obtenida directa o indirectamente de los participantes del estudio, incluyendo pero no limitado a: datos clínicos, resultados de laboratorio, registros médicos, material audiovisual, e información personal y/o sensible.
2. No divulgar, reproducir ni utilizar con fines distintos a los expresamente establecidos en el protocolo, ningún dato recabado durante la investigación, sin la autorización expresa del Comité de Ética y del Instituto VIDA.
3. Respetar la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, así como lo establecido en la Ley General de Salud, el Reglamento en Materia de Investigación para la Salud, y las Normas Oficiales Mexicanas aplicables.
4. Archivar y proteger toda la documentación física y digital relacionada con la investigación en un lugar seguro, bajo llave y con acceso restringido, durante un periodo mínimo de cinco años, de acuerdo con la normativa vigente.
5. En caso de incumplimiento, aceptar las responsabilidades legales y administrativas correspondientes.

Nombre y Firma del investigador

Fecha: _____

Método de recolección de datos

Ficha Identificación	
Edad	
Número de capturas foliculares	
Niveles de AMH (ng/ml)	
Niveles de FSH (UI/L)	
EBC	
Aplicación Factor estimulante de colonias de granulocitos	
Captura folicular (# y madurez)	
Fertilización y desarrollo embrionario.	
Transferencia.	
Niveles de HCG- beta	

Carta de dispensa de consentimiento informado.

Título del estudio:

“IMPACTO DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS EN LA RESPUESTA OVÁRICA DE PACIENTES CON BAJA RESERVA EN EL INSTITUTO VIDA DE 2023 - 2024.”

Justificación de la dispensa:

El presente proyecto es un estudio observacional, retrospectivo y sin riesgo, ya que únicamente se revisarán expedientes clínicos de pacientes atendidas en el Instituto Vida León durante el periodo 2023–2024.

No se realizarán procedimientos adicionales, ni contacto directo con los pacientes. La información será anonimizada y tratada con estricta confidencialidad, conforme a lo establecido en la Ley General de Salud (artículo 100 Bis 2), la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares, y la NOM-012-SSA3-2012.

De acuerdo con el artículo 21 de la NOM-012-SSA3-2012, se considera que este estudio no implica riesgo para los sujetos, por lo que el consentimiento informado puede ser dispensado por el Comité de Ética en Investigación, siempre y cuando se asegure la confidencialidad y el uso con fines exclusivamente científicos.

En virtud de lo anterior, solicito respetuosamente a este Comité de Ética en Investigación se otorgue la dispensa de consentimiento informado individual para los participantes incluidos en este estudio.

Atentamente,

Dr. Roberto Huerta Jiménez

Investigador responsable

Dr. Antonio Martín Gutiérrez Gutiérrez

Asesor Responsable

Lugar y fecha: _____