



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE QUERETARO

FACULTAD DE MEDICINA

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA CON INICIO EN DIFERENTES FASES DEL CICLO MENSTRUAL Y SU IMPACTO SOBRE LOS RESULTADOS EN FERTILIZACIÓN IN VITRO. ESTUDIO RETROSPECTIVO.

Tesis

Que como parte de los requisitos
para obtener el Diploma de la

ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Presenta:

ALDO FERRIÑO IRIARTE

Dirigido por:

DRA. ARIANA ARLEN RAMIREZ MACIAS

Co-Director

M.C. CLAUDIA GONZÁLEZ ORTEGA

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

**“ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA CON INICIO EN DIFERENTES FASES DEL CICLO
MENSTRUAL Y SU IMPACTO SOBRE LOS RESULTADOS EN FERTILIZACIÓN IN VITRO. ESTUDIO
RETROSPECTIVO.”**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de la
ESPECIALIDAD BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Presenta:

ALDO FERRIÑO IRIARTE

Dirigido por:

DRA. ARIANA ARLEN RAMÍREZ MACIAS

Co-dirigido por:

M.C. CLAUDIA GONZÁLEZ ORTEGA

Presidente: Dra. Ariana Arlen Ramírez Macias

Secretario: M.C. Claudia González Ortega

Vocal: Dr. Nicolas Camacho Calderón

Suplente: Med. Esp. María del Rosario Romo
Rodríguez

Suplente: Dr. Antonio Martin Gutiérrez
Gutiérrez

Centro Universitario, Querétaro, Qro.

DEDICATORIA

A mi esposa Montse y a mi hijo Bruno por ser mis motores de crecimiento personal y profesional.

AGRADECIMIENTO

Al Instituto de Ciencias en Reproducción Vida y a mi maestro y mentor el Dr. Antonio Martin Gutiérrez Gutiérrez, le expreso mi más sincero agradecimiento por brindarme la oportunidad de aprender a ser un mejor medico bajo su guía y ejemplo.

A mis directoras de tesis Dra. Ariana Arlen Ramírez Macias y M.C. Claudia González Ortega por su apoyo y dedicación en la creación de este proyecto.

A la Universidad Autónoma de Querétaro por brindarnos el espacio y recursos necesarios para nuestra especialidad y en específico al Dr. Nicolas Camacho Calderón por su amabilidad y constante orientación en nuestro proceso académico como primera generación de la especialidad en Biología de la Reproducción.

RESUMEN

Introducción: La estimulación ovárica controlada es un paso fundamental en los tratamientos de fertilización in vitro (FIV). Tradicionalmente, se inicia durante la fase folicular temprana del ciclo menstrual; sin embargo, el conocimiento actual sobre la existencia de múltiples oleadas foliculares ha permitido desarrollar protocolos de inicio flexible que permiten comenzar la estimulación en diferentes fases del ciclo. Aunque estos protocolos han demostrado ser útiles en contextos específicos como la preservación urgente de la fertilidad, aún existe evidencia limitada sobre su impacto en los resultados reproductivos al ser evaluados en poblaciones estadísticamente homogéneas.

Objetivo: Evaluar el impacto del inicio flexible de la estimulación ovárica en fase folicular tardía y fase lútea sobre los resultados de ciclos de fertilización in vitro en comparación con el inicio convencional en fase folicular temprana.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y comparativo en el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA. Se analizaron expedientes de ciclos de estimulación ovárica controlada realizados entre enero de 2024 y noviembre de 2025 en mujeres menores de 35 años con óvulos propios y en ciclos de donación de óvulos. Los ciclos se clasificaron en inicio convencional (días 1–3 del ciclo menstrual) e inicio flexible (desde día 4 en adelante), con subanálisis en fase folicular tardía y fase lútea. Se evaluaron variables de laboratorio y resultados clínicos reproductivos.

Resultados: Se analizaron 316 ciclos de tratamiento. En ciclos con óvulos propios no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el inicio convencional y el inicio flexible en recuperación ovocitaria, número de ovocitos maduros, tasas de fertilización, clivaje o blastulación. De igual manera, las tasas de embarazo bioquímico, embarazo clínico, aborto y recién nacido vivo fueron comparables entre grupos. En ciclos de donación de óvulos se observó una mayor recuperación ovocitaria y mayor número de ovocitos maduros en el grupo de inicio flexible ($p < 0.001$), aunque la tasa de fertilización fue ligeramente mayor en el grupo convencional ($p = 0.002$). No se observaron diferencias en las tasas de blastulación ni en los resultados clínicos reproductivos.

Conclusión: El inicio flexible de la estimulación ovárica en diferentes fases del ciclo menstrual presenta resultados comparables al inicio convencional en ciclos de fertilización in vitro. Esta estrategia podría representar una alternativa segura que permite mayor flexibilidad en la programación del tratamiento sin comprometer los resultados reproductivos.

Palabras clave:

estimulación ovárica controlada, inicio flexible, fertilización in vitro, oleada folicular, reproducción asistida.

ABSTRACT

Background: Controlled ovarian stimulation is a key component of in vitro fertilization (IVF) treatments. Traditionally, stimulation begins during the early follicular phase of the menstrual cycle. However, the recognition of multiple follicular waves during the menstrual cycle has led to the development of flexible-start stimulation protocols that allow treatment initiation at different cycle phases. Although these protocols have been widely used in urgent fertility preservation, evidence regarding their impact on reproductive outcomes in statistically homogeneous populations remains limited.

Objective: To evaluate the impact of flexible-start ovarian stimulation during the late follicular phase and luteal phase on IVF outcomes compared with conventional early follicular phase stimulation.

Methods: A retrospective, observational, comparative study was conducted at the Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA. Medical records from controlled ovarian stimulation cycles performed between January 2024 and November 2025 were analyzed. The study included cycles with autologous oocytes in women younger than 35 years and oocyte donation cycles. Cycles were classified as conventional start (days 1–3 of the menstrual cycle) or flexible start (day 4 onward), with subgroup analysis for late follicular and luteal phase initiation. Laboratory and clinical reproductive outcomes were evaluated.

Results: A total of 316 cycles were analyzed. In autologous cycles, no statistically significant differences were observed between conventional and flexible-start stimulation in terms of oocyte retrieval, number of mature oocytes, fertilization rate, cleavage rate, or blastulation rate. Similarly, biochemical pregnancy, clinical pregnancy, miscarriage, and live birth rates were comparable between groups. In oocyte donation cycles, flexible-start stimulation was associated with a higher number of retrieved oocytes and mature oocytes ($p < 0.001$), although fertilization rates were slightly higher in the conventional group. ($p = 0.002$). Blastulation rates and clinical reproductive outcomes were comparable between groups.

Conclusion:

Flexible-start ovarian stimulation protocols yield reproductive outcomes comparable to conventional stimulation in IVF cycles. This approach may represent a safe and effective alternative that allows greater flexibility in treatment scheduling without compromising reproductive outcomes.

Keywords:

controlled ovarian stimulation, random-start stimulation, in vitro fertilization, follicular waves, assisted reproduction.

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN	9
2.- ANTECEDENTES.....	11
3.- FUNDAMENTACIÓN TEORICA.....	18
4.- HIPÓTESIS	19
5.- OBJETIVO GENERAL	19
6.- OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	20
7.- MATERIAL Y MÉTODOS	21
7.1 Tipo de investigación:.....	21
7.2 Población.....	21
7.3 Muestra estadística	22
7.4 Criterios selección (inclusión, exclusión y eliminación)	22
7.5 Variables estudiadas	23
7.6 Procedimientos.....	25
8.- ANALISIS ESTADISTICO.....	27
9.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	29
10.- RESULTADOS	31
11.- DISCUSIÓN	34
12.- CONCLUSIÓN.....	40
13.- TABLAS.....	41
14.- GRAFICOS	47
15.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	51
16.- ANEXOS	54

1.- INTRODUCCIÓN

La fertilización in vitro (FIV) constituye una de las estrategias terapéuticas más relevantes dentro de la medicina reproductiva contemporánea, al ofrecer una alternativa eficaz para el tratamiento de diversas causas de infertilidad. Este procedimiento comprende una serie de etapas secuenciales altamente controladas, entre las que destaca la estimulación ovárica controlada.

La estimulación ovárica controlada en el contexto de una FIV es un proceso que consiste en administrar medicamentos hormonales con el objetivo de desencadenar el desarrollo simultáneo de múltiples folículos ováricos con la madurez necesaria para ser susceptibles a recuperación mediante punción ovárica y posterior fertilización de los óvulos. Los embriones en cuestión se mantienen bajo cultivo con medios específicos hasta la etapa de blastocisto, que ocurre alrededor del día 5 o 6 posterior a la fertilización. Los blastocistos son criopreservados mediante un proceso de vitrificación embrionaria, que permite mantenerlos en condiciones óptimas para una posterior transferencia embrionaria durante un ciclo de preparación endometrial lo cual es importante para evitar riesgo de hiperestimulación ovárica y de esta manera se prioriza la seguridad de la paciente.

Es importante señalar que este proceso de fertilización in vitro y transferencia embrionaria no implica manipulación genética de gametos o embriones, simplemente permite acortar distancia y tiempo a un proceso que ocurre de manera natural, esto con el fin de lograr un embarazo cuando existe indicación médica en el contexto de infertilidad.

El inicio de un tratamiento de FIV comienza con la estimulación ovárica. Este tratamiento es posible iniciarlo en diferentes fases del ciclo menstrual, específicamente en fase folicular temprana, fase folicular tardía o fase lútea, permitiendo un inicio flexible para mayor comodidad de los pacientes, y programación de procedimientos de extracción mediante punción ovárica.

El inicio flexible ha sido evaluado en diferentes escenarios evaluando su seguridad, ventajas y reportando “no inferioridad” con resultados aparentemente similares en

cuanto a tasas de madurez y fertilización. Sin embargo, específicamente ha sido evaluado en escenarios de preservación urgente de la fertilidad por motivos oncológicos y en estudios con alta variabilidad en cuanto a edad materna. La relación entre el momento de inicio de estimulación ovárica y la tasa de madurez de los óvulos y tasa de blastocisto por lo tanto permanece siendo un tema debatido por falta de estudios metodológicamente sólidos.

El uso de un modelo de donación de óvulos y edad materna menor de los 35 años con inicio de estimulación ovárica en diferentes momentos del ciclo menstrual ofrece una población estadísticamente más homogénea para evaluar la influencia del inicio flexible.

2.- ANTECEDENTES

En contraste con la noción de que el reclutamiento folicular ocurre solamente en una ocasión durante el ciclo menstrual, el descubrimiento de que existen múltiples oleadas foliculares durante el ciclo menstrual ha permitido un cambio de tendencia a realizar estimulación ovárica en diferentes momentos del ciclo con resultados aparentemente similares.¹

La estimulación ovárica se realiza tradicionalmente en día 2 a 3 de la fase folicular temprana con el objetivo de procurar un desarrollo multifolicular y permitir la sincronización del desarrollo embrionario con el periodo de receptividad endometrial para una transferencia en fresco. Sin embargo, la eficacia en vitrificación ha cambiado la tendencia a realizar ciclos de congelación de embriones para disminuir riesgos de hiperestimulación ovárica y optimizar resultados. Existen estrategias no convencionales de inicio flexible que han demostrado la posibilidad de obtener óvulos maduros y realizar una fertilización in vitro en un tiempo más corto, sin la necesidad de esperar a una fase folicular temprana, optimizando tiempos de tratamiento.²

En los últimos años han aparecido diferentes protocolos de estimulación ovárica de acuerdo a el momento de inicio de estimulación, permitiendo no solamente el inicio flexible, sino también la posibilidad de realizar dos ciclos de estimulación ovárica en un mismo mes de tratamiento, esto considerando casos de baja reserva ovárica o donde se busque obtener un número elevado de óvulos para protocolos donde la tasa de euploidia pueda ser limitada. Este protocolo se denomina “Duostim” para la doble estimulación en un mismo ciclo y “Bistim” para la estimulación convencional en un mes continuo.³

La estimulación ovárica de manera flexible efectivamente representa un punto de inflexión al ser un cambio revolucionario en la fertilización in vitro, sin embargo, se deben considerar aquellas diferencias hormonales y fisiológicas que se presentan al estimular fuera de la fase folicular. Se espera un aumento en los niveles basales de estradiol, hormona luteinizante y progesterona. La falta de experiencia de

muchos centros al estimular en fases diferentes a la folicular podría aumentar la tasa de cancelación. ⁴

La estimulación ovárica en fase folicular temprana permite la posibilidad de sincronizar el desarrollo embrionario con el periodo de receptividad del endometrio para una transferencia en fresco. Esto no sería posible en el caso de la estimulación en fase folicular tardía y fase lútea por la asincronía hormonal implicada, donde la elevación de hormona luteinizante y consecuente elevación de progesterona conllevan pérdida de la ventana de implantación. ⁵

Galati y colaboradores evaluaron las diferencias en el líquido folicular de 71 mujeres que fueron estimuladas para congelación de óvulos. 33 de ellas fueron estimuladas en fase lútea y 38 pacientes fueron estimuladas en fase folicular. Todas las muestras fueron evaluadas mediante cromatografía y espectrometría de masas en tándem para evaluar el perfil de esteroidogénesis en líquido folicular, no se encontró una diferencia significativa en el líquido folicular de ambos grupos, estos resultados concluyeron que el microambiente endocrino no es aparentemente influenciado por el día de inicio del ciclo de estimulación ovárica validando el uso de los protocolos de inicio flexible. ⁶

El protocolo de estimulación en fase lútea en específico ha probado ser favorable ya que hace posible dos estimulaciones en un mismo mes de tratamiento, incluso al compararlo con el protocolo de fase folicular parece haber una mayor recuperación ovocitaria y madurez en fase lútea. Saharkhiz y colaboradores, realizaron un estudio clínico aleatorizado en 42 pacientes con baja reserva ovárica y características basales similares, reportaron una mayor recuperación ovocitaria (3.86 ± 2.57 vs. 1.68 ± 1.58 , $P=0.002$). ⁷

Al evaluar un mismo ciclo ovárico donde se realizan dos estimulaciones ováricas, Cimadomo y colaboradores encontraron que la media de blastocistos recuperados también fue superior cuando se inicia un ciclo de estimulación en fase lútea al comparar con inicio en fase folicular, este grupo realizó un estudio de casos y controles con 188 pacientes y reportaron un menor número de blastocistos en fase

folicular vs fase lútea (1.2 ± 1.1 vs. 1.6 ± 1.6 , $P < 0.01$), esto debido a una menor recuperación ovocitaria en la fase folicular.⁸

El inicio flexible ha sido probado y sustentado como una estrategia en casos donde se requiere de preservación de la fertilidad urgente, específicamente en situaciones oncológicas, donde existe la necesidad de utilizar tratamientos avanzados con quimioterapia o radioterapia, este tipo de manejos conllevan un riesgo de citotoxicidad ovárica con subsecuente riesgo de falla ovárica prematura. La estimulación ovárica se considera segura en estos casos, especialmente al utilizar inhibidores de la aromatasa por su efecto anti-estrogénico y protector en casos con tumores hormono-dependientes.

Nakasuji y colaboradores compararon en un estudio retrospectivo y observacional, con una muestra de 50 ciclos de estimulación ovárica en pacientes con cáncer de mama y uso de inhibidor de la aromatasa y gonadotropinas, evaluaron el ratio de óvulos maduros y tasa de fertilización. En este estudio el número de óvulos recuperados fue similar en fase folicular y fase lútea, concluyeron que el uso de protocolos de inicio flexible con uso de inhibidor de la aromatasa es una estrategia aceptable en este tipo de casos.⁹

Los últimos avances en reproducción asistida de alta complejidad, en específico la congelación de embriones mediante vitrificación, han cambiado la tendencia a realizar ciclos de transferencia diferida, lo cual implica aplazar la transferencia embrionaria a un ciclo menstrual posterior, con el objetivo de disminuir riesgo de hiperestimulación ovárica, optimizar resultados en caso de una posible luteinización prematura y permitir la evaluación embrionaria con estudio genético preimplantacional. Diversos investigadores, dentro de este grupo Zagers-Hochschild y colaboradores han demostrado la seguridad de utilizar embriones vitrificados en transferencia diferida.¹⁰

S. Canosa y colaboradores demostraron en una revisión sistemática y meta-análisis de 1389 trabajos publicados que se obtiene una tasa similar de embarazo, aborto, recién nacido vivo y riesgo de malformaciones en transferencia diferida en comparación con la transferencia de embriones en fresco.¹¹

En contraste con la noción de que el reclutamiento folicular ocurre solamente en una ocasión durante el ciclo menstrual, se ha demostrado de manera histológica y mediante ultrasonografía vaginal que el ovario humano es un órgano dinámico que presenta múltiples cohortes de folículos, también referidos como oleadas de desarrollo folicular durante un mismo ciclo. Una oleada folicular se define como el crecimiento sincrónico de folículos antrales de 2 a 5 mm de longitud en intervalos regulares los cuales parecen preceder a picos séricos de hormona foliculoestimulante y se presentan de 2 a 3 veces durante un mismo ciclo menstrual. El descubrimiento de este concepto reportado por Baerwald et al, ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias para estimulación ovárica como la estimulación flexible (“random start”) ³ y la doble estimulación en un mismo ciclo (“protocolo duostim”) ¹².

Considerando entonces las oleadas de desarrollo folicular, es entonces posible iniciar un ciclo de estimulación ovárica en fase proliferativa temprana, fase proliferativa tardía y fase lútea. En el escenario de pacientes con cáncer, en las cuales se ha considerado menester realizar una estimulación ovárica y captura ovocitaria de emergencia para criopreservación ante una inminente terapia gonadotóxica, el uso de protocolos de inicio flexible han demostrado ser una opción viable desde hace más de una década reportando resultados favorables.

Alexander y colaboradores, presentaron una revisión sistemática y meta-análisis comparando ciclos de estimulación ovárica convencional vs estimulación de inicio flexible. Se encontró que los ciclos de inicio flexible tuvieron una duración y dosis ligeramente mayor (0.0-1.14 días y 57.24 – 440.40 UI respectivamente) que en el ciclo convencional, sin embargo, en este estudio la diferencia media ponderada en el número de óvulos maduros recuperados (0.41), número total de óvulos recuperados (0.90), tasa de fertilización (-0.12) y numero de embriones criopreservados (0.12) fue similar entre ambos grupos. ¹³

Esmelian y colaboradores, evaluaron 62 ciclos de FIV en pacientes con cáncer, ¹⁸ de inicio proliferativo en fase folicular temprana, tardía y lútea. La respuesta ovárica, tasa de recuperación, tasa de madurez ovocitaria, y tasa de blastulación fue similar

en los grupos. Evaluaron las características microscópicas de los cuerpos lúteos, sin encontrar diferencias en términos de índice de viabilidad microscópica y características morfológicas. Se realizó un análisis molecular mediante PCR-RT encontrando expresión similar de receptores a gonadotropina, síntesis de colesterol, utilización de colesterol y actividad esteroidogénica, así como patrones similares de expresión enzimática.¹⁴

Qin y colaboradores, evaluaron 150 pacientes sometidos a FIV en fase proliferativa temprana, tardía y lútea donde concluyeron que los tres protocolos eran igualmente eficaces. No encontraron diferencia significativa en el número medio de ovocitos maduros en los 3 grupos ($5,7 \pm 3,6$, $5,2 \pm 3,7$ y $5,2 \pm 3,9$), respectivamente. De manera similar, no se observó diferencia significativa en la tasa de embriones viables por ovocito recuperado (37,9%, 38,5% y 43,6%), las tasas de embarazo clínico (41,5%, 45,5% y 38,9%), y las tasas de implantación (30,7%, 30,2% y 27.1%).¹⁵

Guerrero y colaboradores, realizaron un análisis retrospectivo de 891 estimulaciones ováricas en donadoras de óvulos, las cuales iniciaron su estimulación ovárica en fase folicular temprana, fase folicular tardía y fase lútea. La duración de la estimulación ovárica fue comparable en los tres grupos (10.2 ± 1.8 vs 9.8 ± 1.7 vs 10.4 ± 1.7 , $P < 0.001$ respectivamente), sin embargo, la dosis total de gonadotropinas si mostró una diferencia significativa (2041.5 ± 645.3 vs 2003.2 ± 647.3 vs 2158.2 ± 685.7 UI, $P = 0.01$).

Al comparar estimulación convencional vs flexible se observó que el número de óvulos recuperados fue similar (17.6 ± 8.8 vs 17.2 ± 8.5 , $P = 0.6$) y posterior a transferencia embrionaria en fresco con sus respectivas receptoras, se encontraron resultados reproductivos similares con una tasa de embarazo (63.8% y 63.3%; $P = 0.9$), tasa de embarazo clínico (54.6 % y 56.6%; $P = 0.7$) y tasa de recién nacido vivo por transferencia (47.7% y 46.6%; $P = 0.7$).¹⁶

Al optar por la transferencia diferida, es posible omitir el uso de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas y utilizar en cambio progesterona

micronizada con el objetivo de prevenir un pico prematuro de hormona luteinizante, permitiendo así disminuir costos de tratamiento y optimizar resultados.

Huang y colaboradores encontraron que en ciclos de estimulación flexible también es seguro utilizar protocolos de progesterona y obtuvieron resultados similares al comparar el uso de antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas vs progesterona. Evaluaron de manera retrospectiva 86 ciclos de estimulación flexible. La duración de la estimulación ovárica fue comparable en ambos grupos (11.0 ± 0.3 vs 11.2 ± 0.4 , $P=0.616$) respectivamente, así como la dosis total de gonadotropinas (2527.6 ± 73.3 vs 2512.9 ± 100.2 UI, $P=0.905$). Al comparar estimulación convencional vs flexible se observó que el número de óvulos recuperados fue similar (9.9 ± 0.9 vs 12.2 ± 1.2 , $P=0.137$) y se obtuvo una tasa de madurez comparable ($84.1\% \pm 2.4$ vs $89.5\% \pm 3.3$, $P=0.195$). La tasa de blastocistos congelados fue similar (2.8 ± 0.5 vs 2.3 ± 0.7 , $P=0.551$).¹⁷

La estimulación de inicio flexible se basa entonces en la comprensión moderna del ciclo ovárico que demuestra que existen múltiples ondas foliculares en un mismo ciclo. Vaiarelli y colaboradores en una revisión narrativa concluyen que en la evidencia en relación a este inicio flexible demuestra que se mantiene una igual competencia ovocitaria y embrionaria que en la estimulación convencional, reduciendo el tiempo para obtener un blastocisto y disminuyendo la tasa de abandono del tratamiento en pacientes de bajo pronóstico, sin embargo hace incapié en la falta de evidencia robusta y el riesgo de un mayor costo por consumo de medicación.¹⁸

El inicio en fase lútea mediante la estimulación doble en un mismo ciclo, también es de utilidad en casos con baja reserva ovárica. Cerillo y colaboradores realizaron un estudio clínico aleatorizado y de no inferioridad comparando 80 pacientes mayores de 38 años, sometidas a dos estimulaciones convencionales versus dos estimulaciones en un mismo ciclo. Este grupo observó una reducción significativa en el tiempo para obtener un blastocisto euploide y mostro una mayor tendencia en fertilización y blastulación en el inicio en fase lútea.¹⁹

Independientemente del día de inicio del ciclo de estimulación ovárica, Vaiarelli y colaboradores también demostraron en un estudio retrospectivo de casos y controles que la competencia ovocitaria y potencial reproductivo no depende de el tipo de gonadotropina, donde se podrían observar diferencias en duración de ciclo y dosis requerida, pero sin impacto clínico en la tasa de blastocistos, apoyando la personalización del tratamiento según respuesta y objetivos. ²⁰

3.- FUNDAMENTACIÓN TEORICA

A pesar de los avances en reproducción asistida, y que en la literatura médica se han descrito varios estudios corroborando la existencia de múltiples oleadas de desarrollo folicular, así como la posibilidad de estimular en diferentes fases del ciclo, existen pocos estudios que comparen de manera directa y específicamente con una muestra homogénea de pacientes, fuera del contexto de una criopreservación de óvulos o embriones urgente por motivo oncológicos, los resultados reproductivos de los ciclos de estimulación ovárica controlada iniciados en distintas fases del ciclo menstrual.

Así entonces, mediante este estudio comparativo donde se analizan los expedientes de ciclos de estimulación ovárica en distintas fases del ciclo menstrual, tanto en ciclos de donación de óvulos como de pacientes menores de 35 años de edad con óvulos propios, se consideró una opción válida al aislar edad materna avanzada como causa probable de pobre respuesta ovárica.

Por lo anteriormente descrito realizo este estudio retrospectivo, observacional, comparativo, unicéntrico en el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana donde tenemos los expedientes y la base de datos necesaria para evaluación, factibilidad y viabilidad del estudio.

La relevancia en comparar resultados de los expedientes permite servir como base para recomendar inicio flexible en los ciclos de estimulación ovárica para fertilización in vitro, con esto trascender al cambiar paradigmas previos de tratamiento, facilitar los tiempos de tratamiento para los pacientes, otorgar mayor accesibilidad al tratamiento, optimización de tiempos de tratamiento, reducción de la tasa de cancelaciones, y permitir programar ciclos de tratamiento de acuerdo a compromisos laborales y personales de los involucrados.

4.- HIPÓTESIS

H0: Al realizar una estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro en inicio flexible en fase folicular tardía o en fase lútea se obtiene una menor cantidad de óvulos maduros al comparar con el inicio convencional en fase folicular temprana.

Ha: El inicio flexible de los ciclos de estimulación ovárica para fertilización in vitro en fase folicular tardía o fase lútea NO afecta el porcentaje de óvulos maduros recuperados al compararlo con el inicio convencional en fase folicular temprana.

5.- OBJETIVO GENERAL

Evaluar el impacto del inicio flexible en fase folicular tardía y fase lútea en ciclos de estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro al compararlos con inicio convencional.

6.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Determinar si el inicio flexible en fase folicular tardía y fase lútea en ciclos de estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro afecta la tasa de madurez y la tasa de blastulación.
 - 2.- Analizar si el inicio flexible en fase folicular tardía y fase lútea en ciclos de estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro afecta la duración del ciclo de tratamiento y la dosis de gonadotropinas administrada.
 - 3.- Analizar si el inicio flexible en fase folicular tardía y fase lútea en ciclos de estimulación ovárica controlada para fertilización in vitro afecta los resultados clínicos (embarazo bioquímico, embarazo clínico, tasa de implantación, aborto y recién nacido vivo).
 - 4.- Describir a la población de estudio.
-

7.- MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 Tipo de investigación:

Estudio observacional, retrospectivo, comparativo y unicéntrico.

7.2 Población

Se recabaron expedientes de 316 pacientes del Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida desde Enero del 2024 a Noviembre del 2025. De los cuales 135 ciclos fueron de óvulos propios con edad materna menor de 35 años.

También se evaluaron resultados en 115 receptoras de óvulos donados. Los datos incluidos en este estudio formaron parte de actividad clínica rutinaria, incluyendo la estimulación flexible la cual ya es una práctica aceptada, documentada y aceptada clínicamente. Al ser un análisis retrospectivo, no se introdujeron intervenciones adicionales, ni se modificó la práctica clínica estándar.

7.3 Muestra estadística

Se cuenta con una base de datos que reporta 316 expedientes completos de ciclos de estimulación ovárica realizados en mujeres menores de 35 años de edad o con donación de óvulos.

Se dividió a la población de estudio en 2 grupos de acuerdo al momento de inicio del ciclo

- A. Ciclo de inicio convencional (Dia 1,2 o 3 del ciclo menstrual)
- B. Ciclo de inicio flexible

En un subanálisis se dividió a la población de estudio en tres grupos para comparar resultados.

- A. Inicio convencional (Dia 3 del ciclo menstrual)
- B. Inicio flexible en fase folicular temprana (Dia 4 a 14 del ciclo menstrual)
- C. Inicio flexible en fase lútea (Dia 14 en adelante del ciclo menstrual)

7.4 Criterios selección (inclusión, exclusión y eliminación)

Criterios de inclusión

- 1.- Expedientes de pacientes con ciclos de estimulación ovárica que se realizaron con donación de óvulos.
- 2.- Expedientes de pacientes con ciclos que se realizaron en pareja femenina menor de 35 años de edad con óvulos propios.

Criterios de exclusión

Se excluyeron ciclos con factor masculino severo considerando que este factor implicaría un mal pronóstico para tasa de blastulación y resultados reproductivos.

Criterios de exclusión

Expedientes incompletos que no cuenten con información sobre la estimulación ovárica controlada.

7.5 Variables estudiadas

La tasa de fertilización se determinó como la proporción de ovocitos que presentaron fertilización normal, definida por la presencia de dos pronúcleos y dos cuerpos polares, en relación con el número total de ovocitos metafase II microinyectados. Esta variable fue considerada cuantitativa continua y se obtuvo a partir de los registros del laboratorio de embriología.

La tasa de blastulación se definió como el porcentaje de ovocitos fecundados que lograron desarrollarse hasta el estadio de blastocisto. Para su determinación, se dividió el número de blastocistos obtenidos entre el total de embriones en cultivo. Esta variable se clasificó como cuantitativa continua y se obtuvo del expediente clínico y del registro del laboratorio de embriología.

La tasa de euploidía se estableció como el porcentaje de blastocistos que presentaron un número cromosómico normal, determinado mediante diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A). Esta variable se calculó dividiendo el número de blastocistos euploides entre el total de blastocistos biopsiados, y se consideró una variable cuantitativa continua, obtenida de los reportes del laboratorio de genética y embriología.

La tasa de implantación se definió como el porcentaje de embriones transferidos que lograron implantarse en el útero, evidenciado por la visualización de un saco gestacional intrauterino. Esta variable se calculó dividiendo el número de sacos gestacionales observados entre el número total de embriones transferidos y se obtuvo a partir del expediente clínico y los registros del laboratorio de embriología.

La tasa de embarazo bioquímico se determinó como el porcentaje de transferencias embrionarias que resultaron en una prueba positiva de gonadotropina coriónica humana (β -hCG), sin evidencia posterior de un saco gestacional intrauterino. Para su cálculo, se dividió el número de embarazos bioquímicos entre el número total de transferencias embrionarias realizadas. Esta variable fue cuantitativa continua y se obtuvo del expediente clínico y del laboratorio.

La tasa de embarazo clínico se definió como el porcentaje de transferencias embrionarias que culminaron en un embarazo confirmado por la presencia de un saco gestacional intrauterino con actividad cardíaca embrionaria detectable por ultrasonido. Esta variable se calculó dividiendo el número de embarazos clínicos entre el número total de transferencias embrionarias y se obtuvo del expediente clínico y del registro del laboratorio de embriología.

La tasa de aborto se estableció como el número de pérdidas gestacionales ocurridas antes de las 22 semanas de edad gestacional, en relación con el número total de embarazos clínicos. Esta variable se consideró cuantitativa continua y se obtuvo del expediente clínico y de los registros hospitalarios.

La tasa de recién nacido vivo se definió como el porcentaje de transferencias embrionarias que resultaron en el nacimiento de un recién nacido vivo después de las 22 semanas de gestación, que mostró signos de vida al nacimiento. Esta variable se calculó dividiendo el número de recién nacidos vivos entre el total de transferencias embrionarias realizadas y se obtuvo del expediente clínico y del registro del laboratorio de embriología.

7.6 Procedimientos

Los protocolos de estimulación ovárica controlada se aplicaron de acuerdo a las características y necesidades individuales de cada paciente, el monitoreo folicular se llevó a cabo por ultrasonido. La estimulación ovárica se iniciaba independientemente del día del ciclo menstrual. Los ciclos de donantes que comenzaban la estimulación en los días 1–3 del ciclo (grupo convencional) se compararon con los que iniciaban la estimulación independientemente del día del ciclo (desde el día 4 en adelante; grupo inicio flexible). Se realizó un análisis adicional dividiendo el grupo inicio flexible en fase folicular tardía (días 4–14) y fase lútea (> día 14).

Se comenzó con una dosis inicial de 300 a 225 UI/día de FSH (Corneumon®.) La dosis se seleccionó para optimizar el reclutamiento folicular y minimizar el riesgo de hiperrespuesta:

- 225 UI para AFC de 10–14
- 300 UI para AFC <10

El primer monitoreo se realizó desde el día 5–6 de estimulación mediante ecografía transvaginal y posterior evaluación cada 2–3 días, se utiliza progesterona micronizada (Utrogestan®) para evitar un pico prematuro de hormona luteinizante y se induce la maduración final ovocitaria con 0.2 mg de un agonista de GnRH (Gonapeptyl 0.1 mg®) cuando se observaron folículos de más de 17 mm.

La punción folicular se realizó 36 horas después mediante guía ecográfica transvaginal. Una vez identificados los complejos ovocito-corona-cúmulus, se lavaron en HTF con hepes (Lifeglobal) suplementado con 5% de HSA, y posteriormente se cultivaron de manera individual en microgotas de Global Medium (Lifeglobal) suplementado al 5% de HSA cubiertas con parafina líquida y se conservarán en un ambiente de hipoxia con bajas tensiones de O₂, 6 % CO₂, 5 % O₂ y 89 % N₂ a 37 °C. Los complejos ovocito-corona-cúmulus (COCS) se mantuvieron durante al menos dos horas en cultivo antes de ser decumulados.

Una vez transcurrido ese tiempo los ovocitos se decumularon con hialuronidasa 40 UI/mL (Invitrocare) y se valoro el estado de madurez nuclear; únicamente los ovocitos en metafase II fueron microinyectados.

La inyección intracitoplasmática de espermatozoides se efectuo con un microscopio invertido Olympus IX71 equipado con inyectoros Eppendorf Celltram Air y Celltram. Para el cultivo de los embriones se utilizo Global Medium (Lifeglobal) suplementado al 5% HSA.

Las preparación endometrial para transferencia de embriones se realizó en ciclo sustituido o ciclo natural de acuerdo a la preferencia del clinico. La cavidad uterina se evaluó mediante ecografía transvaginal, y cualquier hallazgo anormal se estudió con ecografía 3D, histeroscopia o ambas. Se excluyeron las pacientes con distorsión uterina por malformaciones o miomas que invadieran la cavidad. Se utilizó terapia hormonal sustitutiva estándar con estrógenos via oral (Primogyn 2mg® durante al menos 12 días. Se confirmó un grosor endometrial ≥ 7 mm y aspecto trilaminar antes del inicio de progesterona micronizada intravaginal (Utrogestan® 200mg) o progesterona inyectable (Progesterona Oil® 50mg).

Los resultados clínicos y de laboratorio por transferencia embrionaria fueron evaluados. La β -HCG se midió 13 días después y, si era positiva, se confirmó saco gestacional por ecografía a las 5 semanas. En caso de embarazo, el tratamiento hormonal se mantuvo durante 10 semanas.

Se evaluaron las tasas de éxito de acuerdo a comparativa en los grupos comentados, de acuerdo a tasa de madurez, fertilización, blastulación, embarazo clínico, aborto, embarazo en curso, y recién nacido vivo.

8.- ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el uso del programa SPSS Statistics, versión 21 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.) y Microsoft Excel, versión 2409, los cuales fueron empleados para la organización, depuración y procesamiento de la base de datos.

Previo al análisis, se realizó una revisión sistemática de la información recolectada con el objetivo de verificar la integridad de los datos, identificar registros incompletos y disminuir la posibilidad de errores de captura que pudieran influir en la interpretación de los resultados.

Las variables del estudio se analizaron de acuerdo con su naturaleza. Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias absolutas y relativas, expresadas en porcentajes. Por su parte, las variables cuantitativas se describieron utilizando medidas de tendencia central, como media y mediana, así como medidas de dispersión, incluyendo desviación estándar y rangos, según correspondiera a la distribución de los datos. Adicionalmente, para los principales desenlaces se calcularon intervalo de confianza del 95%, con el propósito de estimar la precisión de las medidas obtenidas y fortalecer la interpretación clínica de los resultados.

Para la comparación entre los grupos de estudio se seleccionaron pruebas estadísticas específicas en función del tipo de variable analizada y del número de grupos comparados. En el caso de las variables cuantitativas continuas, la comparación entre dos grupos independientes se realizó mediante la prueba T de Student, mientras que para la comparación entre tres subgrupos se empleó análisis de varianza (ANOVA). En cuanto a las variables categóricas y proporciones, la comparación entre grupos se efectuó mediante la prueba de Chi cuadrado. Todas las pruebas estadísticas realizadas fueron bilaterales y se consideró como criterio de significancia estadística un valor de p menor a 0.05.

El análisis se orientó a identificar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en relación con las variables clínicas, de laboratorio y

reproductivas evaluadas. En este sentido, los resultados fueron interpretados no solo con base en la significancia estadística, sino también considerando su magnitud y posible relevancia clínica. La presentación de los hallazgos se realizó de manera estructurada mediante tablas y medidas resumidas, con el fin de facilitar la comparación entre grupos y permitir una valoración integral de los desenlaces analizados.

9.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue conducido por el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA. Se clasifica como investigación sin riesgo de acuerdo al artículo 17 de la Ley general de Salud. No introduce intervenciones adicionales, ni modifica la práctica clínica estándar. Los procedimientos analizados ya fueron consentidos previamente mediante consentimiento informado institucional, el cual fue firmado, en relación al procedimiento de FIV, transferencia de embriones y donde se autorizó el uso de su expediente clínico con motivos de investigación de acuerdo a la legislación presente. El análisis es secundario, retrospectivo y anonimizado. El análisis se realiza de manera retrospectiva con una base de datos con la que se cuenta en el registro de los pacientes, por lo tanto se enfatiza que no se requiere consentimiento informado para dicho análisis de datos. El análisis de estos datos busca generar conocimiento al evaluar una población homogénea, de una práctica clínica ya aceptada, documentada y utilizada en otras poblaciones de acuerdo a la literatura. ³

Este protocolo de investigación toma 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).

Debido a que se trata de una investigación sin riesgo, no se requirió de carta de consentimiento informado para el análisis de resultados, sin embargo, los investigadores nos comprometemos a guardar la confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos en el estudio; Con la finalidad de garantizar la confidencialidad de la información, no se identificaron con nombre a los pacientes en el caso de hacer públicos los resultados, el análisis de los datos se realizará solo con fines

meramente de investigación y análisis estadístico. El presente estudio garantiza la autonomía al no intervenir o modificar decisiones clínicas, ya que el análisis es secundario, retrospectivo y anonimizado. El estudio observa resultados ya ocurridos, y no expone a nadie a daño potencial o real. Los beneficios esperados son optimización de tiempos de tratamiento, reducción de cancelaciones, mayor accesibilidad a tratamiento, y potencial disminución de abandono terapéutico. En conclusión el conocimiento generado podría mejorar la calidad, oportunidad y accesibilidad al tratamiento sin aumentar riesgos.

La investigación se apega a las normas éticas, al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud y a la declaración de Helsinki y su última enmienda vigente en 64ª asamblea general, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

10.- RESULTADOS

En el presente estudio retrospectivo, se recabaron expedientes de 316 pacientes en 2 años del estudio. De los cuales 135 ciclos fueron de óvulos propios con edad materna menor de 35 años. También se evaluaron resultados en 115 receptoras de óvulos donados. De los 135 ciclos de óvulos propios 71 fueron iniciados en fase folicular temprana ($n=71$), 27 fueron iniciados en fase folicular tardía ($n=27$), y 37 fueron iniciados en fase lútea ($n=37$). De los ciclos de óvulos donados 62 fueron iniciados en fase folicular temprana ($n=62$), 22 fueron iniciados en fase folicular tardía ($n=22$) y 31 fueron iniciados en fase lútea ($n=31$).

En cuanto a las características demográficas y del ciclo de óvulos propios, que se muestran en la tabla 1, la edad de la población evaluada fue de 31.17(3.14), en el grupo convencional 31.15(3.35) y en el grupo de inicio flexible 31.2(2.92). La dosis total de medicamento utilizado fue de 2823.94(856.81) en el grupo convencional vs 2981.25(587.67) en el grupo flexible sin presentar significancia estadística pero con una tendencia a mayor uso de dosis en el grupo de inicio flexible, especialmente al comparar por subgrupos, como se muestra en la tabla 2, donde la dosis total en el inicio de fase folicular tardía fue de 3108.33(568.65) vs 2888.51(591.50) en fase lútea.

La duración del ciclo, como se muestra en la tabla 1, fue de 9.94(1.09) en el grupo convencional vs 10.14(0.85) en el grupo flexible sin observarse significancia estadística, con una mayor tendencia ($p=0.23$) al alargar el ciclo en la fase folicular tardía 10.33(0.73), lo cual tampoco fue significativo.

La recuperación de óvulos, como se muestra en la tabla 2, fue similar en el grupo convencional 15.87(6.57) vs grupo flexible 17.09(6.72) con mayor tendencia ($p=0.30$) a la recuperación ovocitaria en inicio flexible, tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa al evaluar madurez ovocitaria la cual fue similar en inicio convencional 12.80(6.01) vs flexible 13.80(6.45).

Al evaluar resultados del ciclo en óvulos propios, reportados en las tablas 3, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos,

encontrándose tasa de fertilización, clivaje, blastulación similar. Las tasas de embarazo bioquímico, clínico, aborto, embarazo en curso y recién nacido vivo, así como tasa acumulada de embarazo también fueron similares. Estos resultados también fueron observados, como se muestra en la tabla 4, al comparar en subgrupos con inicio convencional en fase folicular temprana al comparar con folicular tardía y con fase lútea donde no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos.

En cuanto a los ciclos de óvulos donados, como se muestra en la tabla 5, la edad de la población de receptoras evaluada fue de 39.92(4.93), en el grupo convencional 39.47(4.60) y en el grupo de inicio flexible 40.45(5.86). La edad de la población de donantes evaluada fue de 24.26(3.12), en el grupo convencional 24.41(2.91), y 24.04(3.34) en el grupo de inicio flexible.

La dosis total de medicamento utilizado fue de 2673.07(465.73) en el grupo convencional vs 2767(416.07) en el grupo flexible sin presentar significancia estadística pero con una tendencia ($p=0.24$) a mayor uso de dosis en el grupo de inicio flexible, y nuevamente se repitió el patrón de mayor uso de medicamento al evaluar por subgrupos, como se muestra en la tabla 6, donde en el inicio de fase folicular tardía la dosis total fue de 2802.08(464.47) vs 2740.50(387.50) en fase lútea sin presentar significancia estadística ($p=0.83$).

La duración del ciclo también reportada en la tabla 5, fue de 9.92(1.06) en el grupo convencional vs 10.03(0.93) en el grupo flexible sin observarse significancia estadística entre los grupos.

La recuperación de óvulos, reportada en tabla 5, en el caso de óvulos donados si fue significativamente menor ($p<0.001$) en el grupo convencional 22.43(10.21) vs grupo flexible 29.07(9.37), así mismo se observa significancia estadística ($p<0.001$) al obtener un menor número de óvulos MII en el grupo convencional 17.02(7.59), vs el grupo flexible 21.01(6.78). Al evaluar por subgrupos, como se muestra en tabla 6, se encontró de igual manera diferencia estadísticamente significativa al comparar inicio convencional con fase folicular tardía, y lútea. ($P<0.05$)

Al evaluar resultados del ciclo en óvulos donados, se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tasa de fertilización ($p < 0.001$), con una mayor tasa de fertilización en el grupo convencional 96.21(559/581) vs grupo flexible 91.29(472/517). Las tasas de clivaje y blastulación fueron similares. Las tasas de embarazo bioquímico, clínico, aborto, embarazo en curso y recién nacido vivo, así como tasa acumulada de embarazo también fueron similares.

11.- DISCUSIÓN

La estimulación ovárica controlada con inicio flexible ha sido evaluada en distintos escenarios clínicos y, de manera consistente, ha mostrado resultados alentadores en términos de seguridad, factibilidad y desenlaces reproductivos. No obstante, una parte importante de la evidencia disponible proviene de estudios realizados en poblaciones heterogéneas, muchas veces en el contexto de preservación urgente de la fertilidad por indicaciones oncológicas o en pacientes con características reproductivas muy variables.

En este sentido, el presente estudio aporta información de interés al analizar una cohorte relativamente más homogénea, integrada por ciclos con óvulos propios en mujeres menores de 35 años y ciclos de donación de óvulos, lo que permite disminuir parcialmente el efecto de factores de confusión relevantes, en particular aquellos relacionados con la edad materna y su impacto sobre la calidad ovocitaria. Los hallazgos obtenidos sugieren que el inicio de la estimulación ovárica en diferentes fases del ciclo menstrual produce resultados globalmente comparables al inicio convencional en fase folicular temprana.

Desde el punto de vista fisiológico, estos resultados son congruentes con el conocimiento actual del desarrollo folicular ovárico. La teoría de las múltiples oleadas foliculares ha modificado el paradigma clásico según el cual el reclutamiento folicular ocurría exclusivamente al inicio del ciclo menstrual, demostrando que durante un mismo ciclo pueden presentarse diferentes cohortes de folículos antrales con potencial de crecimiento y respuesta a la estimulación gonadotrópica. Este concepto proporciona sustento biológico al inicio flexible de la estimulación ovárica y permite comprender por qué la respuesta ovárica y la competencia ovocitaria pueden mantenerse aun cuando el tratamiento se inicia fuera de la fase folicular temprana. Los resultados de nuestro estudio, en este contexto, fortalecen la hipótesis de que el momento de inicio de la estimulación no constituye, por sí mismo, un determinante adverso de los desenlaces del ciclo de fertilización in vitro.

En los ciclos con óvulos propios, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el inicio convencional y el inicio flexible en cuanto a recuperación ovocitaria, número de ovocitos maduros, tasa de fertilización, tasa de clivaje y tasa de blastulación. De igual manera, los desenlaces clínicos reproductivos, incluyendo embarazo bioquímico, embarazo clínico, aborto, embarazo en curso y recién nacido vivo, fueron semejantes entre ambos grupos. Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Qin y colaboradores, quienes compararon protocolos iniciados en fase folicular temprana, fase folicular tardía y fase lútea, sin encontrar diferencias significativas en el número de ovocitos maduros ni en las tasas de embarazo clínico o implantación. De forma similar, Alexander y colaboradores, en su revisión sistemática y metaanálisis, concluyeron que los protocolos de inicio flexible presentan resultados comparables a los esquemas convencionales en términos de recuperación ovocitaria, número de ovocitos maduros y tasa de fertilización, aunque con una posible tendencia a mayor duración del tratamiento y mayor requerimiento de gonadotropinas. Esta observación también fue encontrada en nuestros resultados, en los cuales se identificó una tendencia a mayor duración del ciclo y mayor dosis total de medicación en los grupos de inicio flexible, sin alcanzar significancia estadística. La recuperación ovocitaria y número de óvulos MII fueron similares en óvulos propios, sin embargo se observó incluso una mayor recuperación y número de óvulos MII en el grupo de inicio flexible. ($p < 0.001$). Las tasas de clivaje y blastulación fueron similares en ambos grupos. Las tasas de embarazo bioquímico, clínico, aborto, embarazo en curso y recién nacido vivo, así como tasa acumulada de embarazo también fueron similares nuevamente demostrando que de acuerdo a nuestros resultados parece ser comparable iniciar un ciclo de estimulación ovárica en diferentes fases del ciclo menstrual.

La ausencia de diferencia estadísticamente significativas en la tasa de blastulación y en los desenlaces clínicos finales sugiere que la competencia biológica del ovocito y del embrión no parece verse afectada por el inicio de la estimulación fuera de la fase folicular temprana. Esta interpretación es consistente con los hallazgos de Esmaeilian y colaboradores, quienes demostraron que los ciclos de inicio flexible en pacientes oncológicas no mostraban diferencias respecto a los ciclos

convencionales en términos de respuesta ovárica, madurez ovocitaria, blastulación ni características moleculares del ambiente luteo. Aunque dicho estudio fue realizado en un contexto clínico distinto, su conclusión central coincide con lo observado en nuestra cohorte: el inicio flexible no parece comprometer la calidad del microambiente folicular ni el potencial de desarrollo embrionario.

De manera semejante, Nakasuji y colaboradores, al estudiar pacientes con cáncer de mama sometidas a preservación de la fertilidad, encontraron que los protocolos de inicio flexible representaban una estrategia aceptable, con resultados comparables en recuperación ovocitaria y madurez, lo que respalda aún más la validez biológica de estos esquemas.

En los ciclos de donación de óvulos, nuestro estudio mostró un hallazgo particularmente interesante: el grupo con inicio flexible presentó una recuperación ovocitaria significativamente mayor, así como un mayor número de ovocitos maduros, en comparación con el grupo convencional. Sin embargo, esta diferencia no se tradujo en una superioridad clínica, ya que las tasas de blastulación, implantación, embarazo clínico, aborto y recién nacido vivo fueron similares entre ambos grupos. Este comportamiento es relevante, pues sugiere que una mayor rendimiento ovocitario puede ser observable al hacer estimulación en inicio flexible incluso tomando en cuenta que no se utiliza priming ovárico con estradiol exógeno, esta tendencia se observa especialmente al estimular en fase lútea donde fisiológicamente ocurre una liberación estrogénica endógena previa que permite sincronía folicular, y donde la progesterona endógena también juega un papel importante en la sincronía folicular, y sin embargo no necesariamente implicó una mejoría proporcional en los desenlaces clínicos finales.

En este sentido, nuestros resultados son parcialmente consistentes con lo descrito por Guerrero y colaboradores en un programa amplio de donación de óvulos, donde el inicio flexible demostró ser factible y ofrecer resultados reproductivos comparables a los del inicio convencional. Aunque en nuestro estudio se observó una diferencia favorable al inicio flexible en el número de ovocitos recuperados y

maduros, dicha observación debe interpretarse con cautela, ya que el diseño retrospectivo no permite establecer una relación causal y no puede descartarse la influencia de variables clínicas no medidas o de sesgos de selección.

Por otra parte, en los ciclos de ovodonación se identificó una tasa de fertilización ligeramente mayor en el grupo convencional. No obstante, esta diferencia no tuvo repercusión posterior sobre la tasa de blastulación ni sobre los resultados clínicos reproductivos. Este hallazgo sugiere que pequeñas variaciones en desenlaces intermedios del laboratorio pueden no tener una expresión clínica relevante cuando se evalúan desenlaces de mayor importancia, como la implantación, el embarazo clínico o el nacimiento de un recién nacido vivo. En este sentido, la interpretación de nuestros resultados debe centrarse en la comparabilidad global del rendimiento reproductivo y no en diferencias aisladas de variables intermedias. Esta postura coincide con lo señalado por Vaiarelli y colaboradores, quienes han destacado que la evidencia disponible respalda una competencia ovocitaria y embrionaria similar entre protocolos convencionales y flexibles, aunque subrayan la necesidad de contar con estudios más robustos para establecer conclusiones definitivas.

La comparación con los estudios sobre estimulación en fase lútea y doble estimulación dentro del mismo ciclo también resulta pertinente. Trabajos como los de Cimadomo, Saharkhiz, Massin y Cerrillo han sugerido que la estimulación iniciada en fase lútea puede ser útil en pacientes con bajo pronóstico, baja reserva ovárica o necesidad de maximizar el número de ovocitos en un periodo corto. Sin embargo, dichos estudios fueron diseñados en poblaciones distintas a la de nuestro trabajo, con objetivos clínicos diferentes y, con frecuencia, en el contexto de estrategias de doble estimulación. Por ello, aunque sus resultados refuerzan la idea de que los folículos reclutados en fase lútea pueden ser biológicamente competentes, no son directamente extrapolables a nuestra cohorte. El valor de nuestro estudio radica precisamente en mostrar que, incluso fuera de estos contextos de bajo pronóstico o preservación urgente de la fertilidad, el inicio flexible mantiene desenlaces comparables al protocolo convencional en una población más homogénea y representativa de la práctica clínica habitual en fertilización in vitro.

Uno de los aspectos más relevantes del presente estudio es que no se limitó a evaluar resultados de laboratorio, sino que incluyó desenlaces clínicos reproductivos finales. Esto es especialmente importante, ya que una parte considerable de la literatura disponible se ha enfocado principalmente en variables intermedias como número de ovocitos recuperados, tasa de madurez o número de blastocistos, sin extender el análisis hacia embarazo clínico, aborto o recién nacido vivo. En nuestra investigación, la ausencia de diferencias significativas en estos desenlaces finales fortalece la interpretación de que el inicio flexible representa una alternativa clínicamente segura y eficaz. Desde una perspectiva asistencial, esto es particularmente valioso, ya que permite ofrecer mayor flexibilidad en la programación de los ciclos, disminuir retrasos innecesarios y adaptar mejor los tratamientos a las necesidades logísticas y personales de los pacientes, sin comprometer los resultados reproductivos.

No obstante, es indispensable reconocer las limitaciones del estudio. En primer lugar, su diseño retrospectivo implica un riesgo inherente de sesgo de selección, sesgo de información y confusión residual. En segundo lugar, al tratarse de un estudio unicéntrico, la generalización de los resultados a otras poblaciones o centros debe realizarse con cautela. En tercer lugar, aunque la población analizada fue más homogénea que la reportada en múltiples estudios previos, persiste cierta heterogeneidad derivada de la inclusión conjunta de ciclos con óvulos propios y ciclos de donación. Adicionalmente, algunas diferencias observadas en variables intermedias podrían estar influenciadas por decisiones clínicas individualizadas y variaciones en la dosis de gonadotropinas. Tomando esto en cuenta consideramos que realizar un próximo estudio prospectivo, multicéntrico, con una muestra estadística mayor podría ser altamente benéfico.

En conjunto, los resultados obtenidos permiten concluir que el inicio flexible de la estimulación ovárica controlada constituye una estrategia comparable al inicio convencional en términos de respuesta ovárica, desarrollo embrionario y desenlaces clínicos reproductivos. Estos hallazgos son congruentes con la mayor parte de la evidencia disponible y refuerzan el concepto de que la estimulación

puede iniciarse en diferentes fases del ciclo menstrual sin comprometer la efectividad del tratamiento. Asimismo, el presente estudio aporta evidencia en una población más homogénea que la de muchos trabajos previos, lo que le confiere valor dentro del campo de la reproducción asistida.

Así entonces la implementación de protocolos de inicio flexible podría contribuir a optimizar la logística de los tratamientos de reproducción asistida, mejorar la accesibilidad para los pacientes y facilitar la planificación clínica, manteniendo resultados comparables a los protocolos tradicionales.

12.- CONCLUSIÓN

El presente estudio retrospectivo evaluó el impacto del inicio de la estimulación ovárica controlada en diferentes fases del ciclo menstrual sobre los resultados de fertilización in vitro en una población homogénea que incluyó ciclos con óvulos propios en mujeres menores de 35 años y ciclos de donación de óvulos.

Los resultados obtenidos muestran que el inicio flexible de la estimulación ovárica, ya sea en fase folicular tardía o en fase lútea, produce resultados comparables al inicio convencional en fase folicular temprana. En los ciclos con óvulos propios no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la recuperación ovocitaria, número de ovocitos maduros, tasas de fertilización, clivaje o blastulación. De igual manera, los resultados clínicos reproductivos, incluyendo tasas de embarazo bioquímico, embarazo clínico, aborto y recién nacido vivo, fueron similares entre los grupos analizados.

En los ciclos de donación de óvulos se observó una mayor recuperación ovocitaria y mayor número de ovocitos maduros en los ciclos de inicio flexible, mientras que la tasa de fertilización fue ligeramente superior en el grupo de inicio convencional; sin embargo, estas diferencias no se tradujeron en variaciones en las tasas de blastulación ni en los resultados reproductivos finales.

En conjunto, los hallazgos de este estudio sugieren que el inicio flexible de la estimulación ovárica constituye una alternativa segura y eficaz al inicio convencional, permitiendo mayor flexibilidad en la programación de los ciclos de fertilización in vitro sin comprometer la calidad ovocitaria, el desarrollo embrionario ni los resultados clínicos reproductivos.

13.- TABLAS

Tabla 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y DEL CICLO PROPIOS

CARACTERISTICA	GENERAL	CONVENCIONAL	RANDOM	VALOR DE P
Edad (años)	31.17(3.14)	31.15(3.35)	31.2(2.92)	0.93
Conteo folicular antral	18.08(6.97)	16.87(6.57)	17.04(6.89)	0.84
Dosis total	2898.51(743.029)	2823.94(856.81)	2981.25(587.67)	0.23
Duración del ciclo	10.03(0.98)	9.94(1.09)	10.14(0.85)	0.23
Óvulos recuperados (n)	16.36(6.67)	15.87(6.57)	17.09(6.72)	0.30
Óvulos maduros (MII),n	13.30(6.22)	12.80(6.01)	13.80(6.45)	0.35

Tabla 2. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y DEL CICLO PROPIOS SUB-ANALISIS

CARACTERISTICA	CONVENCIONAL	FOLICULAR TARDIA	LUTEA	VALOR DE P
Edad (años)	31.15(3.35)	31.11(3.08)	31.27(2.85)	0.97
Conteo folicular antral	16.87(6.57)	18.18(7.03)	17.40(6.83)	0.68
Dosis total	2823.94(856.81)	3108.33(568.65)	2888.51(591.50)	0.23
Duración del ciclo	9.94(1.09)	10.33(0.73)	10.02(0.95)	0.22
Óvulos recuperados	15.87(6.57)	18.25(6.76)	16.24(6.66)	0.28
Óvulos maduros (MII)	12.80(6.01)	13.4(6.69)	14.31(6.19)	0.55

Tabla 3. RESULTADOS PROPIOS

CARACTERISTICA	GENERAL	CONVENCIONAL	FLEXIBLE	VALOR DE P
Tasa de fertilización(%)	91.45(1646/1790)	91.40(830/908)	92.51(816/882)	0.38
Tasa de clivaje	88.63(1459/1646)	88.67(736/830)	88.60(723/816)	0.96
Tasa de blastulación	62.63(1031/1646)	62.28(517/830)	62.99(514/816)	0.76
Numero de embriones transferidos(n)	1.78(0.40)	1.71(0.45)	1.87(0.32)	0.93
Transferencia en fresco(%)	14.84(19/128)	27.14(19/70)	-	
Transferencia de congelados	85(109/128)	72.85(51/70)	100.00(58/58)	<0.001
Tasa de embarazo bioquímico	80.46(103/128)	80.00(56/70)	81.03(47/58)	0.88
Tasa de embarazo clínico	78.12(100/128)	77.14(54/70)	79.31(46/58)	0.76
Tasa de implantación	55.89(128/229)	55.83(67/120)	55.96(61/109)	0.98
Tasa de aborto	10.67(11/103)	10.71(6/56)	10.63(5/47)	0.99
Tasa de embarazo en curso	69.53(89/128)	68.57(48/70)	70.68(41/58)	0.79
Tasa de recién nacido vivo	62.35(53/85)	62.06(36/58)	62.96(17/27)	0.93
Tasa acumulada de embarazo	86.71(111/128)	87.14(61/70)	86.20(50/58)	0.87

Tabla 4. RESULTADOS PROPIOS SUB-ANALISIS

CARACTERISTICA	CONVENCIONAL	FOLICULAR TARDIA	LUTEA	VALOR DE P
Tasa de fertilización	91.40(830/908)	91.19(352/386)	93.54(464/496)	0.37
Tasa de clivaje	88.67(736/830)	89.20(314/352)	88.14(409/464)	0.93
Tasa de blastulación	62.28(517/830)	61.36(216/352)	64.22(298/464)	0.61
Numero de embriones transferidos	1.71(0.45)	2.00(0.00)	1.79(0.41)	-
Transferencia en fresco	27.14(19/70)	-	-	-
Transferencia de congelados	72.85(51/70)	100.00(24/24)	100.00(34/34)	<0.001
Tasa de embarazo bioquímico	80.00(56/70)	75.00(18/24)	85.29(29/34)	0.48
Tasa de embarazo clínico	77.14(54/70)	75.00(18/24)	82.35(28/34)	0.63
Tasa de implantación	55.83(67/120)	52.08(25/48)	59.01(36/61)	0.54
Tasa de aborto	10.71(6/56)	11.11(2/18)	10.3(3/29)	0.98
Tasa de embarazo en curso	68.57(48/70)	66.66(16/24)	73.52(25/34)	0.65
Tasa de recién nacido vivo	62.06(36/58)	63.63(7/11)	62.50(10/16)	0.99
Tasa acumulada de embarazo	87.14(61/70)	83.33(20/24)	88.23(30/34)	0.64

Tabla 5. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y DEL CICLO OVODON

CARACTERISTICA	GENERAL	CONVENCIONAL	FLEXIBLE	VALOR DE P
Edad receptoras (años)	39.92(4.93)	39.47(4.60)	40.45(5.86)	0.32
Edad donantes (años)	24.26(3.12)	24.41(2.91)	24.04(3.34)	0.34
Indicación EMA	83	39	44	0.64
Indicación BRO/FOP	32	23	9	
CFA	27.10(8.17)	26.4(9.29)	27.1(6.22)	0.68
Dosis inicial(300)	53	31	22	
Dosis inicial (225)	13	8	5	
Dosis total	2711(451.39)	2673.07(465.73)	2767(416.07)	0.34
Duración del ciclo	9.96(1.00)	9.92(1.06)	10.03(0.93)	0.56
Óvulos recuperados	25.15(10.34)	22.43(10.21)	29.07(9.37)	<0.001
Óvulos maduros (MII)	19.03(8.24)	17.02(7.59)	21.01(6.78)	<0.001

Tabla 6. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y DEL CICLO OVODON SUB-ANALISIS

CARACTERISTICA	CONVENCIONAL	FOLICULAR TARDIA	LUTEA	VALOR DE P
Edad receptoras (años)	39.47(4.60)	38.18(5.86)	40.06(4.24)	0.34
Edad donantes (años)	24.41(2.91)	22.75(2.76)	25.21(3.64)	0.20
Indicación EMA	39	39	40	
Indicación BRO/FOP	23	5	4	
Conteo folicular antral	26.4(9.29)	28.7(5.9)	27.7(6.65)	0.69
Dosis total	2673.07(465.73)	2802.08(464.47)	2740.50(387.50)	0.83
Duración del ciclo	9.92(1.06)	9.83(1.19)	10.20(0.67)	0.97
Óvulos recuperados	22.43(10.21)	26.93(8.62)	27.08(5.19)	<0.05
Óvulos maduros (MII)	17.02(7.59)	20.01(5.98)	23.02(6.20)	<0.05

Tabla 7. RESULTADOS OVODON

CARACTERISTICAS	GENERAL	CONVENCIONAL	FLEXIBLE	VALOR DE P
Tasa de fertilización	93.89(1031/1098)	96.21(559/581)	91.29(472/517)	0.002
Tasa de clivaje	87.19(899/1031)	86.40(483/559)	88.13(416/472)	0.48
Tasa de blastulación	63.82(658/1031)	64.04(358/559)	64.61(305/472)	0.84
Numero de embriones transferidos	1.87(0.33)	1.90(0.29)	1.84(0.36)	0.45
Transferencia de congelados (%)	13.36(151/113)	12.5(78/62)	15.4(79/51)	0.43
Tasa de embarazo bioquímico	73.45(83/113)	74.19(46/62)	72.54(37/51)	0.82
Tasa de embarazo clínico	70.79(80/113)	70.96(44/62)	70.58(36/51)	0.96
Tasa de implantación	50.47(107/212)	50.84(60/118)	50.00(47/94)	0.91
Tasa de aborto	13.41(11/82)	13.04(6/46)	13.51(5/37)	0.94
Tasa de embarazo en curso	61.06(69/113)	61.29(38/62)	60.78(31/51)	0.96
Tasa de recién nacido vivo	56.98(53/93)	59.25(32/54)	56.41(22/39)	0.81
Tasa acumulada de embarazo	83.18(94/113)	83.87(52/62)	82.35(42/51)	0.83

Tabla 8. RESULTADOS OVODON SUB-ANALISIS

CARACTERISTICA	CONVENCIONAL	FOLICULAR TARDIA	LUTEA	VALOR DE P
Tasa de fertilización	96.21(559/581)	88.63(195/220)	93.26(277/297)	<0.05
Tasa de clivaje	86.40(483/559)	88.71(173/195)	87.77(243/277)	0.76
Tasa de blastulación	64.04(358/559)	62.05(121/195)	66.42(184/277)	0.32
Numero de embriones transferidos	1.90(0.29)	1.81(0.39)	1.86(0.35)	0.44
Transferencia de congelados	12.5(78/62)	-	-	
Tasa de embarazo bioquímico	74.19(46/62)	72.72(16/22)	72.41(21/29)	0.97
Tasa de embarazo clínico	70.96(44/62)	68.18(15/22)	72.41(21/29)	0.73
Tasa de implantación	50.84(60/118)	47.50(19/40)	51.85(28/54)	0.66
Tasa de aborto	13.04(6/46)	12.5(2/16)	14.28(3/21)	0.86
Tasa de embarazo en curso	61.29(38/62)	59.09(13/22)	62.06(18/29)	0.84
Tasa de recién nacido vivo	59.25(32/54)	57.14(8/14)	58.33(14/24)	0.93
Tasa acumulada de embarazo	83.87(52/62)	81.81(18/22)	82.75(24/29)	0.91

14.- GRAFICOS

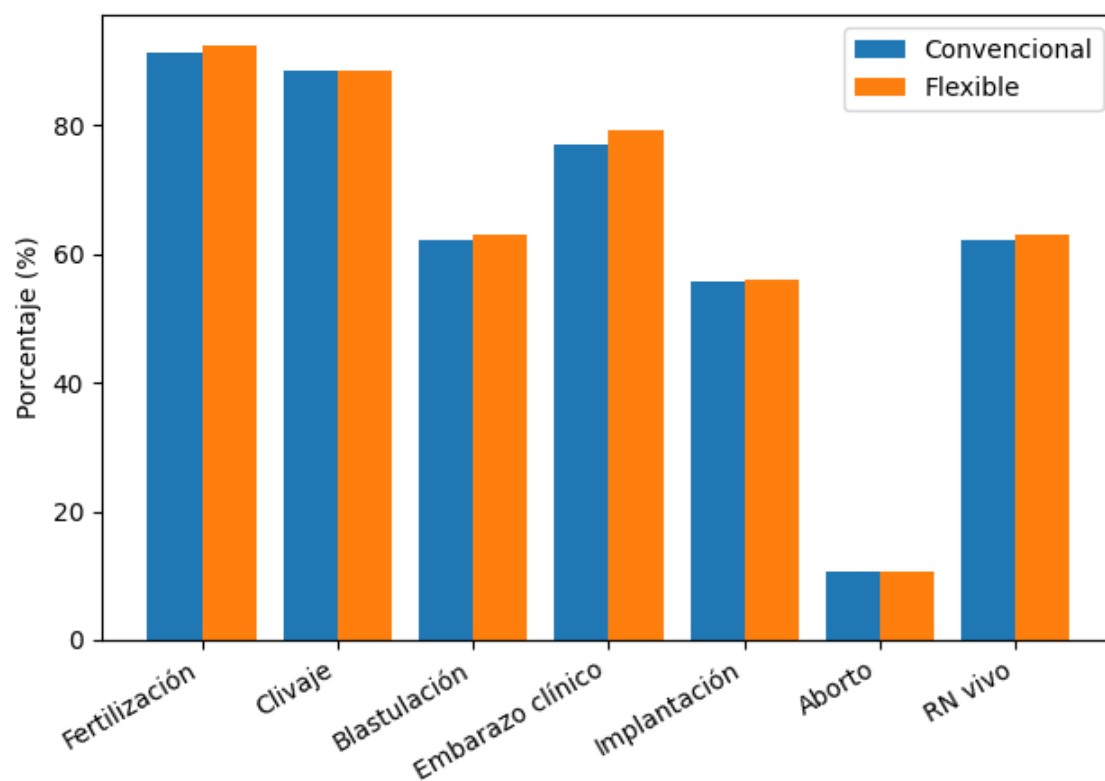


Figura 1. Resultados comparativos del protocolo convencional vs protocolo flexible en ciclos de óvulos propios.

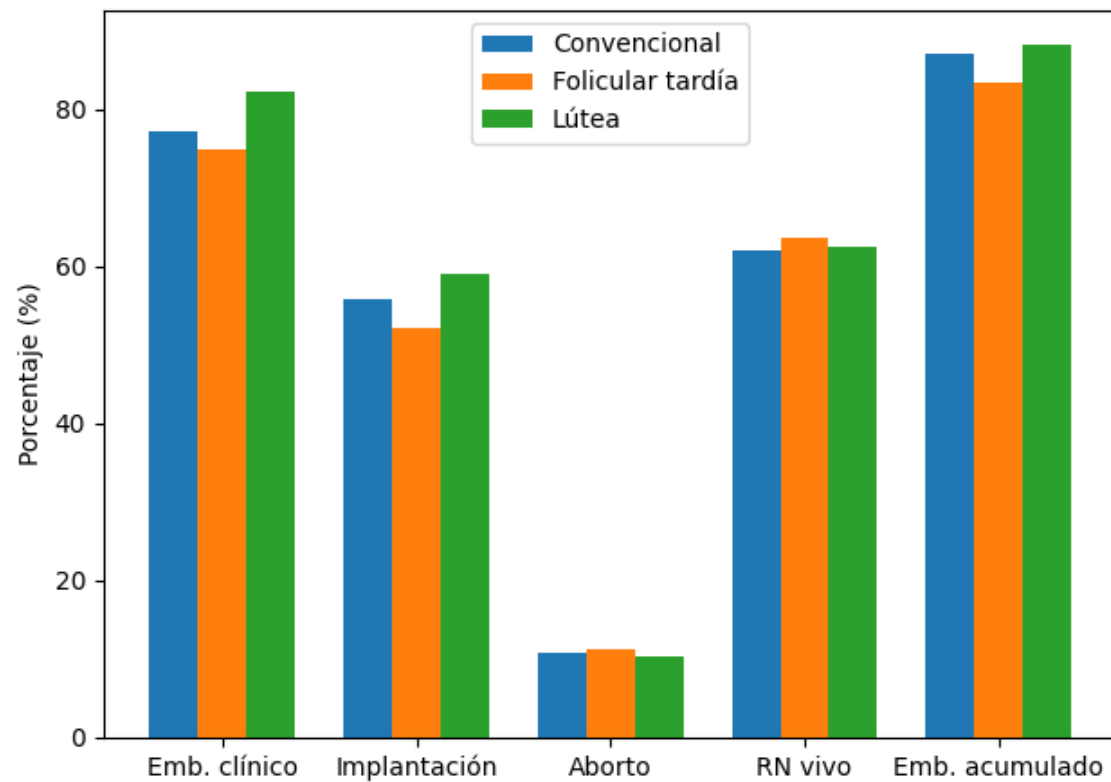


Figura 2. Resultados comparativos del subanálisis en protocolo convencional vs protocolo flexible en fase folicular tardía y fase lútea en ciclos de óvulos propios.

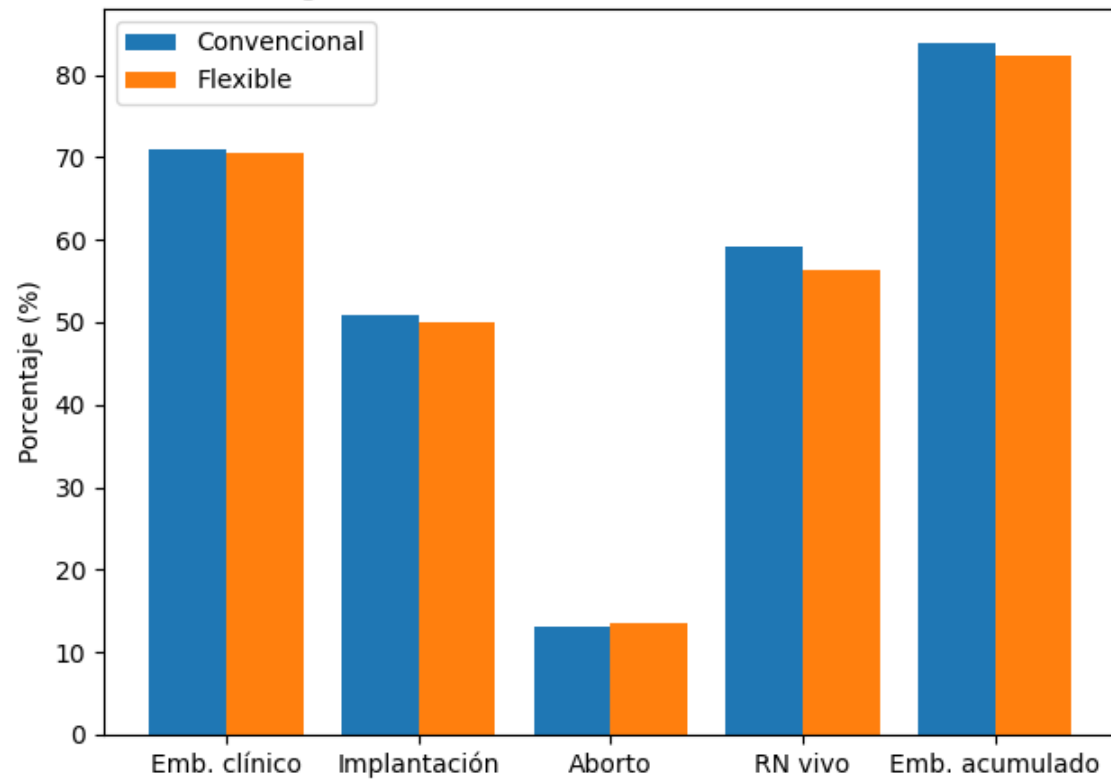


Figura 3. Resultados comparativos del protocolo convencional vs protocolo flexible en ciclos de ovulos donados.

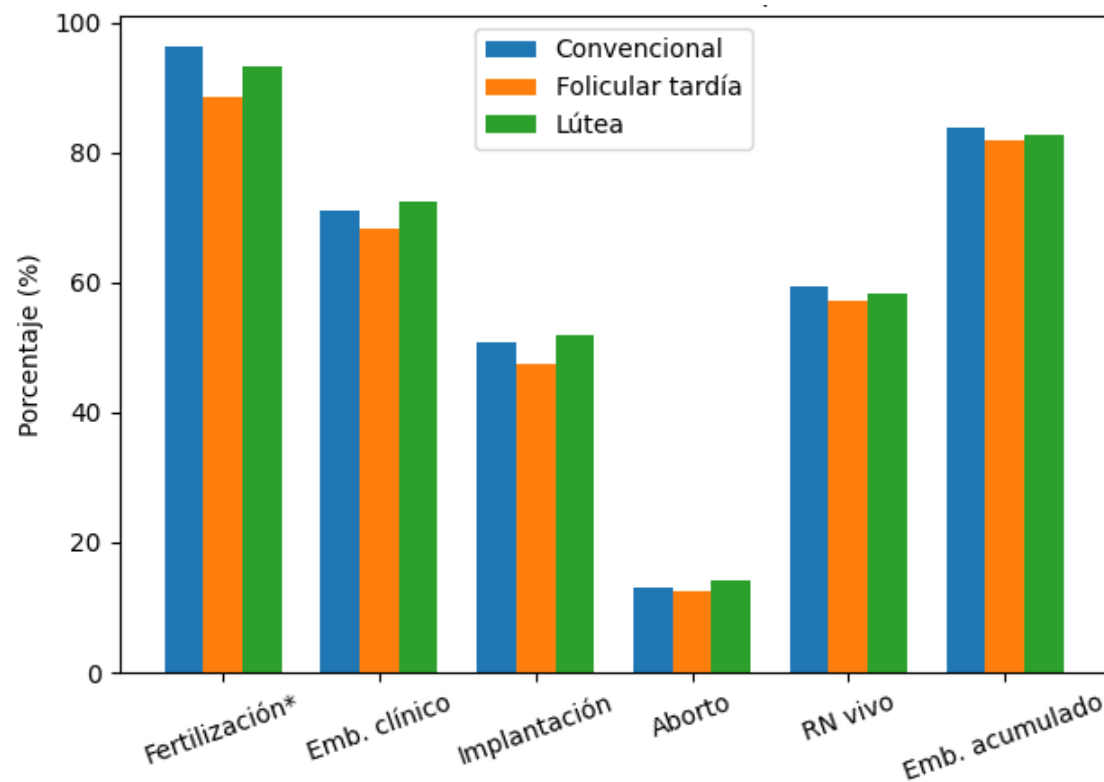


Figura 4. Resultados comparativos del subanálisis en protocolo convencional vs protocolo flexible en fase folicular tardía y fase lútea en ciclos de óvulos donados.

15.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fuentes A, García-Ajofrín C, Romero R, Castillo JC, Ortiz JA, Hortal M, et al. Influence of the starting day of luteal phase stimulation on double stimulation cycles. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14.
2. Glujovsky D, Pesce R, Miguens M, Sueldo CE, Lattes K, Ciapponi A. How effective are the non-conventional ovarian stimulation protocols in ART? A systematic review and meta-analysis. 2020.
3. Massin N, Abdennebi I, Porcu-Buisson G, Chevalier N, Descat E, Pietin-Vialle C, et al. 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*. 2023 May 1;38(5):927–37.
4. Vaiarelli A, Cimadomo D, Petriglia C, Conforti A, Alviggi C, Ubaldi N, et al. 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. Vol. 125, *Upsala Journal of Medical Sciences*. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 121–30.
5. Vaiarelli A, Cimadomo D, Trabucco E, Vallefucio R, Buffo L, Dusi L, et al. 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*. 2018 Jun 14;9(JUN).
6. Galati G, Somigliana E, Ciaffaglione M, Reschini M, Serra N, Sanzani E, et al. Follicular steroidogenesis in random start protocols for oocyte cryopreservation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2023 Sep 1;40(9):2149–56.
7. Saharkhiz N, Salehpour S, Hosseini S, Nazari L, Sheibani S, Doohandeh T. Comparison In Vitro Fertilization Outcomes between DuoStim and Minimal

Stimulation Protocols in Poor Ovarian Responders: A Randomized Clinical Trial. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2024;18(2):135–9.

8. Cimadomo D, Vaiarelli A, Colamaria S, Trabucco E, Alviggi C, Venturella R, et al. Luteal phase anovulatory follicles result in the production of competent oocytes: intra-patient paired case-control study comparing follicular versus luteal phase stimulations in the same ovarian cycle. *Hum Reprod*. 2018;33(8):1442-8.
9. Nakasuji T, Kawai K, Ishikawa T, Teraoka K, Takeuchi S, Miyagawa T, et al. Random-start ovarian stimulation with aromatase inhibitor for fertility preservation in women with Japanese breast cancer. *Reproductive Medicine and Biology*. 2019 Apr 1;18(2):167–72.
10. Zegers-Hochschild, G. David Adamson, Silke Dyer, Catherine Racowsky. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017, *Fertil Steril* 2018.
11. Canosa, S., Cimadomo, D., Conforti, A., Maggiulli, R., Giancani, A., Tallarita, A., Golia, F., Fabozzi, G., Vaiarelli, A., Gennarelli, G., Revelli, A., Bongioanni, F., Alviggi, C., Ubaldi, F. M., & Rienzi, L. (2022). The effect of extended cryo-storage following vitrification on embryo competence: a systematic review and meta-analysis. In *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* (Vol. 39, Issue 4, pp. 873–882). Springer.
12. Baerwald, A., & Pierson, R. (2020). Ovarian follicular waves during the menstrual cycle: physiologic insights into novel approaches for ovarian stimulation. In *Fertility and Sterility* (Vol. 114, Issue 3, pp. 443–457). Elsevier Inc.
13. Alexander, VM, Martin, CE, Schelble, AP, Laufer, AB, Hardi, A, McKenzie, LJ, Hipp, HS, Kawwass, JF, Spencer, JB, Jungheim, ES, 2021. Ovarian stimulation for fertility preservation in women with cancer: A systematic review and meta-analysis comparing random and conventional starts. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 50(8), 102080.

14. Esmaeilian, Y., Hela, F., Bildik, G., Akin, N., Cltumur, E., Yusufoglu, S., Yildiz, C. S., Keles, C., Vatansever, D., Taskiran, C., Yakin, K., & Oktem, O. (2023). IVF characteristics and the molecular luteal features of random start IVF cycles are not different from conventional cycles in cancer patients. *Human Reproduction*, 38(1), 113–124.
15. Qin, N., Chen, Q., Hong, Q., Cai, R., Gao, H., Wang, Y., Sun, L., Zhang, S., Guo, H., Fu, Y., Ai, A., Tian, H., Lyu, Q., Daya, S., & Kuang, Y. (2016). Flexibility in starting ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle for treatment of infertile women with the use of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertility and Sterility*, 106(2), 334-341.e1.
16. Guerrero, J., Carlos Castillo, J., Ten, J., Antonio Ortiz, J., en Lled, B., Orozco, D., Quereda, F., Bernabeu, A., & Bernabeu, R. (2024). Random-start ovarian stimulation in an oocyte donation programme: a large, single-centre, experience.
17. Huang, H., Itaya, Y., Samejima, K., Ichinose, S., Narita, T., Matsunaga, S., Saitoh, M., & Takai, Y. (2022). Usefulness of random-start progestin-primed ovarian stimulation for fertility preservation. *Journal of Ovarian Research*, 15(1).
18. Vaiarelli A, Cimadomo D, Cerrillo M, Ubaldi FM, García Velasco JA. Surfing follicular waves in ovarian stimulation: is there a role for LH in DuoStim protocols? A narrative review and SWOT analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2025;23(Suppl 1):28.
19. Cerrillo Martínez M, Cecchino GN, Cruz M, Toribio M, García Rubio MJ, García Velasco JA. The DuoStim strategy shortens the time to obtain an euploid embryo in poor prognosis patients: a non-inferiority, randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2021;36(Suppl 1):i42.
20. Vaiarelli A, Cimadomo D, Scarafia C, Innocenti F, Amendola MG, Fabozzi G, et al. Metaphase-II oocyte competence is unlinked to the gonadotrophins used for ovarian stimulation: a matched case–control study in advanced maternal age women. *J Assist Reprod Genet*. 2023;40:169–77.

16.- ANEXOS

CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

INSTITUTO DE CIENCIAS EN REPRODUCCIÓN HUMANA VIDA

Universidad Autónoma de Queretaro

P r e s e n t e

El que suscribe ALDO FERRIÑO IRIARTE, (residente de la subespecialidad de biología de la reproducción humana) acepta las condiciones de resguardo, reserva, custodia y protección de la seguridad y confidencialidad de la información, datos personales y de todo tipo de documentos propiedad del Instituto de Ciencias en Reproducción Humana.

El presente compromiso me responsabiliza respecto de la información que me sea proporcionada por el Instituto, y en relación a expedientes clínicos médicos, así como la información personal de los pacientes del mismo, ya sea de forma oral, escrita, impresa, sonora, visual, electrónica, informática u holográfica, contenida en cualquier tipo de documento, que puede consistir en: expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, estadísticas o bien, cualquier otro registro que documente el ejercicio de las facultades, funciones y competencias del área académica, sus servidores universitarios e integrantes, sin importar su fuente o fecha de elaboración.

La información que me sea proporcionada podría ser considerada, según el caso, como reservada, privilegiada y confidencial, en los términos de las leyes aplicables, por lo que me obligo a protegerla, reservarla, resguardarla y no divulgarla, utilizándola única y exclusivamente para llevar a cabo y cumplir con las actividades y obligaciones que expresamente me sean conferidas por la Universidad.

Es mi responsabilidad no reproducir, hacer pública o divulgar a terceros la información objeto de la presente Carta, y de cumplir con las medidas de seguridad adecuadas al tipo de documento con el que se trabaje.

Mi obligación de confidencialidad no es aplicable en los siguientes casos:

- a)** Cuando la información se encontrará en el dominio público en el momento en que me sea suministrada o, una vez suministrada, ésta acceda al dominio público.
- b)** Cuando la legislación vigente o un mandato judicial exija su divulgación.
- c)** Cuando la información fuera desarrollada o recibida legítimamente de terceros, de forma totalmente independiente a su relación con la Universidad.

Me obligo a devolver cualquier documentación, antecedentes facilitados en cualquier tipo de soporte y, en su caso, las copias obtenidas de los mismos, que constituyan información amparada por el deber de confidencialidad objeto de la presente en el supuesto de que cese la relación o prestación del servicio con la Universidad por cualquier motivo. Dicha obligación extiende su vigencia hasta un plazo de 5 años después de finalizada dicha relación.

A t e n t a m e n t e

DR. ALDO FERRIÑO IRIARTE