

TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA



Comparación entre protocolos de estimulación ovárica en mujeres de 38-42 años y resultados de euploidía embrionaria tras biopsia.

TUTOR CLÍNICO: Dr. Daniel Ordoñez Pérez

TUTOR METODOLÓGICO: Rocío Queipo Matas

SERVICIO: Reproducción Asistida

ALUMNO: María Albaladejo García

HOSPITAL: Hospital Universitario Ruber Juan Bravo Madrid

Fecha: abril 2025

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de todo corazón a Paula, Beatriz y Ariana, mis queridas amigas de la carrera de Medicina, por su compañía, su apoyo incondicional y por hacer este camino mucho más llevadero con su amistad y cariño. A mis padres, gracias por ser mi pilar, por enseñarme a nunca rendirme y por su amor incondicional que me ha impulsado a seguir adelante. Este trabajo es el reflejo de todo lo que me habéis dado.

INDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	1
ABSTRACT AND KEY WORDS	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS.....	5
OBJETIVOS	5
METODOLOGÍA.....	6
DISEÑO	6
ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	6
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	6
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	7
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	7
VARIABLES DE ESTUDIO	8
RECOGIDA DE DATOS.....	9
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	10
ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN	19
RESPUESTA AL PROBLEMA PLANTEADO.....	19
CONFIRMACIÓN DE LA HIPÓTESIS	19
RESUMEN DE LOS PRINCIPALES RESULTADOS	19
COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS	20
SESGOS Y LIMITACIONES	23
FORTALEZAS.....	25
SOSTENIBILIDAD DEL ESTUDIO Y SU APLICABILIDAD EN LA PRÁCTICA:.....	26
HALLAZGOS POSITIVOS, ANÓMALOS E INESPERADO	27
IMPlicACIONES DE LOS RESULTADOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES Y PROPUESTAS DE FUTURO	30
CONCLUSIONES	31
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXOS.....	36

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: La fertilización in vitro (FIV) es una técnica ampliamente utilizada en mujeres con dificultades reproductivas, especialmente en aquellas con edad materna avanzada. La euploidía embrionaria, comprometida por el envejecimiento ovárico, puede optimizarse mediante el diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A). Sin embargo, la eficacia de los distintos protocolos de estimulación ovárica (largo, corto, con y sin testosterona) en mujeres entre 38 y 42 años sigue siendo motivo de investigación.

Objetivos: Comparar la probabilidad de euploidía embrionaria según el protocolo de estimulación ovárica utilizado en mujeres de 38 a 42 años y analizar la influencia de la terapia con testosterona, las probabilidades de resultados betaHCG positivos, aborto, y los resultados ovocitarios.

Metodología: Estudio retrospectivo, observacional y de 2 cohortes realizado en el Hospital Ruber Juan Bravo (2018–2023) con la base de datos RuberFIV. Se incluyeron 51 pacientes entre 38 y 42 años sometidas a FIV con resultado PGT-A. Se analizaron variables como número de ovocitos, probabilidad de euploidía, implantación y aborto. El análisis estadístico se efectuó utilizando pruebas de chi-cuadrado, Mann-Whitney y Kruskal-Wallis.

Resultados: El protocolo largo con testosterona obtuvo los resultados más favorables, con un 33,3% de embriones euploides. En contraste, el grupo con protocolo corto y testosterona presentó el porcentaje más bajo de euploidía (9,8%). El uso de testosterona, independientemente del protocolo, se asoció a un 43,1% de embriones euploides frente al 17,6% sin testosterona. No se identificaron diferencias significativas. Tampoco se hallaron diferencias en el número de ovocitos, resultados β -hCG ni abortos espontáneos entre protocolos.

Conclusiones: Aunque no se identifican diferencias estadísticamente significativas, el protocolo largo con testosterona muestra una tendencia favorable en resultados reproductivos. Los protocolos cortos, especialmente sin testosterona, presentan peores resultados. Estos hallazgos refuerzan la importancia de personalizar los tratamientos según el perfil de cada paciente para optimizar los resultados en reproducción asistida.

Palabras clave: Estimulación ovárica, Testosterona, Euploidía embrionaria, Fecundación in vitro, Edad materna avanzada, Diagnóstico genético preimplantacional.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Background: In vitro fertilization (IVF) is a widely used technique in women with reproductive difficulties, especially those of advanced maternal age. The genetic quality of embryos, often compromised by ovarian aging, can be optimized through preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). However, the effectiveness of various ovarian stimulation protocols (long, short, with and without testosterone) in women aged 38 to 42 remains an area of ongoing research.

Objectives: To compare embryonic euploidy rates according to the ovarian stimulation protocol used in women aged 38 to 42. Secondary objectives included analyzing the influence of testosterone therapy, implantation and miscarriage rates, and oocyte outcomes.

Methodology: A retrospective, observational cohort study was conducted at Ruber Juan Bravo Hospital (2018–2023). A total of 51 patients aged 38 to 42 who underwent IVF with PGT-A were included. Variables analyzed included the number of oocytes, and rates of euploidy, implantation, and miscarriage. Statistical analysis was performed using chi-square, Mann-Whitney, Kruskal-Wallis

Results: The long protocol with testosterone yielded the most favorable outcomes, with 33.3% euploid embryos. In contrast, the short protocol with testosterone showed the lowest euploidy percentage (9.8%). Use of testosterone, regardless of protocol type, was associated with 43.1% euploid embryos compared to 17.6% without testosterone. No statistically significant differences were identified. Additionally, no differences were observed in the number of retrieved oocytes, MII oocytes, β -hCG positivity, or miscarriage between protocols.

Conclusions: Although no statistically significant differences were found, the long protocol with testosterone showed a favorable trend in reproductive outcomes. Short protocols, particularly those without testosterone, yielded poorer results. These findings highlight the importance of tailoring treatment strategies to individual patient profiles to optimize outcomes in assisted reproduction.

Keywords: Ovarian stimulation, Testosterone, Embryonic euploidy, In vitro fertilization, Advanced maternal age, Preimplantation genetic testing.

INTRODUCCIÓN

La reproducción asistida comprende un conjunto de técnicas destinadas a facilitar la concepción en parejas con dificultades reproductivas. Entre ellas, la fecundación in vitro (FIV) es una de las más utilizadas, y requiere una estimulación ovárica controlada para obtener ovocitos en cantidad y calidad suficiente. En este procedimiento, los óvulos se fecundan en el laboratorio y los embriones obtenidos se seleccionan para su transferencia al útero, buscando lograr un embarazo viable.^{1,2,3.}

El aumento progresivo de la edad materna ha incrementado la prevalencia de infertilidad en mujeres de entre 38 y 42 años. Este grupo enfrenta desafíos específicos debido a la disminución de la reserva ovárica, la calidad ovocitaria y el incremento en la incidencia de aneuploidías embrionarias. Aunque la FIV representa una herramienta fundamental en estos casos, las proporciones de éxito son inferiores a las de mujeres más jóvenes, debido principalmente a alteraciones cromosómicas en los embriones, que generan fallos de implantación, abortos espontáneos y complicaciones obstétricas.^{4,5,7,9}

Uno de los factores clave para el éxito de la FIV es la estimulación ovárica, cuya finalidad es optimizar la respuesta folicular mediante la administración de hormonas. Para adecuarla al perfil de cada paciente, se utilizan diferentes protocolos, siendo los más frecuentes el largo y el corto. El protocolo largo emplea agonistas de GnRH para suprimir la actividad ovárica endógena antes de la estimulación, mientras que el corto utiliza antagonistas para bloquear la ovulación espontánea en una fase más tardía. Ambos buscan obtener un mayor número de ovocitos maduros, aunque su efectividad puede variar según las características de la paciente.^{7,8,10,12,22}

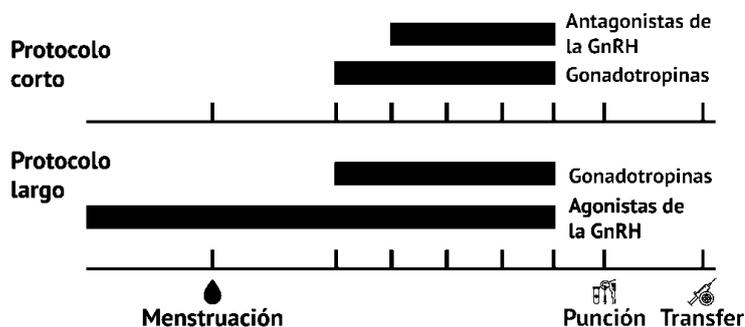


Figura 1. Comparación entre el protocolo corto y largo de estimulación ovárica en reproducción asistida.^{1,10-15}

Uno de los problemas más significativos en las mujeres mayores de 38 años que se someten a tratamientos de FIV es la disminución en la tasa de embriones euploides. A medida que la edad materna avanza, la probabilidad de que los óvulos tengan cromosomas anormales aumenta, lo que puede resultar en aneuploidías, una condición en la que los embriones contienen un número anormal de cromosomas. Estas aneuploidías son la principal causa de fallos de implantación, aborto espontáneo y enfermedades genéticas en los recién nacidos⁹. En respuesta a este problema, se ha implementado el diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A), una técnica que permite seleccionar embriones cromosómicamente normales antes de la transferencia.²²⁻²⁸.

Diversas investigaciones han analizado la influencia de los protocolos de estimulación ovárica en los resultados de la FIV, especialmente en mujeres con edad materna avanzada. Asimismo, se ha explorado el uso de tratamientos complementarios, como la administración de testosterona, para mejorar la sensibilidad de los folículos a la FSH y, por ende, incrementar la cantidad y calidad de ovocitos recuperados¹⁶⁻²⁰.

La fertilidad femenina disminuye significativamente a partir de los 35 años, y esta tendencia se intensifica después de los 40. Según la Sociedad Española de Fertilidad, la proporción de embarazo por ciclo de FIV en mujeres entre 38 y 42 años es de apenas 20–25%, frente al 40% en menores de 35. A nivel mundial, la infertilidad afecta al 15% de las parejas en edad reproductiva, y en mujeres mayores suele estar asociada a trastornos ovulatorios y anomalías cromosómicas, lo que incrementa la necesidad de recurrir a técnicas de reproducción asistida.^{4,5,9,12}

Además de las limitaciones biológicas, la infertilidad conlleva consecuencias psicológicas, sociales y económicas importantes. La incertidumbre, el estrés y la ansiedad son frecuentes durante los tratamientos, así como el impacto financiero que representan.

En cuanto a los riesgos clínicos, complicaciones como el síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS), embarazos múltiples o enfermedades gestacionales son más comunes en mujeres mayores sometidas a FIV. Sin embargo, gracias a las nuevas prácticas de transferencia única de embriones, la probabilidad de embarazo múltiple se ha reducido drásticamente, siendo actualmente comparable a la de un embarazo natural.³⁰

Con respecto al síndrome de hiperestimulación ovárica, es importante destacar que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (PCOS) presentan un mayor riesgo de desarrollarlo. No obstante, los protocolos de estimulación ovárica empleados en la actualidad están altamente estandarizados y optimizados para minimizar dicho riesgo.

En este escenario, resulta prioritario seguir investigando estrategias que mejoren los resultados reproductivos en mujeres de edad avanzada. A pesar de los avances, persisten interrogantes sobre la efectividad comparada de los distintos protocolos de estimulación ovárica en relación con la proporción de embriones euploides obtenidos. Esta variable es fundamental, ya que determina en gran medida el éxito del tratamiento.

Aún no existe un consenso definitivo sobre cuál es el protocolo de estimulación ovárica más eficaz para maximizar la cantidad y calidad ovocitaria¹⁰⁻¹⁵ en mujeres de edad avanzada. Si bien el diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) ha demostrado ser una herramienta útil para conocer la euploidía embrionaria.

En este escenario, resulta prioritario seguir investigando estrategias que mejoren los resultados reproductivos en mujeres de edad avanzada. A pesar de los avances, persisten interrogantes debido a la falta de evidencia previa sobre la efectividad comparada de los distintos protocolos de estimulación ovárica en relación con la proporción de embriones euploides obtenidos. Esta variable es fundamental, ya que determina en gran medida el éxito del tratamiento⁴¹⁻⁴³.

Por tanto, el presente estudio tiene como objetivo principal comparar la proporción de euploidía embrionaria en mujeres de entre 38 y 42 años sometidas a distintos protocolos de estimulación ovárica en tratamientos de FIV, con el fin de identificar cuál de ellos maximiza la obtención de embriones genéticamente normales y mejora las proporciones de implantación y embarazo.

HIPÓTESIS

Este estudio parte de la hipótesis de que no existen diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de gestación y obtención de embriones euploides en función del protocolo de estimulación ovárica utilizado.¹⁰⁻¹⁵

OBJETIVOS

Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio es comparar el porcentaje de euploidía embrionaria en mujeres de entre 38 y 42 años, en función del protocolo de estimulación ovárica empleado. Se pretende analizar si existen diferencias significativas en la proporción de embriones euploides generados, según el tipo de protocolo utilizado.

Objetivos secundarios

- Evaluar la influencia del uso de testosterona como terapia adyuvante en la obtención de embriones euploides.
- Examinar la interacción entre protocolo de estimulación y uso de testosterona en la euploidía embrionaria.
- Analizar la relación entre el protocolo de estimulación ovárica y la proporción de aborto espontáneo, con el fin de determinar si alguno de los protocolos se asocia a una menor incidencia de pérdida gestacional.
- Describir y comparar los resultados obtenidos en los diferentes ciclos de estimulación, incluyendo el número total de ovocitos recuperados y el grado de maduración ovocitaria.
- Valorar la proporción de pacientes con resultado positivo de β -hCG según el protocolo de estimulación ovárica.

METODOLOGÍA

Diseño

En el presente estudio se valoran posibles diferencias significativas en la obtención de euploidía embrionaria en función de los protocolos y terapias complementarias de estimulación ovárica.

Para ello se diseñó un estudio observacional de 2 cohortes, retrospectivo y analítico.

Ámbito Y Población De Estudio

El estudio se desarrolló en el servicio de reproducción asistida del Hospital Ruber Juan Bravo de Madrid, incluyendo datos de ciclos realizados entre 2018 y 2023. La muestra estuvo compuesta por 51 pacientes, con un total de 692 ovocitos recuperados y 169 embriones analizados.

Criterios De Inclusión

Los criterios de inclusión fueron definidos para seleccionar una población homogénea y representativa de mujeres con edad materna avanzada. Se eligieron pacientes entre 38 y 42 años, ya que este rango es crítico en cuanto al aumento de aneuploidías embrionarias y la disminución de la reserva ovárica. El valor mínimo de hormona antimülleriana ($AMH > 0,05$ ng/mL) se utilizó como marcador de función ovárica residual, garantizando que las pacientes aún tuvieran cierta capacidad de respuesta a la estimulación. Asimismo, se estableció un índice de masa corporal

(IMC) máximo de 30 kg/m² para excluir posibles efectos metabólicos adversos sobre la ovulación e implantación embrionaria, ya que el sobrepeso y la obesidad pueden influir negativamente en los resultados reproductivos.

Criterios De Exclusión

En cuanto a los criterios de exclusión, se descartaron pacientes que utilizaran óvulos de donante (ciclos de ovodonación), dado que la euploidía embrionaria ya no depende de la edad ni del tratamiento recibido, lo que alteraría los resultados. Asimismo, se eliminaron mujeres que estuvieran participando en otros estudios clínicos, para evitar la influencia de intervenciones adicionales no controladas que pudieran sesgar los resultados.

Se excluyeron pacientes que estuvieran en tratamiento con fármacos que interfieren con la estimulación ovárica, como corticoides sistémicos, antipsicóticos, antiepilépticos, anticoagulantes orales, quimioterapia, inmunosupresores, inhibidores de aromatasas y antiandrógenos, debido a sus efectos sobre el eje hormonal, la ovulación, la reserva ovárica o el riesgo de sangrado.

Cálculo Del Tamaño Muestral

Para determinar el tamaño muestral necesario en este estudio, se ha utilizado la fórmula clásica para la comparación de dos proporciones independientes:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \cdot [P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)]}{(P_1 - P_2)^2}$$

- n: Tamaño de muestra necesario por grupo.
- $Z_{\alpha/2}$: Valor correspondiente al nivel de confianza deseado.
- Para un 95% de confianza: 1,96.
- Z_{β} : Valor correspondiente al poder estadístico (1 - beta).
- Para un poder del 80%: 0,84.
- P_1 : Proporción esperada de embriones euploides en el primer grupo.
- Estimación conservadora: 50% (0,50)
- P_2 : Proporción esperada de embriones euploides en el segundo grupo.
- Estimación con diferencia mínima: 40% (0,40).
- ($P_1 - P_2$): Diferencia mínima esperada entre las proporciones de los dos grupos. En este caso, 10% (0,10).

Con estos parámetros, se calcula que el tamaño muestral necesario para detectar una diferencia del 10% entre las proporciones con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80% es de 384 muestras por grupo.

Resumen de Parámetros:

Tipo de estudio: Comparación de dos proporciones.

Nivel de confianza (α): 95% ($\alpha = 0,05$).

Potencia ($1 - \beta$): 80% ($\beta = 0,20$).

Error tipo I (α): 5%.

Error tipo II (β): 20%.

Tamaño de muestra requerido por grupo (n): 384.

Finalmente, se contó con 51 pacientes. 22 pacientes para el grupo de protocolo corto y 29 para el largo.

Variables de estudio

En el presente estudio se incluyeron variables tanto clínicas como reproductivas, clasificadas en principales, secundarias, hormonales y de resultado. A continuación, se describen detalladamente, junto con su categorización y explicación operativa (Ver **Anexo 2**).

La variable principal del estudio fue el tipo de protocolo de estimulación ovárica empleado. Esta variable se codificó como categórica dicotómica, diferenciando entre protocolo largo (codificado como 0) y protocolo corto (codificado como 1), en función de la duración del tratamiento y el esquema farmacológico utilizado en el ciclo de estimulación. Esta distinción permitió evaluar si la duración y naturaleza del protocolo influían en los resultados reproductivos obtenidos.

El principal resultado evaluado fue la euploidía embrionaria, determinada a través del diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A). Esta variable se clasificó como dicotómica, considerando como "euploides" (SÍ) aquellos embriones que presentaban el número correcto de cromosomas (46) y como "aneuploides" (NO) aquellos con alteraciones en el número cromosómico. La evaluación se realizó mediante técnicas de análisis genético aplicadas a blastocistos biopsiados, lo que permitió establecer la proporción de embriones genéticamente normales en cada grupo de estudio.

También se contempló el uso de testosterona como tratamiento adyuvante, variable registrada de forma dicotómica (sí/no). En caso afirmativo, las pacientes recibieron 5,5 mg diarios de

testosterona en gel, administrado por vía transdérmica durante los dos meses previos al inicio del ciclo de estimulación ovárica.

En relación con los resultados del tratamiento, se analizaron variables ovocitarias y embrionarias. El número de ovocitos recuperados se expresó como variable cuantitativa discreta, correspondiendo al total de ovocitos obtenidos mediante punción folicular. Adicionalmente, se evaluó el grado de maduración ovocitaria, considerando el estado de desarrollo en el momento de la decumulación. Los ovocitos se clasificaron en tres categorías: vesícula germinal (no maduros), metafase I (inmaduros) y metafase II (maduros), siendo estos últimos los aptos para ser fecundados mediante fecundación in vitro (FIV).

La variable Betas Positivas (β -hCG) indicó si la prueba de embarazo bioquímico fue positiva. Los resultados se dividieron en dos categorías: 0 (No) y 1 (Sí), lo que reflejó la presencia o ausencia de un embarazo bioquímico, como indicativo del éxito reproductivo.

También se recogió la información relativa a la proporción de aborto (SI/NO) espontáneo, definida como la pérdida gestacional confirmada clínicamente tras una beta-hCG positiva en sangre.

Estas variables permitieron analizar de manera integral los resultados reproductivos asociados a los diferentes protocolos de estimulación ovárica y al uso de testosterona como terapia adyuvante, proporcionando una visión detallada del proceso desde la estimulación hasta los desenlaces clínicos.

Recogida de datos

Modo de recogida de datos

Este estudio retrospectivo se ha realizado mediante la revisión de historias clínicas electrónicas de pacientes del departamento de Reproducción Asistida del Hospital Ruber Juan Bravo. Los datos fueron recogidos a través del programa informatizado RuberFiv, asegurando la trazabilidad y calidad de la información registrada.

La selección de los casos se llevó a cabo considerando los criterios de inclusión definidos previamente en el protocolo del trabajo, y los datos extraídos se organizaron en una base estructurada para su posterior análisis.

Uso de datos y protección de datos

El manejo de los datos se ha realizado conforme a la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, respetando en todo momento la confidencialidad y seguridad de la información recogida.

La base de datos fue creada en dos versiones: una con los datos identificativos, custodiada exclusivamente por el tutor del estudio, y otra sin información personal, utilizada por el estudiante para el desarrollo del Trabajo de Fin de Grado (TFG).

Tipo de base de datos

Se elaboró una base de datos seudonimizada, asignando un código aleatorio a cada paciente para garantizar el anonimato. Esta base de datos no contenía nombres, números de historia clínica ni ningún otro dato personal identificativo.

Los datos se analizaron exclusivamente en entornos seguros del hospital, sin ser almacenados en dispositivos externos o no autorizados, cumpliendo con los protocolos de confidencialidad y seguridad del centro.

Plan de análisis estadístico

El análisis estadístico se estructuró en 3 fases con el objetivo de describir la muestra y explorar asociaciones entre los distintos protocolos de estimulación ovárica y los resultados reproductivos.

Análisis descriptivo

Se describieron las características clínicas y reproductivas de las pacientes incluidas en el estudio:

- Las variables cualitativas (como tipo de protocolo, presencia de embriones euploides o aneuploides, betas positivas y abortos) se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes.
- Las variables cuantitativas (como número de ovocitos recuperados y maduros en metafase II) se describieron mediante media y desviación estándar si seguían una distribución normal, o mediante mediana y rango intercuartílico (P25–P75) en caso contrario.
- La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Análisis bivariado

Para explorar posibles diferencias entre los protocolos de estimulación en cuanto a resultados reproductivos:

- Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para comparar proporciones entre variables cualitativas.
- La prueba exacta de Fisher se aplicó en los casos en los que no se cumplían los requisitos para el chi-cuadrado.
- La prueba t de Student se utilizó para comparar medias entre dos grupos independientes cuando las variables seguían distribución normal. En caso contrario, se empleó la prueba U de Mann-Whitney.
- Para comparar variables entre tres grupos, se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis, dado que al menos uno de los grupos presentaba distribución no normal.

Análisis comparativo de proporciones

Se realizó una comparación de proporciones para analizar si existían diferencias significativas en el porcentaje de euploidía entre los distintos protocolos de estimulación ovárica. Esta comparación se centró en la proporción de embriones euploides obtenidos en cada grupo.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa JAMOV. Se consideró un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

Este estudio es de carácter observacional y retrospectivo, por lo que se solicitó al Comité de Ética del Hospital Fundación Jiménez Díaz la exención del consentimiento informado, al no suponer ningún riesgo para los sujetos participantes ni intervención directa sobre ellos.

El proyecto ha sido aprobado por dicho Comité de Ética, a fecha 13/11/2024 y con el código TFG084_HRJB y cumple con los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki, el Convenio de Oviedo sobre los Derechos Humanos y la Biomedicina, y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.

Asimismo, el tratamiento de los datos personales se ha realizado conforme a la normativa vigente, garantizando la confidencialidad y anonimato de los pacientes, de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo y el Real Decreto 1720/2007, por el que se aprueba el reglamento de desarrollo de la anterior ley, y la Ley 41/2002,

de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (ver **Anexo 1**).

RESULTADOS

Descripción de la muestra

Se analizaron un total de 169 embriones y 692 ovocitos procedentes de 51 mujeres entre 38 y 42 años. 22 mujeres recibieron el protocolo corto y 29 mujeres el largo. Además, 38 pacientes recibieron testosterona y 13 no.

Euploidía embrionaria según el protocolo de estimulación ovárica

Se agruparon los casos según el tipo de protocolo de estimulación ovárica empleado: protocolo corto (n = 22 mujeres) y protocolo largo (n = 29 mujeres). Del total de 169 embriones, 48 fueron euploides (28,4%).

La proporción de embriones euploides fue del 27,5% en el grupo de protocolo corto (IC 95%: 15,1%–39,9%) y del 33,3% en el grupo de protocolo largo (IC 95%: 20,3%–46,3%) (Figura 1). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,716$). Estos resultados se presentan en la Tabla 1.

Estos hallazgos sugieren que el tipo de protocolo de estimulación ovárica (largo vs. corto) no se asoció de forma significativa con la proporción de euploidía embrionaria.

A continuación, se presenta la Figura 1, en la que se representa gráficamente la proporción de embriones euploides y aneuploides obtenidos según el protocolo de estimulación ovárica utilizado (protocolo corto vs. protocolo largo).

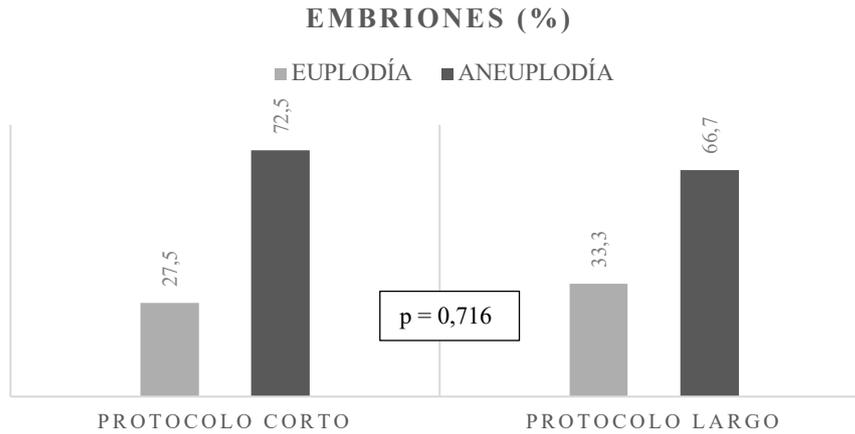


Figura 1: Proporción de embriones euploides y aneuploides en función del protocolo de estimulación ovárica utilizado.

Influencia de la testosterona como terapia adyuvante en la obtención de embriones euploides

Como análisis adicional, se comparó la proporción de embriones euploides en función del uso de testosterona como terapia adyuvante.

La proporción de embriones euploides fue del 17,6 % en el grupo que no recibió testosterona (9 de 51 embriones) y del 43,1 % en el grupo que sí la recibió (22 de 51 embriones). A pesar de esta diferencia numérica, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,470$). Estos resultados se detallan en la Tabla 1.

Aunque los resultados relativos a la proporción de embriones euploides y aneuploides ya han sido representados gráficamente, a continuación, se presenta la Tabla 1 con el desglose numérico detallado. En ella se muestra la distribución de embriones según el tipo de protocolo de estimulación ovárica (corto o largo) y el uso o no de testosterona como tratamiento adyuvante.

Tabla 1: Proporción de embriones euploides y aneuploides según el protocolo de estimulación ovárica y el uso de testosterona

		Embriones		
		Euploides n (%)	Aneuploides n (%)	P valor
Protocolo	Corto	14 (27,5%)	8 (72,5%)	0,716
	Largo	17 (33,3%)	12 (66,7%)	
Testosterona	Si	22 (43,1%)	16 (56,9%)	0,470
	No	9 (17,6%)	4 (82,4%)	

Nota: Los valores de χ^2 son los siguientes: para la comparación entre protocolos de estimulación, $\chi^2 = 0,132$; $p = 0,716$. Para la comparación según el uso de testosterona, $\chi^2 = 0,522$; $p = 0,470$.

Relación entre el protocolo de estimulación añadido a la testosterona para evaluar la euploidía embrionaria

Se realizó un análisis para evaluar la relación entre el protocolo de estimulación ovárica (corto o largo), el uso de testosterona como terapia adyuvante y la proporción de embriones euploides. Se incluyeron tres grupos: protocolo corto sin testosterona ($n = 13$), protocolo corto con testosterona ($n = 9$) y protocolo largo con testosterona ($n = 29$). El grupo con protocolo largo sin testosterona fue excluido por no contar con casos registrados ($n = 0$).

La proporción de embriones euploides fue del 17,6 % en el grupo con protocolo corto sin testosterona, del 9,8 % en el grupo con protocolo corto con testosterona y del 33,3 % en el grupo con protocolo largo y testosterona.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de embriones euploides entre los distintos grupos analizados ($p = 0,760$), lo que sugiere que la combinación del tipo de protocolo de estimulación con el uso de testosterona no se asoció significativamente con el porcentaje de euploidía embrionaria en esta muestra.

A continuación, se muestra la Figura 2, que representa la distribución porcentual de embriones euploides y aneuploides en función del tipo de protocolo de estimulación ovárica y el uso concomitante de testosterona.

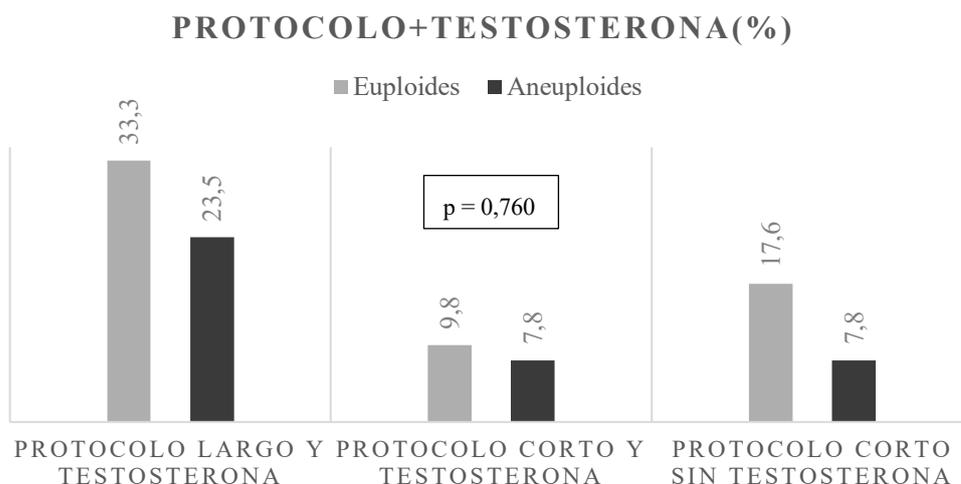


Figura 2. Porcentaje de embriones euploides y aneuploides según protocolo de estimulación ovárica y uso de testosterona.

Nota: Los porcentajes mostrados en esta figura (% del total) se calcularon en función del número total de embriones analizados en el estudio, y no sobre el total específico de cada subgrupo.

Proporción de pacientes con resultado positivo de beta-hCG en función de protocolo

Se analizó la proporción de pacientes con resultado positivo de β -hCG según el tipo de protocolo de estimulación ovárica.

En conjunto, se incluyeron 51 pacientes: 17 con resultado positivo (33,3 %) y 34 con resultado negativo de β -hCG (66,7 %).

En el grupo con protocolo corto ($n = 22$), 8 pacientes presentaron un resultado positivo, lo que representa el 36,4 % dentro del grupo y el 15,7 % del total de la muestra. Las 14 pacientes restantes (63,6 %) obtuvieron un resultado negativo, correspondiente al 27,5 % del total.

En el grupo con protocolo largo ($n = 29$), 9 pacientes tuvieron un resultado positivo, correspondiente al 31,0 % del grupo y al 17,6 % del total. Las otras 20 pacientes (69,0 %) presentaron un resultado negativo, lo que representa el 39,2 % del total de la muestra. Estos resultados se resumen en la Tabla 2.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,689$), lo que sugiere que el tipo de protocolo de estimulación ovárica no se asoció de forma significativa con la probabilidad de obtener un resultado positivo de β -hCG en esta muestra.

Relación entre el protocolo de estimulación y la proporción de aborto

Se evaluó la relación entre el tipo de protocolo de estimulación ovárica (corto vs. largo) y la ocurrencia de aborto espontáneo.

En el grupo con protocolo corto (n = 22), 2 pacientes presentaron aborto espontáneo, lo que representa un 9,1 % dentro de este grupo y un 3,9 % del total de la muestra. En el grupo con protocolo largo (n = 29), 1 paciente tuvo un aborto, correspondiente al 3,4 % del grupo y al 2,0 % del total.

La mayoría de las pacientes no presentaron aborto en ambos grupos: el 90,9 % en el protocolo corto y el 96,6 % en el protocolo largo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p = 0,396), lo que sugiere que el tipo de protocolo de estimulación ovárica no se asoció de forma significativa con el porcentaje de aborto espontáneo en esta muestra.

A continuación, se muestra la Tabla 2, en la que se comparan los porcentajes de aborto espontáneo y resultados positivos de β -hCG según el protocolo de estimulación ovárica (corto vs. largo)

Tabla 2. Porcentaje de aborto espontáneo y resultados beta-hCg positivos según el protocolo de estimulación ovárica y el uso de testosterona

PROTOCOLO	Pacientes (n)	ABORTOS			BETAHCG		
		Abortos n (%)	No abortos n (%)	p-valor	Beta-hCg+ n (%)	Beta-hCg- n (%)	p-valor
Corto	22	2(3,9%)	20(39,20%)	0,369	8(15,7%)	14(39,2%)	0,689
Largo	29	1(2%)	28(54,90%)		9(17,6%)	20(27,5%)	

Nota: El análisis global entre grupos se realizó con la prueba de chi-cuadrado (p=0,369) para el grupo de abortos y (p=0,689) para el grupo de betas positivos. Los porcentajes representan el % del total.

Resultados de los ciclos de estimulación ovárica, valorando número y maduración de ovocitos

Se comparó el tipo de protocolo de estimulación ovárica con la maduración ovocitaria, evaluando el número total de ovocitos recuperados y el número de ovocitos en metafase II (MII).

Las pacientes sometidas al protocolo corto presentaron una mediana de 9,5 ovocitos totales (RIC: 9,25) y 8,5 ovocitos MII (RIC: 6). En el caso del protocolo largo, la mediana fue de 12 ovocitos totales (RIC: 12) y 7 ovocitos MII (RIC: 9).

Aunque el protocolo largo se asoció con un mayor número total de ovocitos recuperados, el número de ovocitos en metafase II fue ligeramente inferior respecto al protocolo corto. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al número total de ovocitos recuperados ($p = 0,789$), ni en el número de ovocitos en metafase II ($p = 0,675$).

A continuación, se muestran en la figura 3 las diferencias en el número total de ovocitos recuperados y ovocitos en metafase II (MII) en función del protocolo de estimulación ovárica empleado (corto vs. largo).

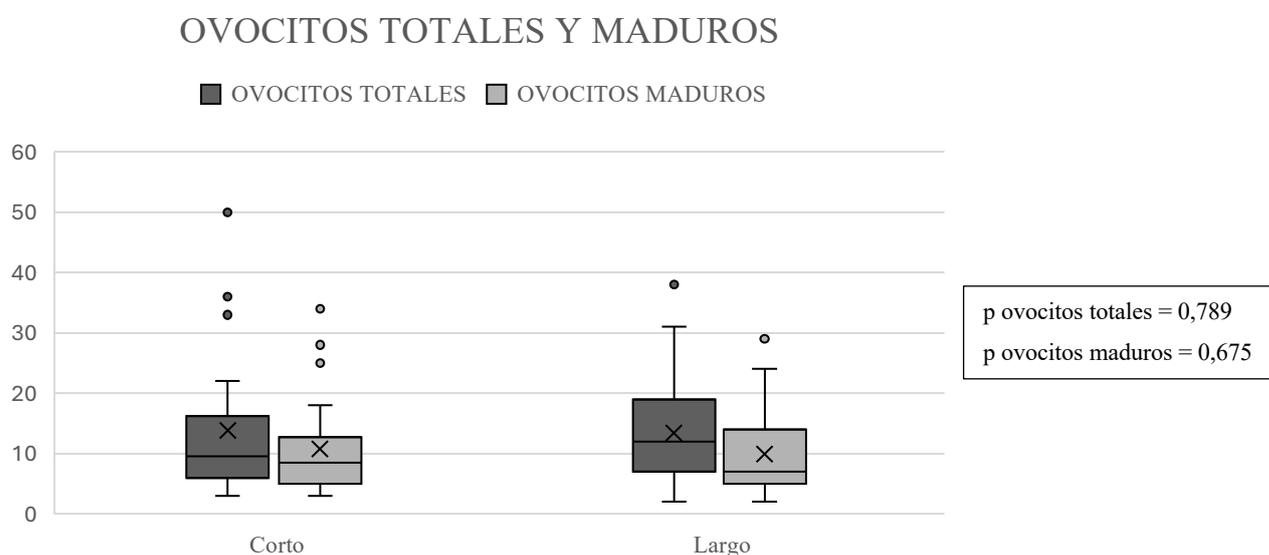


Figura 3. Distribución del número de ovocitos totales y ovocitos en metafase II según protocolo de estimulación

Nota: Diagramas de caja (boxplots) que representan el número de ovocitos totales recuperados por paciente y ovocitos maduros (metafase II). Las cajas indican el rango intercuartílico (RIC), la línea horizontal marca la mediana y la "X" representa la media. Los círculos indican valores atípicos.

A continuación, se presenta la Tabla 3, que recoge de forma resumida las principales variables clínicas, ovocitarias, embrionarias y de resultados clínicos según el tipo de protocolo de estimulación ovárica (corto vs. largo). Aunque muchas de estas variables ya han sido analizadas y presentadas previamente de forma desglosada, esta tabla ofrece una visión global comparativa, facilitando la interpretación integrada de los resultados.

Tabla 3. Comparación entre protocolos corto y largo de estimulación ovárica respecto a variables relacionadas con la respuesta ovárica, desarrollo embrionario y resultados clínicos

	PROTOCOLO		p-valor
	Corto	Largo	
Euploides n (%)	20(27,5%)	17(33,3%)	0,716
Aneuploides n (%)	8(72,5%)	12(66,7%)	0,716
Ovocitos totales (mediana [RIC])	9,50[9,25]	12[12]	0,789
Ovocitos MII (mediana [RIC])	8,50[6–9]	7[9]	0,675
Abortos n (%)	2(3,9%)	1(2%)	0,396
No Abortos n(%)	20(39,20%)	28(54,90%)	0,396
Beta-hCg+ n (%)	28(54,90%)	9(17,6%)	0,689
Beta-hCg- n (%)	14(39,2%)	20(27,5%)	0,689

Nota: Los datos se presentan como mediana y rango intercuartílico [RIC] para variables continuas y n (%) para variables categóricas. El valor de p corresponde a la comparación entre grupos según el tipo de protocolo de estimulación ovárica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en ninguna de las variables analizadas.

DISCUSIÓN

Respuesta al problema planteado

El estudio planteaba como objetivo principal determinar si existían diferencias estadísticamente significativas en la probabilidad de euploidía embrionaria entre diferentes protocolos de estimulación ovárica en mujeres de 38 a 42 años. Los resultados obtenidos no mostraron diferencias significativas entre los grupos analizados ($p > 0,05$); sin embargo, se identificaron **tendencias clínicas relevantes** que sugieren una posible ventaja del **protocolo largo con testosterona**, asociado a una mayor proporción de euploidía.

Confirmación de la hipótesis

La hipótesis inicial proponía que no existirían diferencias significativas en los resultados reproductivos en función del protocolo empleado. Los hallazgos del estudio confirman parcialmente esta hipótesis: aunque no se evidenció una significación estadística clara, los patrones observados plantean la posibilidad de que ciertos protocolos, en especial el largo con testosterona, puedan tener un impacto clínico beneficioso en mujeres de edad materna avanzada. En consecuencia, si bien la hipótesis no puede ser rechazada desde una perspectiva estadística, los resultados obtenidos sugieren la necesidad de revisarla desde un enfoque clínico, considerando que estos hallazgos podrían orientar decisiones terapéuticas individualizadas. Además, se destaca la importancia de estudios futuros con mayor tamaño muestral y potencia estadística que permitan validar con mayor solidez las tendencias observadas.

Resumen del resultado principal

Este estudio retrospectivo analizó los resultados reproductivos de 51 mujeres entre 38 y 42 años, que generaron un total de 692 ovocitos y 169 embriones. Se evaluaron dos tipos de protocolos de estimulación ovárica (largo y corto), así como el uso adyuvante de testosterona, con el objetivo principal de analizar su impacto sobre la proporción de embriones euploides.

Del total de embriones, 48(28,4%) fueron euploides. La probabilidad de euploidía fue ligeramente superior en el grupo con protocolo largo (33,3%) frente al grupo con protocolo corto (27,5%), pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,716$).

En cuanto al uso de testosterona como terapia adyuvante, el grupo que la recibió mostró una mayor proporción de embriones euploides (43,1%) frente al grupo sin testosterona (17,6%). A pesar de esta diferencia notable, tampoco se alcanzó significación estadística ($p = 0,470$).

Al combinar ambos factores (tipo de protocolo y testosterona), el grupo de protocolo largo con testosterona fue el que mostró la mayor proporción de embriones euploides (33,3%), mientras que el grupo de protocolo corto con testosterona obtuvo la proporción más baja de euploidía embrionaria, con apenas 9,8%. El grupo de protocolo corto sin testosterona presentó un 17,6% de embriones euploides. Estas diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas ($p = 0,760$).

En conclusión, ninguno de los protocolos evaluados mostró diferencias significativas en cuanto a euploidía embrionaria. Sin embargo, el protocolo largo con testosterona destacó por presentar los mejores resultados numéricos, lo que sugiere que podría representar una opción prometedora en mujeres de edad materna avanzada.

Comparación con otros estudios

Los resultados obtenidos son consistentes con la literatura científica existente. Entre los principales resultados, destaca que el protocolo largo con testosterona fue el que obtuvo mayor porcentaje de embriones euploides y la menor frecuencia de aborto, reforzando su eficacia en mujeres mayores de 38 años. Además, se observó que la edad influye negativamente en la probabilidad de obtener embriones euploides, lo cual es coherente con la literatura que identifica la edad materna avanzada como uno de los principales factores asociados a la aneuploidía embrionaria³⁵.

Diversos estudios clásicos comparando protocolos largos vs cortos han concluido que la proporción de éxito reproductivo son similares en ambos enfoques^{12,15}. Por ejemplo, Hohmann et al. (2003)¹² no encontraron diferencias significativas en la proporción de embarazo al comparar una estimulación “suave” con antagonista (inicio de FSH más tardío) frente al protocolo largo estándar forma similar, la revisión de Gallos et al. (2017)¹⁵—un meta-análisis en red de múltiples protocolos— no observó disparidades importantes en las proporción de embarazo en IVF entre el protocolo largo con agonista y los esquemas cortos. Estos resultados respaldan la observación del presente trabajo que indica que el protocolo corto vs. largo no influye significativamente en la proporción de implantación ni de aborto en la población estudiada. En línea con ello, Devroey et al. ya postulaban desde 2004 que las nuevas estrategias de estimulación más cortas (p. ej., con antagonistas) podían ofrecer resultados comparables al protocolo largo tradicional, mejorando la comodidad de las pacientes sin comprometer la efectividad del tratamiento¹⁰.

No obstante, algunos trabajos sí han reportado diferencias en subgrupos específicos, lo que merece discusión. Por ejemplo, Sbracia et al. (2005) encontraron que en mujeres ≥ 40 años el protocolo largo con agonista produjo más ovocitos y embriones, traduciéndose en una proporción

de embarazo por ciclo y por transferencia significativamente mayor que con protocolo corto ⁴³. Esto contrasta con los resultados de este estudio, donde en una población también con edad materna avanzada no mostró ventajas estadísticamente significativas del protocolo largo. De hecho, estudios recientes sugieren que, en mujeres añosas, gran parte de los embriones serán aneuploides independientemente del protocolo utilizado ⁹.

La variabilidad individual en la respuesta ovárica juega un rol importante: cada paciente puede reaccionar de forma distinta a un mismo protocolo (según su reserva ovárica, IMC, etiología de infertilidad, etc.), lo cual diluye las diferencias al promediar los resultados. Esto concuerda con la literatura que muestra resultados heterogéneos –algunos a favor de un protocolo, otros sin diferencias– dependiendo del perfil de las pacientes incluidas ³¹.

Un aspecto novedoso del presente trabajo es la evaluación de la euploidía embrionaria bajo distintos protocolos, algo que estudios previos rara vez reportaban directamente. Estos datos no mostraron diferencias significativas en la proporción de embriones euploides obtenidos con protocolo corto vs. largo, hallazgo que está respaldado por investigaciones recientes con pruebas genéticas embrionarias. Huang et al. (2023) analizaron ciclos con PGT-A y tampoco encontraron una asociación significativa entre el tipo de protocolo (agonista largo vs. antagonista) y la proporción de blastocistos euploides ³¹. De forma complementaria, Ma et al. (2024) estudiaron más de 3100 blastocistos en ciclos con PGT-M y concluyeron de manera categórica que ni la intensidad de la estimulación ovárica (dosis de gonadotropinas, duración) ni el régimen empleado afectan significativamente la proporción de embriones euploides obtenidos ³². Es decir, controlando por la edad materna y otros factores, la dotación cromosómica de los embriones parece depender principalmente de factores intrínsecos (como la reserva ovárica y la edad de los ovocitos) más que del protocolo de estimulación en sí ³⁰. Este consenso reciente sustenta los resultados del presente estudio : a pesar de la ligera ventaja descriptiva en euploidía con el protocolo largo, estadísticamente no hubo diferencias, sugiriendo que ambos protocolos son comparables en cuanto a la competencia cromosómica de los embriones generados.

Cabe destacar que algunos autores han propuesto que protocolos más suaves podrían incluso mejorar la euploidía al evitar entornos endocrinos extremos; por ejemplo, Gleicher et al. (2013) postularon que la estimulación excesiva en pacientes con baja reserva podría agravar un estado de “hipoandrogenismo” ovárico y perjudicar la calidad ovocitaria, mientras que una estimulación modulada junto con andrógenos podría optimizar la competencia de los ovocitos ²⁰. Sin embargo, la evidencia global, incluyendo este estudio, apunta a que dentro de rangos habituales de estimulación no se observan diferencias sustanciales en la euploidía de los embriones obtenidos. En última instancia, esto es clínicamente relevante: indica que elegir un

protocolo corto o largo puede basarse en consideraciones de conveniencia, seguridad u otros factores, sin comprometer la adecuada dotación cromosómica de los embriones logrados.

El presente estudio no encontró diferencias estadísticamente significativas en la proporción de embriones euploides entre las pacientes que recibieron testosterona como tratamiento adyuvante y aquellas que no. No obstante, se observó una tendencia numérica favorable en el grupo con testosterona (43,1 % vs. 17,6 %), en línea con la hipótesis de un posible efecto beneficioso sobre la integridad cromosómica. Esta falta de significación estadística coincide con estudios como el de Massin et al. (2006), uno de los primeros ensayos clínicos en mujeres con baja respuesta, que no halló mejoras en la proporción de embarazo ni en la respuesta ovárica con testosterona transdérmica¹⁸. De forma similar, otros ensayos clínicos controlados tampoco mostraron beneficios concluyentes en poblaciones no seleccionadas²⁰.

Sin embargo, revisiones sistemáticas y metanálisis han sugerido que la testosterona podría aumentar las proporciones de embarazo y mejorar la respuesta ovárica en ciertos subgrupos. Por ejemplo, González-Comadran et al. (2012) reportaron un riesgo relativo cercano a 2 en mujeres con mala respuesta¹⁹, y Noventa et al. (2019) describieron mayores proporciones de nacidos vivos y número de ovocitos recuperados con este adyuvante³⁵. A nivel fisiológico, Gleicher et al. (2013) plantearon que la suplementación con andrógenos podría corregir un estado de deficiencia androgénica ovárica, mejorando tanto la cantidad como la calidad de los ovocitos²⁰.

Esto subraya la importancia de individualizar la indicación de adyuvantes: si bien la testosterona puede ser útil en ciertos casos, no garantiza mejoría universal en todos los contextos de FIV.

En conclusión, al comparar los resultados del presente estudio con la literatura disponible, se observa una amplia concordancia: ni el tipo de protocolo de estimulación ovárica (corto vs. largo), ni el uso adyuvante de testosterona mostraron un impacto significativo sobre los desenlaces reproductivos evaluados, como la euploidía embrionaria, la implantación o la proporción de aborto espontáneo^{10,12,15,30}.

Las discrepancias observadas en algunos estudios que favorecen el protocolo largo en pacientes de edad avanzada¹⁴, o que respaldan el uso de testosterona en mujeres con baja reserva ovárica^{19,32}, pueden atribuirse a diferencias en el diseño metodológico, la edad de las pacientes, los criterios de inclusión o el tamaño muestral. Asimismo, es posible que tendencias no significativas en estudios como el presente alcancen significación estadística en investigaciones con mayor potencia estadística³¹.

Sesgos y limitaciones

Este estudio presenta diversas limitaciones y posibles sesgos que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. En primer lugar, la edad materna de las pacientes constituye un factor crucial en la aparición de aneuploidías embrionarias, ya que múltiples estudios han demostrado que la incidencia de alteraciones cromosómicas aumenta significativamente con la edad de la madre⁷⁻⁹. Para obtener resultados más precisos, se recomienda realizar un análisis estratificado por subgrupos etarios (por ejemplo, 38–39, 40–41 y 42 años) que permita identificar si los efectos de los protocolos de estimulación varían en función de este parámetro.

Asimismo, el tamaño muestral limitado representa una restricción metodológica relevante. El reducido número de pacientes y embriones incluidos disminuye la potencia estadística del estudio para detectar diferencias sutiles entre los grupos comparados^{33,36}. Por tanto, no puede descartarse que algunos efectos clínicamente relevantes no hayan alcanzado significación estadística debido a esta limitación.

Uno de los principales sesgos identificados es el sesgo de selección o autoselección, dado que la muestra procede exclusivamente del Hospital Ruber Juan Bravo. Esta circunstancia puede reducir la representatividad de los resultados y limitar su generalización a otras poblaciones. Una estrategia adecuada para mitigar este sesgo sería ampliar la recolección de datos a otros centros de reproducción asistida. Por otro lado, los estudios retrospectivos, como este, son susceptibles a la pérdida de información, lo cual puede manejarse mediante un seguimiento sistemático de las pacientes y el uso de herramientas estadísticas apropiadas. En este sentido, también es relevante considerar el sesgo de información, especialmente cuando algunos datos clínicos proceden de declaraciones de las propias pacientes; la validación mediante historias clínicas completas o cuestionarios estructurados puede ayudar a reducir este riesgo.

Otro sesgo potencial es el sesgo de observador, que podría surgir si los investigadores conocen el protocolo de estimulación aplicado a cada paciente, influyendo de forma involuntaria en la interpretación de los datos. Para evitarlo, se recomienda implementar procedimientos ciegos tanto en la recolección como en el análisis de los datos. En paralelo, el sesgo de adherencia también debe considerarse, ya que algunas pacientes podrían no haber seguido el protocolo de estimulación de manera estricta. Registrar con precisión el grado de adherencia y realizar análisis de sensibilidad permitiría evaluar el impacto de este factor en los resultados.

El sesgo de confusión también es relevante, ya que otras variables no controladas, como el tipo de gonadotropina empleada (recombinante vs. urinaria), podrían interferir en la asociación entre

protocolo y resultados. Se recomienda incluir esta variable como covariable en el análisis estadístico para controlar posibles efectos distorsionadores.

Desde el punto de vista técnico, las limitaciones metodológicas y tecnológicas pueden condicionar la fiabilidad de los resultados. Factores como diferencias en los equipos, experiencia del personal, condiciones de cultivo o técnicas de análisis de la euploidía podrían introducir variabilidad. Para minimizar estos efectos, resulta fundamental emplear protocolos estandarizados y mantener una homogeneidad metodológica.

El tipo de fertilización también puede influir en la proporción de euploidía embrionaria, ya que existen diferencias entre la fecundación *in vitro* convencional (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Por tanto, se recomienda registrar esta variable y evaluar su impacto en los resultados.

Por otro lado, el presente estudio no incluyó una evaluación detallada de la calidad ovocitaria, factor clave en la viabilidad embrionaria. La competencia del ovocito afecta directamente la dotación cromosómica del embrión; por ello, su ausencia como variable en el análisis representa una limitación importante, ya que diferencias en esta característica podrían explicar en parte las proporciones de aneuploidía observadas^{35,36}.

La vitrificación embrionaria, aunque considerada segura y eficaz, también debe contemplarse como posible factor de sesgo. En este estudio, todos los embriones fueron vitrificados antes de la transferencia o análisis, siguiendo la práctica habitual en ciclos con PGT-A. No obstante, algunos estudios han señalado que la criopreservación y posterior desvitrificación podrían afectar sutilmente la viabilidad embrionaria, especialmente en muestras pequeñas donde incluso pequeñas pérdidas pueden alterar los resultados³⁸.

Finalmente, otros aspectos técnicos, como el momento de la punción ovárica, podrían influir en la competencia ovocitaria y, en consecuencia, en la euploidía embrionaria y los desenlaces reproductivos. Por ello, sería recomendable analizar si existe un patrón asociado al tiempo de punción y ajustar los análisis para controlar este posible efecto.

En conjunto, estas limitaciones subrayan la importancia de diseñar futuros estudios con mayor tamaño muestral, diseño prospectivo y aleatorización, así como de incorporar variables críticas como calidad ovocitaria, tipo de gonadotropina, método de fertilización y parámetros técnicos del laboratorio. Todo ello permitiría fortalecer la validez interna del análisis y mejorar la generalización de los resultados obtenidos.

Fortalezas

Este estudio retrospectivo de cohortes, realizado entre 2018 y 2023, incluyó 51 pacientes y 169 embriones, lo que proporciona una base sólida para analizar variables clínicas y genéticas en mujeres de entre 38 y 42 años, un grupo de alta relevancia por su mayor incidencia de aneuploidía embrionaria. Este enfoque en una población con edad materna avanzada permite avanzar hacia estrategias de tratamiento más personalizadas.

Una de sus principales fortalezas es la evaluación de la euploidía embrionaria como desenlace principal, ya que la mayoría de los estudios similares se centran en proporciones de embarazo, implantación o respuesta ovárica. En cambio, este trabajo va un paso más allá al valorar directamente la dotación cromosómica de los embriones mediante diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A), una variable biológica más específica y clínicamente relevante para predecir el éxito reproductivo^{22,23}.

Además, el estudio incluye el análisis del uso de testosterona como adyuvante, una intervención aún debatida en la literatura. Existen pocos trabajos que examinen de forma conjunta el tipo de protocolo de estimulación ovárica y la terapia con testosterona, lo que convierte a este estudio en un aporte novedoso, especialmente en el contexto de mujeres con baja respuesta ovárica^{18-20,32,35}.

Otra fortaleza importante es el diseño comparativo entre protocolos largos y cortos, tanto con cómo sin testosterona, lo cual permite valorar de forma estructurada su impacto en variables como euploidía. Esta comparación aporta claridad en un área clínica en la que aún existen dudas sobre qué enfoque resulta más efectivo.

Los datos se obtuvieron en un entorno de práctica clínica real, y no en condiciones experimentales artificiales, lo que confiere a los resultados una alta aplicabilidad en escenarios asistenciales cotidianos. La extrapolación a la práctica clínica se ve favorecida por el hecho de que todas las técnicas empleadas forman parte de los recursos actuales disponibles en medicina reproductiva.

Además, el estudio adopta un enfoque multidimensional, al analizar simultáneamente múltiples variables reproductivas relevantes: número de ovocitos totales y maduros (MII), proporción de euploidía embrionaria, resultado de β -hCG positivo y aborto espontáneo. Esta amplitud en el análisis permite una visión global del impacto de los protocolos de estimulación sobre el proceso reproductivo.

Desde el punto de vista metodológico, el trabajo destaca por su rigor estadístico, empleando pruebas adecuadas en función de la distribución de los datos (Shapiro-Wilk, U de Mann-Whitney, chi-cuadrado y Kruskal-Wallis), con criterios claros para su aplicación. Esto otorga validez interna y refuerza la fiabilidad de los resultados obtenidos.

Pese a no alcanzar significación estadística en algunos casos, se observó una coherencia interna entre los resultados genéticos y clínicos. En particular, el protocolo largo con testosterona mostró mejores proporciones de euploidía (33,3 %), lo cual proporciona evidencia preliminar valiosa y coherente con hipótesis previas sobre los efectos positivos de los andrógenos en mujeres con baja reserva ovárica.

Los hallazgos también confirman la relación negativa entre edad materna avanzada y euploidía, lo que respalda la validez del diseño y su alineación con la literatura existente⁷⁻⁹. Además, el estudio genera nuevas hipótesis en relación con la dosis, duración y momento de administración de testosterona, abriendo futuras líneas de investigación clínica.

Finalmente, este trabajo contribuye a la mejora de la medicina reproductiva personalizada, al ofrecer datos que podrían optimizar el uso de recursos clínicos, reducir el número de intentos fallidos y mejorar la relación coste-beneficio de los tratamientos, beneficiando tanto a las pacientes como a los profesionales implicados en la toma de decisiones terapéuticas.

Sostenibilidad del estudio y su aplicabilidad en la práctica:

Este estudio presenta un alto potencial de sostenibilidad para la medicina reproductiva, al centrarse en la optimización de protocolos de estimulación ovárica y la mejora de las proporciones de euploidía en mujeres con edad materna avanzada. Sus resultados no solo se aplican a los tratamientos actuales de FIV, sino que también pueden servir como base para futuras investigaciones y adaptaciones clínicas.

La incorporación de terapias complementarias como la testosterona ofrece una alternativa terapéutica accesible y escalable, fácilmente integrable en la práctica clínica sin necesidad de grandes cambios en la infraestructura o protocolos existentes.

Uno de los puntos fuertes del estudio es su escalabilidad, al basarse en técnicas y tratamientos ya disponibles en centros de fertilidad. Esto favorece su adopción a nivel internacional y contribuye a la accesibilidad de tratamientos más eficientes. Además, la identificación de protocolos más

eficaces puede mejorar la eficiencia en el uso de recursos sanitarios, facilitando el acceso de más pacientes a los tratamientos y fortaleciendo la sostenibilidad de los sistemas de salud.

Los hallazgos también pueden estimular nuevas líneas de investigación en estimulación ovárica, genética embrionaria y medicina personalizada, promoviendo el avance continuo del campo reproductivo. Al ser potencialmente aplicables en diversos entornos, independientemente del nivel tecnológico o económico, los resultados del estudio podrían beneficiar a una amplia población de pacientes, ampliando la equidad en el acceso a tratamientos efectivos.

Finalmente, si se confirma que protocolos más cortos o complementados con testosterona son igual o más efectivos, esto podría impulsar un cambio en los estándares clínicos, hacia tratamientos más rápidos, menos invasivos y más accesibles para las pacientes.

Hallazgos positivos, anómalos e inesperado

Este estudio reveló varios resultados positivos que, aunque no alcanzaron significación estadística, se alinean con las hipótesis planteadas y con la evidencia previa. Se destaca especialmente la tendencia a mejores resultados observada en el grupo tratado con protocolo largo y testosterona, que presentó:

- La mayor proporción de embriones euploides (33,3%),

Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la suplementación androgénica puede mejorar la competencia ovocitaria y favorecer la euploidía embrionaria, especialmente cuando se emplea en combinación con protocolos largos, como han sugerido estudios previos^{19, 35}.

Además, se observó una tendencia global a mayor euploidía en las pacientes que recibieron testosterona (43,1%) frente a las que no la recibieron (17,6%). Aunque esta diferencia no fue significativa ($p = 0,470$), es coherente con el efecto beneficioso de los andrógenos en la foliculogénesis y la competencia del ovocito^{20,33,35}.

Desde el punto de vista metodológico, el uso del diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) como herramienta de evaluación cromosómica añade valor clínico al estudio, al ofrecer un desenlace objetivo y directamente relacionado con el éxito reproductivo^{23, 31, 32}.

A pesar de lo anterior, también se identificaron hallazgos que contradicen las expectativas iniciales. En particular, el grupo con protocolo corto más testosterona mostró la proporción de euploidía más baja de todos los subgrupos (9,8%), incluso menor que el protocolo corto sin testosterona (17,6%). Este resultado es especialmente llamativo dado que la literatura previa sugiere que la testosterona debería mejorar, y no empeorar, los resultados embrionarios^{18, 19}.

Además, en mujeres de edad materna avanzada (~38-40 años), se espera una media de euploidía embrionaria cercana al 40%^{1,9}, por lo que el 9,8% encontrado es anómalamente bajo.

Estas discrepancias podrían explicarse por:

- Sesgo de selección: es probable que las pacientes que recibieron testosterona tuvieran un perfil clínico más desfavorable desde el inicio (por ejemplo, baja reserva ovárica o edad avanzada), lo cual limitaría la posibilidad de beneficiarse de este tratamiento.
- Falta de homogeneidad en la dosis, duración y momento de la administración de testosterona, lo que podría haber reducido su efecto esperado^{33,36}.

Asimismo, se observó que el grupo con protocolo corto presentó una mediana mayor de ovocitos en metafase II (MII) que el grupo largo (8,5 vs. 7), lo cual resulta contradictorio con la premisa de que los protocolos largos podrían favorecer una maduración ovocitaria más completa. Sin embargo, esta diferencia no fue significativa ($p = 0,675$).

Finalmente, ninguno de los análisis (ni euploidía, ni implantación, ni aborto) mostró diferencias estadísticamente significativas entre los protocolos, lo cual podría deberse a la limitada potencia estadística del estudio ($n = 51$), y no necesariamente a la ausencia de efecto real.

Un hallazgo que no formaba parte del objetivo principal del estudio, pero que resultó clínicamente interesante, fue la menor proporción de aborto espontáneo observada con el protocolo largo en comparación con el corto:

- Proporción de aborto en protocolo largo: 2%
- Proporción de aborto en protocolo corto: 3,9%

Aunque esta diferencia tampoco fue significativa ($p = 0,396$), sugiere un posible efecto del protocolo largo sobre la viabilidad gestacional, más allá de la implantación.,

Una hipótesis plausible es que los protocolos largos podrían favorecer una mejor sincronización endocrina y una mayor proporción de embriones euploides, lo que incrementaría las probabilidades de desarrollo gestacional. lo que incrementaría las probabilidades de desarrollo gestacional sostenido^{10,43}.

Este hallazgo es coherente con estudios que han relacionado una mayor euploidía con menores proporciones de aborto espontáneo^{9,22}, lo cual también se observó descriptivamente en el grupo largo con testosterona. Si bien este aspecto no fue considerado inicialmente, podría representar una línea prometedora para futuras investigaciones, especialmente en el diseño de protocolos para mujeres de edad materna avanzada.

Dificultades

Este estudio presentó diversas dificultades metodológicas y logísticas que deben ser consideradas al interpretar los resultados obtenidos.

En primer lugar, el tamaño muestral limitado (51 pacientes y 169 embriones) constituye una restricción significativa. La baja potencia estadística reduce la capacidad para detectar diferencias pequeñas o moderadas entre los grupos analizados, lo que puede haber contribuido a la ausencia de significación estadística en algunas comparaciones, a pesar de observarse tendencias relevantes. Asimismo, la distribución no homogénea entre subgrupos complicó los análisis comparativos. Algunos grupos, como el protocolo corto con testosterona, contaron con un número reducido de casos, lo que aumenta la variabilidad y debilita la precisión de las estimaciones. Además, el grupo con protocolo largo sin testosterona estuvo ausente, lo cual impidió completar una comparación cruzada entre los cuatro escenarios posibles (largo/corto con/sin testosterona).

Otra dificultad clave fue el diseño retrospectivo del estudio. Al basarse en registros clínicos previos, existen riesgos inherentes de errores de transcripción, pérdida de datos, o falta de uniformidad en la recolección de información. Este tipo de diseño limita también el control sobre variables potencialmente confusoras y sobre la asignación de tratamientos.

En cuanto al uso de testosterona, no se contó con un protocolo estandarizado en cuanto a dosis, duración o momento de administración. Esto introduce variabilidad en la exposición y complica la evaluación precisa del efecto de este adyuvante. Además, existe la posibilidad de sesgo de selección, ya que las pacientes que recibieron testosterona podrían haber sido aquellas con peor pronóstico basal, lo que influye en los resultados obtenidos.

El estudio tampoco logró controlar variables clínicas relevantes como el tipo de gonadotropina utilizada (recombinante vs. urinaria), índice de masa corporal (IMC), calidad morfológica de los embriones, etiología de la infertilidad o el tipo de técnica de fecundación (FIV convencional vs. ICSI). La ausencia de estos ajustes introduce riesgo de sesgos de confusión.

Además, no se realizó un análisis por subgrupos de edad, a pesar de que incluso pequeñas diferencias dentro del rango de 38 a 42 años pueden influir notablemente en la proporción de aneuploidía embrionaria. Esta falta de estratificación por edad puede haber enmascarado efectos diferenciales del tratamiento.

Otra limitación fue la imposibilidad de evaluar resultados clínicos finales como la proporción de embarazo clínico confirmado o nacidos vivos, que serían variables más representativas del éxito del tratamiento. La información disponible se centró en proporciones de euploidía, implantación bioquímica y aborto espontáneo, lo cual ofrece una visión parcial del impacto clínico.

Finalmente, el tamaño de la muestra no permitió la realización de modelos multivariados robustos, por lo que no se pudieron ajustar los resultados a posibles factores de confusión

mediante regresión logística u otros análisis avanzados. Esto limita la capacidad para establecer asociaciones causales firmes.

Implicaciones de los resultados para futuras investigaciones y propuestas de futuro

Aunque los resultados del estudio no alcanzaron significación estadística, se observaron tendencias clínicas favorables en el grupo tratado con protocolo largo y testosterona, lo que sugiere una posible ventaja que merece ser explorada en estudios posteriores.

Se destaca la necesidad de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y multicéntricos con mayor tamaño muestral y diversidad poblacional, que permitan validar los hallazgos y avanzar hacia una medicina reproductiva más personalizada.

Una línea de interés es la evaluación sistemática de la testosterona como tratamiento adyuvante, para determinar su dosis, duración y momento óptimos de administración. Asimismo, se propone ampliar el análisis de la calidad embrionaria incluyendo marcadores genéticos, epigenéticos y metabólicos, junto con tecnologías emergentes de evaluación no invasiva.

El estudio del microambiente uterino, la receptividad endometrial y factores del estilo de vida (estrés, sueño, nutrición) también representa un área clave, así como el impacto emocional del tratamiento. También se sugiere investigar el impacto de la edad paterna en la calidad seminal y los resultados reproductivos.

Por último, se sugiere explorar el uso de inteligencia artificial para personalizar protocolos, y realizar análisis de coste-beneficio para facilitar la implementación de estrategias eficaces y sostenibles en diferentes contextos clínicos.

Una de las implicaciones más relevantes es la necesidad de individualizar los tratamientos de reproducción asistida, no solo en función de la edad, sino también considerando el perfil endocrino, la reserva ovárica y la respuesta previa a la estimulación. Los hallazgos de este estudio abren la posibilidad de emplear algoritmos de decisión más personalizados, en los que se integren variables clínicas y moleculares para seleccionar el protocolo más adecuado para cada paciente.

CONCLUSIONES

Euploidía embrionaria según el protocolo de estimulación ovárica

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de embriones euploides entre los protocolos de estimulación ovárica corto y largo. Por tanto, en esta muestra de mujeres entre 38 y 42 años, el tipo de protocolo no se asoció de forma significativa con la euploidía embrionaria.

Influencia de la testosterona en la obtención de embriones euploides

Aunque se observó una mayor proporción de embriones euploides en el grupo que recibió testosterona como terapia adyuvante, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Estos resultados no permiten establecer una relación concluyente entre el uso de testosterona y la euploidía embrionaria.

Relación entre la combinación del protocolo de estimulación y el uso de testosterona con la euploidía embrionaria

La combinación del tipo de protocolo de estimulación con la administración de testosterona no se asoció significativamente con la proporción de euploidía embrionaria. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos analizados.

Proporción de pacientes con resultado positivo de β -hCG según el protocolo de estimulación

La proporción de resultados positivos de β -hCG fue similar en ambos protocolos, sin diferencias estadísticamente significativas. Por tanto, el tipo de protocolo de estimulación no se asoció con una mayor probabilidad de embarazo bioquímico positivo en esta muestra.

Relación entre el protocolo de estimulación y la proporción de aborto espontáneo

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de aborto espontáneo entre los protocolos de estimulación analizados, lo que sugiere que este factor no influyó en la probabilidad de pérdida gestacional en esta muestra.

Resultados de los ciclos de estimulación ovárica: número y maduración de ovocitos

El tipo de protocolo de estimulación ovárica no se asoció con diferencias significativas en el número total de ovocitos recuperados ni en la cantidad de ovocitos en metafase II. Ambos protocolos mostraron una eficacia comparable en términos de maduración ovocitaria.

En conjunto, los hallazgos de este estudio no permiten establecer conclusiones definitivas desde el punto de vista estadístico, pero aportan evidencia preliminar sobre el comportamiento diferencial de los protocolos de estimulación ovárica en pacientes de edad avanzada. En particular, el uso de testosterona en protocolos largos podría representar una estrategia prometedora para mejorar los resultados clínicos en este perfil de pacientes.

Este trabajo subraya la necesidad de continuar investigando en esta línea, incorporando diseños prospectivos, muestras más amplias y controles rigurosos de variables confusoras, con el objetivo de avanzar hacia una medicina reproductiva más personalizada, eficiente y basada en evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azaña ES. El proceso de la fecundación in vitro paso a paso. *Reproducción Asistida ORG* [Internet]. 2025 [citado 30 mar 2025]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/el-proceso-de-la-fecundacion-in-vitro/>
2. León Tovar J, Sánchez Jordán JM, Barranquero Gómez M, Azaña Gutiérrez S, Salvador Z. ¿Cómo es el proceso de ICSI paso a paso? – Fases del tratamiento. *Reproducción Asistida* [Internet]. 2023 [citado 27 mar 2024]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/como-es-el-proceso-de-icsi-paso-a-paso-fases-del-tratamiento/>
3. Luke B, Brown MB, Wantman E, Lederman A, Gibbons W, Schattman GL, et al. Cumulative birth rates with linked assisted reproductive technology cycles. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2483-91.
4. Sociedad Española de Fertilidad (SEF). Estadísticas de la fertilidad en España. *SEF Report*. 2021; 1:12-5.
5. World Health Organization. *Infertility prevalence estimates, 1990–2021*. Geneva: World Health Organization; 2023.
6. Zegers-Hochschild F, et al. Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). Organización Mundial de la Salud; 2010.
7. Marozio L, et al. Maternal age over 40 years and pregnancy outcome: a hospital-based survey. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(10):1602-8.
8. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1136-43.
9. Franasiak JM, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 trophectoderm biopsies. *Fertil Steril*. 2014;101(3):656-663.e1.
10. Devroey P, Van Steirteghem A. Protocols for stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod Update*. 2004;10(4):337-44.
11. Martínez Navarro L, Romero Guadix B. Ciclos de FIV-ICSI: Indicaciones. Protocolos de estimulación ovárica. Guías clínicas SEF.
12. Hohmann FP, Macklon NS, Fauser BC. Comparison of GnRH antagonist vs standard long GnRH agonist protocol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):166-73.
13. Pados G, et al. Evaluation of different ovarian stimulation protocols for IVF. *Gynecol Endocrinol*. 1995;9(2):103-12.
14. Tasdemir M, et al. Long-protocol GnRH agonist vs short protocol. *Int J Fertil Menopausal Stud*. 1995;40(1):25-8.
15. Gallos ID, et al. Controlled ovarian stimulation protocols: network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:CD012586.
16. Blasco GL, et al. Protocolo largo con análogos de GnRH versus protocolo corto con antagonistas. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2011;76(5):290-3.
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1407-15.
18. Massin N, et al. Transdermal testosterone: RCT in poor responders. *Hum Reprod*. 2006;21(5):1204-11.

19. González-Comadran M, et al. Testosterone in poor responders: systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(5):450-9.
20. Gleicher N, et al. Testosterone levels after supplementation and IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30:49-62.
21. Lainas T, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: a comprehensive review. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(8):1065-72.
22. Mastenbroek S, et al. PGS: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2011;26(9):2666-72.
23. Munné S, et al. PGT-A vs morphology for embryo selection. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1071-9.e7.
24. Blakemore JK, et al. PGT-A in medically indicated fertility preservation. *Fertil Steril*. 2020;113(2):408-16.
25. Kimelman D, Pavone ME. NIPT in IVF and PGT-A context. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2021;70:51-62.
26. Seckin S, Forman EJ. Does PGT-A affect cumulative live birth rate? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2023;35(3):216-23.
27. Rubio C, et al. IVF with PGD for aneuploidies in AMA: RCT. *Fertil Steril*. 2017;107(5):1122-9.
28. Moya González M, Ramón Fernández F. Aspectos jurídicos del diagnóstico genético preimplantacional. *Rev Derecho Privado*. 2018;(34):87–121.
29. Chiang T, Schultz RM, Lampson MA. Meiotic origins of maternal age-related aneuploidy. *Biol Reprod*. 2012;86(1):1-7.
30. Domar AD, Almeida RM. Psychological aspects of fertility treatment. *Fertil Steril*. 2011;96(4):801-5.
31. Huang, B., Li, H., Xu, B. et al. Correlation between controlled ovarian stimulation protocols and euploid blastocyst rate in pre-implantation genetic testing for aneuploidy cycles. *Reprod Biol Endocrinol* 21, 118 (2023).
32. Ma C, Long X, Yan L, Zhu X, Chen L, Li R, et al. Effects of ovarian stimulation on embryo euploidy: an analysis of 12,874 oocytes and 3,106 blastocysts in cycles with preimplantation genetic testing for monogenic disorders. *Hum Reprod Open*. 2024;2024(4):hoae054. doi:10.1093/hropen/hoae054.
33. Giménez A, López M, Torres M, et al. Short protocol versus long protocol with testosterone for ovarian stimulation in ART: A comparative study. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(3):424–432.
34. Shrestha D, La X, Feng HL. Comparison of different stimulation protocols used in in vitro fertilization: a review. *Ann Transl Med*. 2015 Jun;3(10):137. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.04.09. PMID: 26207230; PMCID: PMC4486909.
35. Noventa M, Vitagliano A, Andrisani A, Blaganje M, Viganò P, Papaleo E, et al. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Mar;36(3):673–683.
36. Alper MM, Fauser BC. Ovarian stimulation protocols for IVF: is more better than less? *Reprod Biomed Online*. 2017 Apr;34(4):345-353. doi:10.1016/j.rbmo.2017.01.010. PMID: 28169189.
37. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):685-718. doi:10.1093/humupd/dml034. PMID: 16891297.

38. Nagy ZP, Shapiro D, Chang CC. Vitriification of the human embryo: a more efficient and safer in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2020;113(2):241–247. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.12.009. PMID: 32106970.
39. Sociedad Española de Fertilidad (SEF). *Guía de práctica clínica para la estimulación ovárica controlada en FIV*. SEF y Ministerio de Sanidad de España; 2020.
40. Álvarez-Díaz JA. Problemas éticos de las técnicas de reproducción: Futuro de la criopreservación de embriones humanos. En: Herreros Ruiz-Valdepeñas B, Bandrés Moya F, editores. *Bioética: de la globalización a la toma de decisiones*. Madrid: Fundación Tejerina; 2012. p. 85-114. Disponible en: <https://www.institutoeticaclinica.org/files/Libro%20Bioetica%2C%20de%20la%20globalizacion%20a%20la%20toma%20de%20decisiones%20-%202012.pdf>
41. Martín-Climent P, Moreno-García JM. Aplicación de la inteligencia artificial en el laboratorio de reproducción asistida: Trabajo de revisión. *Med Reprod Embriol Clin*. 2022;9(3):100119.
42. Sánchez-González CM, Aguinaga-Ríos M, García-Sánchez R, Sánchez-González D, Guarneros-Valdovinos R, Chávez-Badiola A. Estrategia combinada en fertilización in vitro: mínima estimulación y transferencia de embrión único con diagnóstico genético. Experiencia de 3 años en dos centros de reproducción en México. *Ginecol Obstet Mex*. 2020;88(8):508–16
43. Sbracia M, Scarpellini F, Poverini R, Piacenti I, Aragona C. Short versus long gonadotropin-releasing hormone analogue protocols in in vitro fertilization: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2005 Jun;83(6):1624–30. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.02.046.

ANEXOS

ANEXO 1: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACION



TFG084-24_HRJB

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACION

Título del proyecto: "Comparación entre protocolos de estimulación ovárica en mujeres de 38-42 años y resultados de euploidía embrionaria tras biopsia".

Documentos con versiones:

PROTOCOLO Versión 1.0, Marzo de 2024

Investigador Principal: DANIEL ORDOÑEZ PEREZ; MARIA ALBALADEJO GARCIA

Servicio: Ginecología

Centro: Hospital Universitario Ruber Juan Bravo

Estudiante:

- MARIA ALBALADEJO GARCIA. Universidad Europea de Madrid.

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido evaluado, por procedimiento abreviado, por el Comité de Ética de la Investigación de la Fundación Jiménez Díaz, y se considera que reúne las normas éticas estándar para la realización de este tipo de estudios.

Lo que firma en Madrid a 13/11/2024

Dr. Javier Bécares Martínez
Presidente CEImFJD

Nota: La obtención de la información clínica necesaria para llevar a cabo el TFG se llevará a cabo de acuerdo al procedimiento establecido en cada centro y departamento de Docencia, siempre de acuerdo a la normativa aplicable en materia de protección de datos.

ANEXO 2 TABLA DE VARIABLES

VARIABLES PRINCIPALES		
VARIABLES	CATEGORÍA/UNIDAD DE MEDIDA	EXPLICACIÓN
PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN	LARGO:0 CORTO:1	
Resultados del diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A); Euploidía	Euploidía SI: 46 cromosomas= euploides NO : número incorrecto de cromosomas = aneuploides	Test genético preimplantacional analizando número de cromosomas.
VARIABLES SECUNDARIAS		
VARIABLES	CATEGORÍA/UNIDAD DE MEDIDA	EXPLICACIÓN
TERAPIA DE ESTIMULACIÓN		
TESTOSTERONA	SI/NO	5,5 mg de testosterona al día en forma de gel vía transdérmica dos meses antes de iniciar el protocolo.
RESULTADOS		
BETAS POSITIVAS (β-hCG)	0 = NO 1= SI	Esta variable indica si la prueba de embarazo bioquímico fue positiva. Medido con analítica sanguínea.
ABORTOS	0 = NO 1=SI	Número de abortos espontáneos.
OVOCITOS RECUPERADOS	Número de ovocitos	Número de ovocitos recuperados por punción folicular
OVOCITOS MADUROS	ESTADO DE MADURACIÓN 0: Vesícula germinal 1: Metafase I 2: Metafase II (número de ovocitos metafase II)	Ovocitos recuperados por punción folicular y posterior decumulación. Óvulo en Metafase II (maduro): apto para FIV. Los óvulos que están en un estadio de Metafase I o Vesícula Germinal no pueden ser fecundados por el espermatozoide.

