

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Máster Universitario en Biología y Tecnología de la Reproducción

**La transferencia embrionaria diferida para
evitar el riesgo de síndrome de
hiperestimulación ovárica**

TRABAJO FIN DE MÁSTER POR:

Laura Gamoneda Bello.

Tutor: Fernando J. Prados Mondéjar

Julio 2016

D. Fernando J. Prados Mondéjar, director del laboratorio de la Unidad de Medicina de la Reproducción HM Fertility Center del Hospital Universitario HM Montepríncipe, de Boadilla del Monte (Madrid - España).

CERTIFICA:

Que el trabajo Fin de Máster presentado por Dña. Laura Gamoneda Bello, titulado "La transferencia embrionaria diferida para evitar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica", realizado bajo la dirección de D. Fernando J. Prados Mondéjar, dentro del programa del Máster Universitario de Biología y Tecnología de la Reproducción, reúne a su juicio las condiciones necesarias para ser admitido como Trabajo Fin de Máster de la Universidad de Oviedo (Principado de Asturias – España) y, por tanto, autoriza la presentación del mismo.

Para que así conste donde convenga, firma la presente certificación en Boadilla del Monte a 27 de Junio del 2016.

VºBº

Fdo. Fernando J. Prados Mondéjar

Tutor del Proyecto

Agradecimientos

En primer lugar debo dar las gracias a mi tutor, el Dr. Fernando J. Prados Mondéjar, por proporcionarme los datos para que la realización del presente trabajo fuese posible así como por las recomendaciones aportadas al mismo.

También me gustaría agradecer al Dr. Abel Gayo Lana tanto su disponibilidad como su ayuda, y por dedicarme siempre unas palabras de aliento.

Asimismo, debo agradecer al Dr. Celestino González González la atención recibida y los consejos de última hora.

Gracias a todas aquellas personas que he conocido a lo largo del Máster, por hacer que este año fuese único. En especial a Sergio González, por su tiempo dedicado y por su apoyo constante; a mi tocaya Laura Suárez, por la singular afinidad que tenemos y por sus ánimos; y a Beatriz Medina, por las risas compartidas y por hacer más llevadero este camino. Por los buenos y no tan buenos momentos juntos, porque sé que me llevo muy buenos amigos.

Por supuesto quiero agradecer infinitamente a mi familia, por guiarme en lo importante de la vida. Y más que a nadie, gracias a mi madre y a mi pareja por aguantar mis incesantes agobios, por confiar en mí incluso cuando yo misma no lo hacía y por animarme haciéndome creer que todo esfuerzo, al final, tiene su recompensa.

Índice

Índice de figuras y tablas	3
Abreviaturas y siglas	4
1. Introducción	6
1.1. Las técnicas de reproducción humana asistida y sus posibles complicaciones	7
1.2. El síndrome de hiperestimulación ovárica.....	11
1.2.1. Definición y etiología	11
1.2.2. Fisiopatología	11
1.2.3. Características clínicas	13
1.2.4. Clasificación	15
1.2.5. Epidemiología.....	18
1.2.6. Factores de riesgo	19
1.2.7. Prevención	24
1.3. El síndrome de hiperestimulación ovárica y la transferencia embrionaria diferida	28
2. Hipótesis y Objetivos	30
3. Materiales y Metodologías	32
3.1. Diseño del estudio.....	33
3.2. Protocolos de estimulación ovárica controlada	34
3.2.1. Protocolo largo con agonista de la GnRH	34
3.2.2. Protocolo corto con antagonista de la GnRH	34
3.3. Punción folicular, protocolo de laboratorio de FIV y transferencia embrionaria	36
3.4. Técnicas de criopreservación de embriones	39
3.4.1. Congelación lenta	39

3.4.2.	Vitrificación.....	40
3.5.	Protocolo de preparación endometrial para la transferencia embrionaria diferida	41
3.5.1.	Ciclo estimulado.....	41
3.5.2.	Ciclo sustituido.....	41
3.6.	Diagnóstico de embarazo.....	42
3.7.	Análisis estadístico	43
4.	Resultados	44
4.1.	Descripción de los grupos de estudio	45
4.2.	Incidencia del SHO.....	47
4.3.	Tasa de implantación	49
4.4.	Tasa de embarazo	50
4.5.	Tasa de aborto.....	51
5.	Discusión.....	52
6.	Conclusiones	58
7.	Referencias bibliográficas.....	60

Índice de figuras y tablas

Figuras

Figura 1. Fisiopatología del SHO.	13
Figura 2. Ecografía de la hiperestimulación ovárica y ascitis. Figura modificada de (25).	14
Figura 3. Protocolo largo con agonista de la GnRH. Figura modificada de (82).	34
Figura 4. Protocolo corto con antagonista de la GnRH. Figura modificada de (82).	35
Figura 5. Representación gráfica de la distribución de los embriones transferidos en función de su calidad y del tipo de transferencia.	46
Figura 6. Características de las pacientes que desarrollaron SHO.	48

Tablas

Tabla 1. Sistemas de clasificación basados en la aparición del SHO. Tabla modificada de (37).	16
Tabla 2. Clasificación según la gravedad del SHO. Tabla modificada de (39).	17
Tabla 3. Factores de riesgo del SHO. Tabla modificada de (41,48).	24
Tabla 4. Incidencia del SHO.	47
Tabla 5. Tasa de implantación embrionaria en función de la transferencia embrionaria en fresco y diferida.	49
Tabla 6. Tasa de embarazo en función de la transferencia embrionaria en fresco y diferida.	50
Tabla 7. Tasa de embarazo acumulada en función de la transferencia embrionaria en fresco y diferida.	50
Tabla 8. Tasa de aborto en función de la transferencia embrionaria en fresco y diferida.	51
Tabla 9. Datos recopilados de los registros de la SEF desde el año 2.006 hasta el 2.013 basados en la incidencia del SHO (87–94).	54

Abreviaturas y siglas

AMH	Hormona antimülleriana (<i>anti-müllerian hormone</i>)
ASEBIR	Asociación Española sobre el Estudio de la Biología de la Reproducción
CCO	Complejos cúmulo-corona radiata-ovocito
CO ₂	Dióxido de carbono
DS	Solución diluyente (<i>diluent solution</i>)
E ₂	Estradiol
ECA	Enzima convertidor de angiotensina
EOC	Estimulación ovárica controlada
ES	Solución para equilibrado (<i>equilibration solution</i>)
ETV	Enfermedad tromboembólica venosa
FIV	Fecundación <i>in vitro</i>
FS	Solución para congelación (<i>freezing solution</i>)
FSH	Hormona folículo estimulante (<i>follicle-stimulating hormone</i>)
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas (<i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
hCG	Gonadotropina coriónica humana (<i>human chorionic gonadotropin</i>)
β-hCG	Subunidad beta de la hCG
ICMART	Comité Internacional para la Supervisión de las Técnicas de Reproducción Asistida (<i>International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology</i>)
ICSI	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (<i>intra-cytoplasmic sperm injection</i>)
IL	Interleuquina
IL-6	Interleuquina 6
IMC	Índice de masa corporal

LH	Hormona luteinizante (<i>luteinizing hormone</i>)
N ₂	Nitrógeno
OMS	Organización Mundial de la Salud
P ₄	Progesterona
RAS	Sistema renina-angiotensina (<i>renin-angiotensin system</i>)
RFA	Recuento de folículos antrales
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
SEF	Sociedad Española de Fertilidad
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SHO	Síndrome de hiperestimulación ovárica
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa (<i>tumor necrosis factor alpha</i>)
TRHA	Técnicas de reproducción humana asistida
TS	Solución de descongelación (<i>thawing solution</i>)
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular (<i>vascular endothelial growth factor</i>)
VEGFR-2	Receptor de tipo 2 del VEGF
VS	Solución de vitrificación (<i>vitrification solution</i>)
WS	Solución de lavado (<i>washing solution</i>)

1. Introducción

1.1. Las técnicas de reproducción humana asistida y sus posibles complicaciones

La medicina ha avanzado considerablemente en el manejo diagnóstico y terapéutico de la pareja infértil. Según el Comité Internacional para la Supervisión de las Técnicas de Reproducción Asistida (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infertilidad es la enfermedad del sistema reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas (1). La prevalencia de la infertilidad afecta aproximadamente al 14 % de la población general en edad reproductiva, o lo que es lo mismo, se estima que más de 70 millones de parejas en todo el mundo presentan dificultades para tener descendencia. Actualmente, las causas de la infertilidad se pueden atribuir en un 30 % al factor femenino, en otro 30 % al factor masculino, en un 25 % a la causa mixta y en un 15 % a la causa de origen desconocido (2).

Las alteraciones de la fertilidad se han constituido como uno de los principales problemas de salud reproductiva, ya que los datos epidemiológicos de los últimos años parecen reflejar un agravamiento de los problemas de fertilidad en las parejas, posiblemente derivado de múltiples factores tales como fisiológicos, sociales y ambientales. Así pues, hoy en día el retraso del proyecto reproductivo conlleva un aumento gradual de la edad de la pareja junto con un incremento de la incidencia de disfunciones reproductivas asociadas al envejecimiento germinal (2–5).

Ante este hecho, las técnicas de reproducción humana asistida (TRHA) están teniendo cada vez más demanda y, en la medida de lo posible, están proporcionando respuesta a los problemas de fertilidad actuales (2,6). Ya que desde Louise Brown, primer bebé concebido en Gran Bretaña por fecundación *in vitro* (FIV) gracias a los trabajos de Edwards y Steptoe en 1.978 (7,8), han nacido alrededor de 8 millones de niños en el mundo por reproducción asistida (9). Se estima que en Europa más de 200.000 ciclos de FIV y/o de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) se inician cada año, lo que constituye que entre el 1 %-3 % de los niños nacidos en los países europeos provienen de TRHA (10).

Gracias al desarrollo avanzado de las TRHA así como de los fármacos inductores de la ovulación se ha incrementado las posibilidades de lograr embarazo, pero también

ha ocasionado algunos efectos secundarios potencialmente graves a tener en cuenta (11). Pues, aunque los fármacos inductores de la ovulación se han utilizado desde hace más de 30 años, las complicaciones a corto y largo plazo siguen estando presentes y suponen un problema en la práctica clínica (12). Las complicaciones más frecuentes descritas son:

- La gestación múltiple. Cuando se emplean fármacos inductores de la ovulación y tratamientos de reproducción asistida, el riesgo de embarazo múltiple aumenta de un 1 %-2 % (embarazo espontáneo) a un 30 %-35 %. Las complicaciones maternas más importantes asociadas a la gestación múltiple son la preeclampsia, la diabetes gestacional, las anomalías placentarias, el parto pretérmino y la realización de una cesárea (12). En cuanto a las complicaciones perinatales la mayoría están relacionadas con la prematuridad y el bajo peso fetal, asimismo es frecuente el retraso en el crecimiento y la asincronía en el desarrollo de los fetos (10,12). Además, los embarazos múltiples presentan un riesgo superior de morbilidad y de mortalidad tanto materna como perinatal en comparación con los embarazos únicos (7,10,13).
- El embarazo ectópico. El uso de las TRHA ha provocado un aumento de la incidencia de embarazos ectópicos triplicando el riesgo respecto a la población general. Es la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad materna en el primer trimestre de la gestación, siendo responsable del 9 % de las muertes durante ese periodo (12). En cuanto al embarazo heterotópico, es decir, la asociación de un embarazo intrauterino con uno ectópico, aunque su frecuencia es baja, es mayor tras los tratamientos de reproducción asistida (7,12). Entre el 2 %-5 % de los embarazos llevados a cabo por TRHA se han notificado como ectópicos y del 0,1 %-0,3 % como heterotópicos (11).
- El aborto espontáneo. Se han realizado diversos estudios para determinar si el riesgo de aborto es mayor en los embarazos llevados a cabo por TRHA comparado con las concepciones naturales, sin embargo, entre los resultados existe cierta discrepancia. Mientras que algunos autores no encuentran diferencias (12), otros estiman que los embarazos de FIV/ICSI que terminan en aborto espontáneo varían entre el 15 %-23 % (11), alcanzando hasta el 29 % en

comparación con el 12 % que tiene lugar en las concepciones naturales. El hecho de que las tasas de aborto en embarazos de FIV/ICSI sean más elevadas, independientemente de la causa de la infertilidad, sugiere una posible relación con el tratamiento de estimulación ovárica controlada (EOC) (14).

- El síndrome de hiperestimulación ovárica. Es la complicación más frecuente ocasionada por los tratamientos de EOC llevados a cabo durante las TRHA. En algunas mujeres con problemas de fertilidad sometidas a este tipo de tratamiento, la respuesta ovárica es superior a la fisiológica, lo que provoca una condición clínica con una fisiopatología específica. Dicha entidad se caracteriza por un aumento de la permeabilidad capilar, debido a una serie de sustancias vasoactivas liberadas por los ovarios hiperestimulados, que conduce al cambio del fluido del espacio intravascular al tercer espacio. Se asocia con una morbilidad significativa y con la muerte materna, aunque en la mayoría de los casos es una enfermedad autolimitada. La incidencia del síndrome varía entre los distintos tratamientos farmacológicos de estimulación ovárica y grupos de pacientes, siendo la forma leve del síndrome de hiperestimulación ovárica bastante común ya que afecta alrededor del 33 % de los ciclos de reproducción asistida, mientras que la incidencia combinada de las formas moderada y grave varía entre el 3,1 %-8 % (15).
- La enfermedad tromboembólica. Varios informes han determinado una evidente relación entre las complicaciones tromboembólicas y la EOC durante las TRHA (16–21). La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) asociada a la FIV/ICSI es una complicación rara pero potencialmente mortal, y la mayoría de los casos se ocasionan principalmente en las extremidades superiores, en el cuello y en la cabeza (18,20). La incidencia de esta condición se estima entre el 0,08 %-0,11 % de los ciclos (17,20). El riesgo de la ETV asociado al síndrome de hiperestimulación ovárica es documentado entre el 0,8 %-2,4 % (21), este incremento en el riesgo sucede porque la estimulación ovárica provoca la activación de la cascada de coagulación y el deterioro de la fibrinólisis, siendo estos cambios exagerados y prolongados con el desarrollo del síndrome de hiperestimulación ovárica (16,20). Sin embargo, en algunas ocasiones la ETV también se produce en ausencia de dicho síndrome (16).

- El riesgo potencial de cáncer. Los factores hormonales y reproductivos se relacionan con la etiología del cáncer de mama y de los cánceres del aparato genital femenino (10). En las últimas décadas, numerosos estudios han cuestionado la seguridad de la medicación para inducir la ovulación y su relación con los distintos tipos de cáncer. Actualmente, diversos autores determinan que no existe evidencia de mayor riesgo de estos cánceres en mujeres sometidas a los tratamientos de EOC (10,12,18,22). No obstante, aunque no se ha demostrado con seguridad la relación entre el tratamiento de EOC y el cáncer de ovario, algunas infertilidades femeninas asociadas a disfunción ovárica parecen implicar la presencia de un cofactor de riesgo para este tipo de cáncer (23).

Desde el punto de vista de las prioridades en la medicina reproductiva y en las TRHA, el síndrome de hiperestimulación ovárica es superado solo por la alta incidencia de embarazo múltiple en la lista de resultados adversos que deben ser minimizados o eliminados. Si bien, hay pruebas sólidas que defienden la eficacia y la seguridad de las TRHA, es importante ser consciente de los riesgos, siendo el síndrome de hiperestimulación ovárica la complicación más grave producida por la EOC (24). Por lo tanto, es fundamental conocer este síndrome porque cada vez hay más mujeres que requieren de TRHA y de esquemas farmacológicos de EOC. Asimismo es necesario saber que durante dichos procedimientos existe cierto grado de hiperestimulación ovárica pero este debe ser distinguido de la respuesta exagerada del ovario, traducida clínicamente como síndrome de hiperestimulación ovárica, la cual plantea una amenaza para la vida de la paciente y, en consecuencia, debe ser evitada.

1.2. El síndrome de hiperestimulación ovárica

1.2.1. Definición y etiología

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una complicación iatrogénica, poco frecuente y potencialmente mortal. Se trata de una respuesta suprafisiológica del ovario desencadenada por los tratamientos de estimulación ovárica y puede ser ocasionada durante la fase lútea o durante el embarazo temprano. Se asocia de forma característica con la administración de gonadotropinas y en raras ocasiones con el uso de otros agentes inductores de la ovulación como el citrato de clomifeno. Aunque de vez en cuando el SHO puede ocurrir de manera espontánea, la gran mayoría de los casos se deben a la EOC durante las TRHA (15,25).

El SHO se ha conocido desde el año 1.943, cuando por primera vez se utilizaron las gonadotropinas para inducir la ovulación. Los primeros casos fatales documentados fueron descritos en 1.951 por Gotzsche (26).

La etiología de la enfermedad se desconoce, pero se sabe que el síndrome solo aparece en presencia de la gonadotropina coriónica humana (hCG). Pese a que no es el factor causante, sí es el desencadenante de los mediadores implicados en la fisiopatología (12,24).

1.2.2. Fisiopatología

La fisiopatología del SHO aún no está completamente dilucidada, pero se conoce que la presencia de la hCG ocasiona la luteinización masiva de los folículos ováricos y, con ello, se produce la liberación excesiva de péptidos vasoactivos y esteroides segregados a partir de los cuerpos lúteos hiperestimulados. Estos mediadores ocasionan un aumento de la permeabilidad vascular con desplazamiento de líquido y proteínas del espacio intravascular al tercer espacio, lo que provoca una depleción del volumen intravascular responsable de las características clínicas del SHO (12,24) (Figura 1).

El sistema renina-angiotensina (RAS) ovárico parece estar implicado en el desarrollo del SHO. El RAS lleva a cabo la regulación de la permeabilidad vascular, la angiogénesis, la proliferación endotelial y la liberación de prostaglandinas. Se ha observado que la hCG causa una fuerte activación del RAS, hecho evidenciado por una alta actividad de la renina en el fluido folicular y por la estimulación de la producción

ovárica de prorrénina. Además de estas moléculas, el líquido folicular de las mujeres sometidas a EOC contiene el enzima convertidor de angiotensina (ECA), la angiotensina I y II así como el angiotensinógeno. No obstante, la activación del RAS es probablemente un efecto y no la causa del SHO (27).

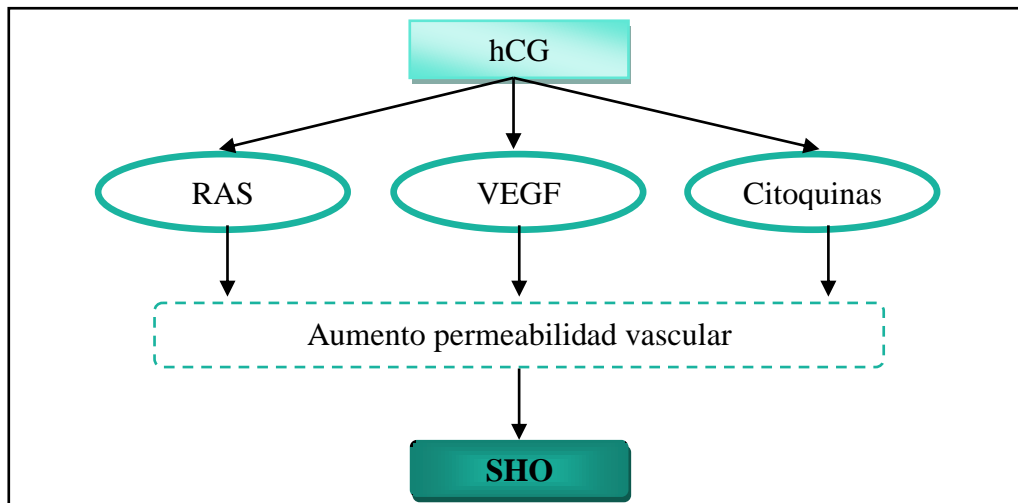
El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ha surgido como el principal mediador en el mecanismo fisiopatológico del SHO. VEGF es una citoquina angiogénica, por lo que estimula el endotelio vascular, y desempeña un papel integral en el crecimiento folicular, la función del cuerpo lúteo y la angiogénesis del ovario (28). Se ha descrito que en las mujeres que desarrollan SHO, la hCG induce la sobreexpresión de VEGF en las células de la granulosa y mediante la interacción con el receptor de tipo 2 del VEGF (VEGFR-2) presente en la superficie de las células endoteliales, aumenta la permeabilidad vascular pues permite la salida de líquido rico en proteínas (29). Asimismo, los niveles sanguíneos del VEGF se correlacionan con la gravedad de SHO (26).

Diferentes mediadores de la inflamación sistémica y ovárica, también se encuentran involucrados en el desarrollo del SHO. Algunos de los más estudiados son las citoquinas (incluyendo las interleuquinas (IL) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)), la histamina y las prostaglandinas. Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular que actúan sobre la proliferación, la diferenciación, la activación y la movilidad celular. Se ha propuesto que estas sustancias inflamatorias se liberan en respuesta a la agregación plaquetaria en el endotelio, lo que provoca un aumento de la vasodilatación (30). En concreto, el aumento de la expresión de la interleuquina 6 (IL-6) en pacientes con SHO se asocia con el aumento de la permeabilidad vascular, la hemoconcentración y la concentración elevada de estradiol (E₂) en plasma (27).

Aunque el SHO es predominantemente una enfermedad iatrogénica, en ocasiones se puede presentar de forma espontánea. Los estudios más recientes sobre la fisiopatología del SHO se centran principalmente en la valoración de mutaciones en la secuencia de gen del receptor de la hormona folículo estimulante (FSH), que harían a su portadora más vulnerable al desarrollo del síndrome. De hecho, se ha informado del SHO espontáneo en varias mujeres con embarazos naturales, donde la mutación provoca la hiperactivación del receptor de la FSH aumentando su sensibilidad a la hCG

trofoblástica, lo que desencadena la cascada de eventos resultantes en el desarrollo del SHO (31,32).

Figura 1. Fisiopatología del SHO.



hCG = gonadotropina coriónica humana, RAS = sistema renina-angiotensina, SHO = síndrome de hiperestimulación ovárica, VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.

1.2.3. Características clínicas

Entre los signos y síntomas clínicos del SHO se pueden presentar todos o alguno de los siguientes: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, rápido aumento de peso, oliguria o anuria, hemoconcentración, leucocitosis, hipovolemia, desequilibrio electrolítico, ascitis, derrame pleural y pericárdico, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), hipercoagulabilidad con fenómenos tromboembólicos y fallo multiorgánico (33).

Las pacientes, inicialmente, suelen presentar dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea en los casos leves de la enfermedad (33). Estas manifestaciones clínicas son ocasionadas por el agrandamiento ovárico, que puede alcanzar hasta 25 cm. Si el dolor abdominal es agudo, puede ser consecuencia de la torsión ovárica, la rotura de los quistes ováricos o la hemorragia intraperitoneal (Figura 2). Con la progresión de la enfermedad, se produce ascitis y distensión abdominal que pueden ser causadas por la filtración de líquido de los folículos ováricos al espacio extravascular debido al aumento de la permeabilidad capilar o por la rotura de los folículos (34). Además, las pacientes tienen un aumento rápido de peso, de más de 1 kg/día, debido a la acumulación de líquido (35).

Figura 2. Ecografía de la hiperestimulación ovárica y ascitis. Figura modificada de (25).



El análisis de sangre muestra hemoconcentración, leucocitosis, enzimas hepáticas alteradas, desequilibrio electrolítico y en casos extremos se incrementan los niveles de creatinina (35). En general, la leucocitosis es un presagio de la hemoconcentración y se cree que es debido a la expresión del factor tisular de monocitos de las células de la granulosa (36).

En los casos graves, el exudado rico en proteínas se encuentra almacenado en las cavidades pleural y pericárdica, lo que da lugar a disnea e hipovolemia (35,36). La función pulmonar se puede ver comprometida por el agrandamiento ovárico y porque la ascitis restringe los movimientos del diafragma. Otras posibles causas de molestias respiratorias son las manifestaciones relativamente raras del SHO como pueden ser el edema pulmonar, la atelectasia, el derrame pleural y el SDRA. En cuanto a la hipovolemia, es provocada por la pérdida de líquido a través de los vasos sanguíneos del ovario con desplazamiento de fluido al tercer espacio (34).

La extravasación de líquido rico en proteínas y la contracción del volumen vascular conducen a la hipotensión, que a su vez conlleva a la perfusión renal reducida resultando en oliguria y/o anuria (35). Debido a las alteraciones renales se genera un desequilibrio electrolítico, pues el aumento de la reabsorción de sodio y agua producida en el túbulo proximal, conduce a una baja excreción urinaria de sodio y la consiguiente hiponatremia. A su vez, el intercambio de hidrógeno y potasio por sodio en el túbulo distal se reduce, causando hiperpotasemia y tendencia a desarrollar acidosis (34).

Por su parte, la hemoconcentración y la disminución del flujo periférico de sangre aumentan el riesgo de ocasionar un estado de hipercoagulación con posibles complicaciones tromboembólicas (35). De esta manera, las pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar la ETV (34).

Las principales complicaciones que amenazan la vida de la paciente son la insuficiencia hepatorenal, la hemorragia por rotura ovárica, el SDRA y el tromboembolismo (25,35). Asimismo, existen casos fatales relacionados con el SHO aunque la información sobre estos incidentes es escasa, pues hasta la fecha únicamente se han reportado 8 muertes resultantes del SHO (36).

1.2.4. Clasificación

Al igual que muchas otras enfermedades, el SHO se encuentra en un amplio espectro clínico. Algunas pacientes presentan signos y síntomas de la enfermedad solo leves, mientras que otras requieren de un cuidado intensivo y pueden, incluso, estar en riesgo de muerte. Por consiguiente, aquellas enfermedades que pueden manifestarse en un rango de gravedad necesitan de un sistema de clasificación.

Durante las últimas décadas, se han propuesto varios sistemas de clasificación diferentes con el objetivo de categorizar mejor el SHO y divulgar unas directrices uniformes para su prevención y tratamiento. Esencialmente, el SHO se clasifica de acuerdo a dos criterios: según el momento de la aparición del síndrome o en función de la gravedad de la enfermedad.

Clasificación según la aparición del SHO

Desde 1.994, diversos autores han reconocido que lo que comúnmente se denomina SHO, en realidad, incluye dos entidades distintas de la enfermedad (Tabla 1). Aunque ambas formas del síndrome comparten una fisiopatología común, lo que las distingue es el momento de aparición del SHO y la fuente de la hCG. Por ello, se pueden diferenciar dos tipos de SHO en función del inicio de las manifestaciones clínicas:

- SHO temprano. Ocurre en los nueve primeros días tras la administración de la hCG. Se asocia con la respuesta ovárica a la EOC y es un efecto agudo dependiente de la hCG exógena administrada para desencadenar la ovulación. El

cuadro clínico es autolimitado y de menor gravedad, pues en ausencia de gestación desaparece aproximadamente a los 10-14 días coincidiendo con la aparición de la menstruación (25,37).

- SHO tardío. Se inicia a partir del décimo día en adelante después de la administración de la hCG. Es causado por la hCG endógena producida por el trofoblasto durante la implantación embrionaria y se relaciona con la aparición del embarazo. En general, es un cuadro más severo y prolongado en el tiempo, ya que puede persistir hasta los 60-70 días de gestación (25,37).

Tabla 1. Sistemas de clasificación basados en la aparición del SHO. Tabla modificada de (37).

	SHO temprano	SHO tardío
Lyons (1994)	SHO se produce 3-7 días después de la administración de hCG.	SHO ocurre entre 12-17 días después de la administración de hCG.
Qasim (1997)	SHO sucede en los primeros 10 días tras la administración de hCG.	SHO acontece a partir del día 11 en adelante, después de la administración de hCG.
Mathur (2003), Papanikolaou (2006), Lee (2010)	SHO se origina en los primeros 11 días después de la administración de hCG.	SHO es ocasionado a partir del día 12 en adelante, tras la administración de hCG.
Fabregues (2004), Carriza (2008)	SHO resulta en los primeros 9 días después de la administración de hCG.	SHO se produce a partir del día 10 en adelante, después de la administración de hCG.
Pau (2006)	SHO surge en mujeres que no están embarazadas	SHO se presenta en mujeres que están embarazadas

hCG = gonadotropina coriónica humana, SHO = síndrome de hiperestimulación ovárica.

Clasificación en función de la gravedad del SHO

Hasta la fecha, existen varios sistemas de clasificación basados en la gravedad de la enfermedad. Para determinar el grado de gravedad del SHO, la mayoría de ellos incluyen criterios clínicos así como parámetros ecográficos y de laboratorio.

En el año 1.967 Rabau *et al.* establecieron por primera vez una clasificación detalla del SHO en seis grados, fundamentada en la presentación clínica y en los hallazgos de laboratorio. Posteriormente fue modificada por Schenker y Weinstein en

1.978, dividiendo el padecimiento del SHO en tres categorías (leve, moderado y severo) aunque mantuvieron los seis grados de gravedad. En 1.989 Golan *et al.* incorporaron el ultrasonido como herramienta en la monitorización de la respuesta ovárica para la evaluación y el seguimiento del SHO. De esta manera, propusieron dividir el SHO en tres categorías (leve, moderado y severo) y cinco grados de gravedad. En 1.992, Navot *et al.* destacaron que las clasificaciones anteriores no distinguían entre los casos severos de la enfermedad y aquellos que ponían en peligro la vida de la paciente, por lo que dividieron la categoría severa del SHO en dos subgrupos. Finalmente la clasificación más reciente fue introducida en 1.999 por Rizk y Aboulghar, quienes omitieron la categoría leve del SHO y subdividieron la categoría severa del SHO en tres grados (A, B, C) (24,37,38).

De entre todos los sistemas de clasificación, actualmente, el más popular y empleado para la estadificación en función de la gravedad del SHO es el de Golan *et al.*, 1.989 (39). Este sistema incorpora los signos y síntomas clínicos, los hallazgos ecográficos y de laboratorio, para elaborar tres categorías y cinco grados de gravedad del SHO (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación según la gravedad del SHO. Tabla modificada de (39).

Categorías del SHO	Grados de gravedad	Características clínicas
SHO leve	Grado 1	Distensión o dolor abdominal.
	Grado 2	Grado 1 más náuseas, vómitos y/o diarrea. Crecimiento ovárico de entre 5 a 12 cm.
SHO moderado	Grado 3	SHO leve más la evidencia ecográfica de ascitis.
SHO severo	Grado 4	SHO moderado más la evidencia clínica de ascitis, hidrotórax y/o dificultad respiratoria.
	Grado 5	Todo lo anterior más cambios en el volumen sanguíneo, hemoconcentración, alteraciones en la coagulación y electrolíticas, y disminución de la perfusión y función renal.

Basado en el sistema de clasificación de Golan *et al.*, 1.989. SHO = síndrome de hiperestimulación ovárica.

1.2.5. Epidemiología

La incidencia del SHO es muy variable según los diversos estudios porque se utilizan varios sistemas de clasificaciones distintos. Por otra parte, estos estudios se refieren a diferentes situaciones clínicas tales como la inducción de la ovulación utilizando gonadotropinas o citrato de clomifeno, o la estimulación ovárica durante la FIV/ICSI, procedimientos que no son comparables en términos de objetivos y estrategias terapéuticas.

Antes de la aplicación de las técnicas de reproducción asistida, Schenker y Weinstein estimaron una incidencia del SHO utilizando gonadotropinas que variaba entre un 8 %-23 % para la forma leve del síndrome, del 0,005 %-7 % para la forma moderada, y del 0,008 %-10 % para la forma grave (39). Al utilizar citrato de clomifeno, los mismos autores reportaron una incidencia del 13,5 % en las formas leves del SHO, mientras que las formas moderada y grave del síndrome fueron descritas de manera esporádica. Cuando se consideran los casos de FIV/ICSI, las formas leves del SHO constituyen aproximadamente del 20 %-33 %, entre un 3 %-6 % para la forma moderada, y del 0,1 %-2 % para la forma grave. Asimismo, se ha estimado que de 100.000 ciclos de TRHA anuales en todo el mundo, padecen SHO grave alrededor de 100-200 mujeres (40). En cambio, entre las mujeres de alto riesgo la incidencia de las formas moderada a grave puede alcanzar aproximadamente el 20 % (37).

Un estudio de cohorte histórica realizado en el año 2.005 a partir de datos del registro de Finlandia informó sobre una incidencia del SHO grave de aproximadamente el 1,4 % por ciclo de tratamiento de FIV/ICSI (11). Usando los datos de la población de Europa (año 2.003) y Estados Unidos (año 2.005) obtenidos de las bases de datos de FIV/ICSI, se puede estimar que hubo un total de 300.000 ciclos de FIV/ICSI reportados en Europa y 130.000 ciclos de FIV/ICSI documentados en Estados Unidos, siendo un total de 430.000 ciclos de FIV/ICSI anuales. Si la incidencia de SHO grave fue del 1,4 % por ciclo, se calcula que afecta alrededor de 6.020 pacientes por año (41). Este cálculo ofrece una perspectiva importante sobre el impacto potencial de esta condición, pues la mortalidad es rara aunque se han notificado un número limitado de casos fatales: uno en Nueva Zelanda, uno en Japón, uno en Israel, uno en Egipto y cuatro en los

Países Bajos (42). Se estima que el riesgo de mortalidad es 1 de cada 450.000 a 500.000 casos (41).

En la actualidad, es difícil evaluar la incidencia real del padecimiento debido a que las formas leves del SHO no siempre se diagnostican ya sea porque prácticamente son asintomáticas o porque se trata de hallazgos de laboratorio y de consulta (39). No obstante, la incidencia general del SHO en los ciclos de FIV/ICSI oscila entre el 0,6 %-10 % (12,25) y según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) se ha propuesto como índice de calidad que la incidencia del SHO grave debe ser menor del 1 % de los ciclos estimulados (25).

1.2.6. Factores de riesgo

Todas las mujeres sometidas a un tratamiento de fertilidad tienen riesgo de desarrollar SHO, ya que hay un cierto grado de hiperestimulación ovárica en todos los protocolos de estimulación. No obstante, existen unas pacientes más susceptibles que otras, por lo que la identificación de las pacientes en situación de riesgo es fundamental en la prevención del SHO, puesto que permite introducir cambios en el régimen de la EOC e incorporar otras medidas preventivas.

Los factores predictivos del SHO se pueden dividir en factores de riesgo primarios, identificables antes de la EOC pues están presentes en las pacientes y les confieren un mayor riesgo de padecer el síndrome; y los factores de riesgo secundarios, se ponen de manifiesto durante la EOC en aquellas pacientes sin ningún factor predisponente conocido y experimentan una respuesta excesiva al tratamiento de estimulación ovárica (35) (Tabla 3).

Factores de riesgo primarios

Son los factores preexistentes que pueden ampliar la respuesta a la EOC, entre los que se incluyen:

- Edad joven. Diversos estudios determinan que las mujeres que han padecido SHO eran significativamente más jóvenes que aquellas que no lo desarrollaron (43–45). La causa parece ser debida a que los ovarios de las mujeres jóvenes poseen una mayor densidad de receptores para las gonadotropinas y un mayor número de folículos reclutados, que les predisponen a una mayor respuesta (39).

- Índice de masa corporal (IMC) reducido. Los estudios que investigan el impacto del IMC en el desarrollo del SHO reportan resultados contradictorios (40). Solo un grupo de autores ha encontrado una incidencia mayor de SHO en pacientes con bajo IMC (45). Posteriormente otros autores no han hallado los mismos resultados (46). Por lo tanto, actualmente el IMC no parece ser un marcador útil de mayor riesgo de SHO (40).
- Historial alérgico. Un vínculo entre la alergia y el desarrollo del SHO es plausible, ya que los cambios fisiopatológicos que se producen en los ovarios durante el síndrome se asemejan a una respuesta inflamatoria hiperactiva, con la participación de citoquinas inmunomoduladoras (41). Una hipótesis que se ha planteado es que la sensibilidad inmunológica, hipersensibilidad o alergia puede ser predictivo de SHO (44).
- Síndrome de ovario poliquístico (SOP) o características aisladas del SOP. Se estima que alrededor del 20 % de todas las pacientes de FIV son diagnosticadas de SOP (47). Las pacientes con SOP, correspondientes al grupo II de anovulación según la clasificación de la OMS, tienen una mayor incidencia de SHO después de la estimulación con gonadotropinas que las mujeres con otras causas de infertilidad por anovulación (48). Se han publicado múltiples artículos que relacionan claramente la asociación entre el SOP y el SHO (49–51). El hiperandrogenismo, el aumento del VEGF, la hiperinsulinemia y el predominio en la producción hipofisaria de la hormona luteinizante (LH) sobre la FSH ($LH/FSH > 2$) son condiciones que predisponen a una respuesta exagerada y a la aparición del SHO en las pacientes diagnosticadas de SOP (12,25).

Un criterio diagnóstico de SOP y, por tanto, factor predictivo de riesgo principal para el SHO es la visualización ecográfica de un ovario con al menos 12 folículos antrales de entre 2-8 mm de diámetro, que se encuentran dispuestos principalmente en la periferia del ovario formando lo que se denomina el "signo del collar" (48). Aunque este signo se encuentra con frecuencia en pacientes con SOP, también puede aparecer como una característica aislada en mujeres que ovulan normalmente sin presentar ninguno de los otros criterios que definen el SOP (52).

- Episodios previos de SHO o historia previa de respuesta elevada a las gonadotropinas. Las pacientes con antecedentes de SHO están en alto riesgo de recurrir en ciclos subsiguientes de EOC (39,40). Asimismo, cuando se produce un aumento de la respuesta a la terapia con gonadotropinas y la producción ovárica es muy alta, existe un mayor riesgo de desarrollar SHO tras la administración de la hCG (41).

Por desgracia, no hay pruebas sólidas que demuestren que los factores de riesgo primarios pueden predecir con precisión el SHO (35). Pero, actualmente, tanto los marcadores hormonales como los ecográficos son cada vez más utilizados en la evaluación de la reserva ovárica y en la predicción de la respuesta a la EOC (48).

En particular, la hormona antimülleriana (AMH) es detectable en sangre desde el nacimiento, alcanza los niveles más altos durante la pubertad y disminuye progresivamente con la edad, llegando a ser indetectable en la menopausia (37). Se expresa en las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales pequeños, lo que implica que los niveles séricos de esta hormona reflejan directamente la cohorte de folículos ováricos. Por lo tanto, la AMH se postula como un marcador hormonal de la reserva ovárica de la mujer (53). Un estudio prospectivo ha demostrado que la AMH es un predictor fiable de la respuesta ovárica porque es capaz de identificar la respuesta normal a la EOC (más de 4 ovocitos), utilizando un punto de corte de 1,26 ng/ml de AMH, con una predicción correcta del 98 % (54). Además, en otro estudio de cohorte prospectivo se ha encontrado correlación significativa entre los niveles basales de AMH y el desarrollo del SHO, empleando un valor de corte de 3,36 ng/ml de AMH, con una sensibilidad del 90,5 % y una especificidad del 81,3 % (55). Estos datos también sugieren que la AMH es un predictor más preciso de la respuesta ovárica normal que la edad, la FSH sola o en combinación con la inhibina-B (48). La AMH se comporta mejor que el peso, la edad u otros marcadores de respuesta ovárica en la identificación de las mujeres en riesgo de desarrollar SHO (55). Asimismo, la AMH debido a su escasa variabilidad interciclo e intraciclo, puede ser evaluada en cualquier día del ciclo menstrual (48,53), y predice la respuesta ovárica independientemente de la edad y del SOP (56). Por todo ello, la AMH tiene el potencial de convertirse en una excelente herramienta de predicción de la función ovárica una vez subsanado el inconveniente con respecto a los valores específicos de corte dependientes del ensayo utilizado (48,53).

En cuanto a los marcadores ecográficos, el recuento de folículos antrales (RFA) se realiza fácilmente por ecografía transvaginal durante la fase folicular temprana del ciclo de la mujer, en la cual están presentes una cohorte de folículos antrales de entre 2-10 mm. El número de pequeños folículos antrales en el comienzo del ciclo está relacionado con la edad y puede reflejar la reserva ovárica (41). En un reciente estudio se ha determinado que un RFA mayor de 14 puede predecir una hiperrespuesta al tratamiento de EOC con una sensibilidad del 82 % y una especificidad del 89 % (57).

Actualmente, la evidencia disponible sugiere que tanto la AMH como el RFA son predictores igualmente precisos en la respuesta excesiva a la EOC y en la determinación de las mujeres con alto riesgo de desarrollar SHO (58–60).

Factores de riesgo secundarios

Existe una serie de parámetros de respuesta ovárica que han sido evaluados por su capacidad para predecir el desarrollo del SHO, entre los que se destacan:

- Niveles absolutos elevados o rápida tasa de aumento de E_2 en suero. El E_2 es una hormona esteroidea producida por las células de la granulosa de los folículos ováricos. El aumento del número de folículos reclutados durante la EOC conduce a un aumento de la concentración de E_2 en suero. Aunque el E_2 por sí solo no es capaz de inducir el SHO, se considera un marcador de la actividad de las células de la granulosa aumentado (37).

Es difícil establecer un punto de corte para los niveles de E_2 a partir del cual aumenta el riesgo de SHO. Se han propuesto valores de E_2 que oscilan de 1.906-6.000 pg/ml como factor de riesgo de aparición del SHO, aunque la mayoría de los estudios consideran como umbral los niveles de $E_2 > 3.000$ pg/ml (61) y en cuanto al aumento rápido de los niveles de E_2 se estima mayor del 75 % con respecto al día anterior (12).

- Elevado número y tamaño folicular. El número de folículos estimulados durante la EOC refleja el grado de estimulación ovárica. Cuanto mayor es la estimulación en el momento de la administración de la hCG, mayor es el riesgo de SHO (37). Se ha propuesto que más de 14 folículos en desarrollo con un diámetro aproximado

de 11 mm el día de la administración de la hCG es un factor de riesgo para el desarrollo del SHO (48).

- Gran número de ovocitos recuperados tras la punción folicular. El número de ovocitos obtenidos sería la medida más directa de la respuesta ovárica, si no presentara algunas complicaciones que limitan su función como predictor del SHO. Por un lado, el número de ovocitos obtenidos no siempre es representativo de la respuesta ovárica real, ya que puede haber problemas en la inducción de la ovulación y/o en la aspiración de los ovocitos durante la punción folicular. Por otro lado, este parámetro solo se obtiene después de que la paciente haya recibido la hCG, lo que limita la prevención del SHO (37).

Se estima que la obtención de más de 20 ovocitos aumenta el riesgo de desarrollar SHO (62).

Aunque ninguna de estas medidas ha demostrado ser un factor predictivo independiente de SHO, parece más probable que la importancia de estas variables es una consecuencia del alto nivel fisiológico en el que está funcionando el ovario (35,48).

Se ha sugerido que la combinación de estos factores de riesgo secundarios puede mejorar el poder predictivo de los parámetros de respuesta ovárica ante el SHO (48). Según un estudio de cohorte prospectivo ha identificado que la combinación de al menos 18 folículos con un diámetro igual o mayor a 11 mm y unos niveles de E₂ de 5.000 pg/ml el día de la administración de la hCG, presenta una sensibilidad del 83 % y una especificidad del 84 % para predecir los casos graves del SHO (63). Por lo tanto, el número de folículos en combinación con los niveles de E₂ en suero son predictores más útiles que considerar únicamente las concentraciones séricas de E₂, como tradicionalmente se utilizaban para pronosticar el riesgo de desarrollar SHO (48,64).

En la actualidad, están siendo estudiados otros factores por su capacidad predictiva como son el VEGF, la inhibina-B y las ILs. De entre ellos, el uso de los niveles del VEGF para predecir el desarrollo del SHO, ha reportado resultados contradictorios (48). En cuanto a la inhibina-B, ha demostrado cierto potencial ya que un aumento en su producción puede activar al folículo para responder más a hCG, aunque hasta el momento se desconoce el mecanismo de tal respuesta (35). Respecto a las ILs, un estudio de casos y controles ha encontrado niveles elevados de IL-6 en el

líquido folicular preovulatorio obtenido en el momento de la recuperación de ovocitos, lo que puede predecir el desarrollo de la forma temprana de SHO en pacientes con alta respuesta (64).

Tabla 3. Factores de riesgo del SHO. Tabla modificada de (41,48).

Factor de riesgo	Umbral de riesgo
Factores de riesgo primarios (relacionados con el paciente)	
<ul style="list-style-type: none"> • AMH basal elevada. • Elevado RFA. • Edad joven. • SHO o respuesta elevada a gonadotropinas en ciclos previos. • SOP o características aisladas de SOP. 	<ul style="list-style-type: none"> • > 3,36 ng/ml. • > 14 folículos. • < 33 años. • Los casos moderados y/o severos, en particular las pacientes que fueron hospitalizadas. • \geq 12 folículos antrales de 2-8 mm de diámetro en al menos un ovario.
Factores de riesgo secundarios (relacionados con la respuesta ovárica)	
<ul style="list-style-type: none"> • Nivel absoluto elevado o rápida tasa de aumento de E₂ en suero. • N° de folículos el día de hCG. • N° de ovocitos recuperados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Escaso para predecir SHO. Preferible la combinación de RFA \geq 18 y E₂ de 5.000 pg/ml. • > 14 folículos de 11 mm de diámetro. • > 20 ovocitos.

AMH = hormona antimülleriana; E₂ = estradiol; hCG = gonadotropina coriónica humana; RFA = recuento de folículos antrales; SHO = síndrome de hiperestimulación ovárica; SOP = síndrome de ovario poliquístico.

1.2.7. Prevención

Actualmente aún no es posible la prevención completa del SHO. No obstante, el principal pilar en la prevención del SHO es la identificación temprana de los posibles factores de riesgo en mujeres que se van a someter a las TRHA.

Desde el punto de vista epidemiológico, al definir la prevención de una enfermedad se puede distinguir entre la prevención primaria, aquellas actuaciones que eviten la aparición del SHO (sin administrar la hCG); la prevención secundaria, comprende todas las medidas que minimicen la gravedad del mismo en el caso de que se produzca (administrando la hCG); y la prevención terciaria, se basa en el tratamiento

sintomático del SHO y la restauración a la normalidad de la paciente lo más tempranamente posible (12).

Prevención primaria

La aparición del SHO es dependiente de la hCG, por lo que si no se administra se previene el desarrollo del síndrome. En la prevención primaria se incluyen todas las actuaciones que se realizan antes de la administración de la hCG:

- Reducción de la exposición a las gonadotropinas. En las pacientes de riesgo para desarrollar el SHO se deben utilizar pautas con dosis mínimas de gonadotropinas y protocolos como el *step-up*, pues se persigue reclutar una cohorte menor de folículos. En el régimen *step-up*, la estimulación ovárica se inicia con una dosis baja de FSH y posteriormente se va aumentando cada 7 días aproximadamente, hasta observar mediante ecografía una respuesta ovárica de al menos un folículo mayor de 10 mm. Entonces, se continúa con dicha dosis hasta que se cumplan los criterios para la administración del agente inductor de la ovulación. Este régimen se asocia con un menor riesgo de SHO, una menor incidencia de embarazos múltiples, un menor número de ciclos cancelados y una mayor tasa de desarrollo monofolicular en contraste con otros protocolos (65).
- Protocolos con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Existen resultados contradictorios al respecto. Mientras unos estudios reportan una menor incidencia de SHO con el uso de protocolos con antagonistas de la GnRH frente al protocolo largo con agonistas, otros concluyen que la incidencia del SHO es similar en ambos protocolos (12,48).
- Maduración final con un bolo de GnRH. La administración de un bolo de agonista de la GnRH al final de la estimulación ovárica con protocolos con antagonista de la GnRH, provoca una liberación brusca de FSH y LH (efecto *flare-up*) que imita el pico fisiológico de LH, y es capaz de inducir la maduración de todos los folículos. De esta forma, se evita la administración de la hCG y, por tanto, se reduce significativamente la incidencia del SHO (66).
- Cancelación del ciclo. La interrupción del ciclo y la supresión de la administración de la hCG es el único método eficaz para la prevención del SHO.

Sin embargo, se reserva únicamente para pacientes con antecedentes de SHO grave y en caso de pérdida total del control del ciclo (67).

Prevención secundaria

Una vez decidido que se va a administrar la hCG, se deben tomar una serie de medidas para evitar la aparición del SHO así como disminuir la gravedad del padecimiento:

- Disminuir la dosis de la hCG. La hCG, debido a su efecto LH, se emplea en los tratamientos de EOC para la maduración folicular y el desencadenamiento de la ovulación en las TRHA. Se sabe que la administración de dosis inferiores a la convencional de 10.000 UI no perjudica los resultados clínicos reproductivos (68), pero existe controversia acerca de la capacidad para reducir el riesgo del SHO (48,65,67).
- *Coasting*. Consiste en suspender temporalmente la administración de gonadotropinas exógenas y posponer la administración de la hCG hasta que el nivel sérico de E₂ descienda a valores considerados seguros (2.500-3.000 pg/ml). Actualmente, no hay evidencias suficientes que demuestren que el *coasting* sea un método eficaz para la prevención del SHO, además disminuye la probabilidad de obtener ovocitos de buena calidad (67).
- Criopreservación de embriones y transferencia diferida. Se basa en la progresión normal de la EOC, la recuperación de los ovocitos seguida de la criopreservación de los embriones, para posteriormente realizar la transferencia embrionaria diferida cuando la respuesta ovárica de la mujer a la hCG se haya normalizado. Aunque el SHO temprano puede ocurrir por la administración exógena de la hCG, impide el agravamiento secundario debido a una eventual gestación (12,48,65,67).
- Evitar la hCG para soporte de la fase lútea. Diversos estudios determinan que el uso de la hCG durante la fase lútea aumenta el riesgo de SHO. Asimismo, la suplementación de la fase lútea con progesterona (P₄) disminuye la incidencia del SHO al tiempo que mejora significativamente la tasa de nacidos vivos. Por lo tanto, se recomienda el uso rutinario de P₄ sobre hCG para el apoyo de la fase lútea (48,65).

- Administración profiláctica de suspensión coloidal durante la recuperación ovocitaria (albúmina, hidroxietilalmidón o cabergolina). La albúmina aumenta la presión oncótica intravascular, con lo que previene la pérdida de agua del compartimiento intravascular atenuando los efectos de la ascitis, la hipovolemia y la hemoconcentración. No obstante, no se recomienda el uso rutinario de albúmina para evitar el SHO pues conlleva ciertos riesgos, como son las reacciones anafilácticas y la transmisión de virus y priones (67). La alternativa a la albúmina es el uso del hidroxietilalmidón, método potencialmente más seguro, barato y efectivo en la prevención y en el tratamiento del SHO (48). En cuanto a la cabergolina, reduce la incidencia del SHO ya que produce la inhibición de la fosforilación del VEGFR-2 evitando un aumento de la permeabilidad vascular (69).
- Aspiración folicular. Es un procedimiento que ocasiona una hemorragia intrafolicular y una pérdida importante de las células de la granulosa, lo que ocasiona una repercusión negativa sobre el cuerpo lúteo y una interferencia sobre los mediadores del SHO. Sin embargo, diversos estudios reportan resultados contradictorios y en presencia de alternativas viables para evitar la aparición del SHO, esta estrategia no es recomendable (48).

Prevención terciaria

El tratamiento del SHO es sintomático dado que se desconoce la etiología causante de la enfermedad. Si el SHO se manifiesta a pesar del empleo de las medidas preventivas, es necesario realizar una exhaustiva valoración de la paciente mediante determinaciones analíticas, ecográficas y toma de constantes para evaluar la gravedad del cuadro y establecer el tratamiento más adecuado:

- Manejo ambulatorio del SHO. El tratamiento del SHO leve-moderado a menudo solo requiere de la toma de analgésicos orales y asesoramiento sobre los síntomas y signos que ponen de manifiesto una progresión de la enfermedad (12,70).
- Manejo hospitalario del SHO. Debido al amplio espectro clínico y el potencial agravamiento del SHO, las mujeres con SHO grave deben ser hospitalizadas para un control de constantes clínicas y analíticas periódicas con especial vigilancia del balance de líquidos (12,70).

1.3. El síndrome de hiperestimulación ovárica y la transferencia embrionaria diferida

Existen muchas estrategias distintas de prevención del SHO aunque ninguna de ellas ha demostrado firmemente ser eficaz, a excepción de la cancelación del ciclo. Este método es seguro ya que elimina por completo el riesgo de desarrollar SHO, pero al mismo tiempo es costoso tanto económica como psicológicamente para la paciente (71).

Dado que la duración del SHO grave es más prolongada en aquellas pacientes que se quedan embarazadas, debido a la secreción de la hCG por el trofoblasto, se ha propuesto como medida preventiva la criopreservación de todos los embriones con la posterior transferencia embrionaria diferida (72).

A pesar de que el primer embarazo como resultado de la transferencia de un embrión criopreservado fue descrito en el año 1.983, no fue hasta 1.990 cuando la criopreservación de embriones para la transferencia diferida fue utilizada como método de prevención del SHO (71).

El principio de la criopreservación se fundamenta en la preservación de la viabilidad celular a temperaturas criogénicas en un estado en el que se detienen completamente las reacciones biológicas. Para lograr esto, es necesario evitar las dos causas principales de muerte celular asociadas a la criopreservación, como son la formación de hielo y los daños osmóticos. La salida de agua intracelular y, en consecuencia, la reducción de la formación de hielo intracelular es facilitada mediante la exposición a los crioprotectores. Por su parte, los crioprotectores permeables presentan un efecto adicional pues ayudan al equilibrio de los solutos intracelulares, que son letales a altas concentraciones (73).

Los métodos de criopreservación, básicamente se pueden dividir en congelación lenta y vitrificación. Ambas técnicas utilizan crioprotectores similares, pero difieren en gran medida en la concentración de estos así como en las velocidades de enfriamiento. La congelación lenta emplea concentraciones relativamente bajas de crioprotectores y velocidades de enfriamiento lentas, mientras que la vitrificación utiliza altas concentraciones de crioprotectores y velocidades de enfriamiento muy rápidas (73,74). Todavía no existe un consenso en cuanto a qué método de criopreservación es el mejor

para la criopreservación de los embriones, aunque algunos estudios recientes han demostrado mejores resultados con la vitrificación (74). No obstante, el éxito de la criopreservación es mejor definido en términos de eficiencia clínica (73).

Hasta el momento, gracias a los avances de las técnicas de criopreservación, los resultados clínicos de los embriones criopreservados resultan similares a los observados con los embriones frescos (75,76). Incluso existen evidencias de que se pueden mejorar los resultados de los ciclos de FIV/ICSI con la realización sistemática de la transferencia embrionaria diferida (77–79). Además, diferentes estudios han demostrado buenos resultados con la criopreservación de todos los embriones y la subsiguiente transferencia diferida en aquellas pacientes con riesgo de desarrollar SHO (72,80,81).

2. Hipótesis y Objetivos

En el presente trabajo se plantea la hipótesis de que se pueden realizar las transferencias embrionarias diferidas para evitar el riesgo del SHO de manera segura sin comprometer el éxito de la FIV.

Por lo tanto, el objetivo general es analizar los resultados de las tasas de implantación, las tasas de embarazo y las tasas de aborto, para comprobar en qué medida influye el tipo de transferencia embrionaria realizado sobre el éxito de la FIV.

Asimismo, para confirmar la hipótesis, se plantean los siguientes objetivos secundarios:

1. Estimar la incidencia de SHO en la Unidad de Medicina de la Reproducción HM Fertility Center del Hospital Universitario HM Montepíncipe en los últimos años.
2. Determinar si existen diferencias en la tasa de implantación entre los ciclos con transferencia embrionaria en fresco y los ciclos con transferencia embrionaria diferida.
3. Comprobar si hay diferencias en la tasa de embarazo entre los ciclos con transferencia embrionaria en fresco y los ciclos con transferencia embrionaria diferida.
4. Evaluar si existen diferencias en la tasa de aborto entre los ciclos con transferencia embrionaria en fresco y los ciclos con transferencia embrionaria diferida.

3. Materiales y Metodologías

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, llevado a cabo con los datos de las pacientes que realizaron tratamientos de FIV/ICSI en la Unidad de Medicina de la Reproducción HM Fertility Center del Hospital Universitario HM Montepíncipe (Madrid, España).

Empleando la base de datos de la Unidad para la búsqueda de las historias clínicas de las pacientes, se determinaron una serie de criterios de inclusión:

- Edad inferior a 38 años.
- RFA mayor de 20.
- Punción folicular efectuada entre el año 2.006 y 2.015.
- Tratamiento de FIV/ICSI realizado con ovocitos propios, no de ovodonación.
- Transferencia embrionaria realizada entre el año 2.006 y 2.016:
 - Transferencia embrionaria en ciclo en fresco.
 - Transferencia embrionaria no realizada en ciclo en fresco por riesgo de SHO.
- Descongelación embrionaria efectuada entre el año 2.006 y 2016.

De esta manera, se obtuvieron dos grupos de estudio en función del tipo de transferencia embrionaria efectuada:

- A. Transferencia embrionaria en fresco. Grupo constituido por 150 mujeres que realizaron tratamientos de FIV/ICSI con transferencia en ciclo en fresco.
- B. Transferencia embrionaria diferida. 186 pacientes que llevaron a cabo ciclos de FIV/ICSI con transferencia en diferido, debido a que presentaban ciertas características clínicas así como factores de riesgo que las predisponía a sufrir SHO.

3.2. Protocolos de estimulación ovárica controlada

Los protocolos de EOC utilizados en los ciclos de FIV/ICSI fueron aquellos que incluyeron los análogos de la GnRH. De acuerdo a su forma de acción, los análogos de la GnRH pueden ser agonistas o antagonistas. Por ello, en la Unidad de Medicina de la Reproducción HM Fertility Center, los dos protocolos de EOC empleados fueron:

3.2.1. Protocolo largo con agonista de la GnRH

En el 82 % de los casos, independientemente del tipo de transferencia embrionaria efectuada, se utilizó el protocolo largo con agonista de la GnRH (Figura 3). Para lo cual, las pacientes comenzaron con la administración diaria del agonista de la GnRH desde la fase lútea del ciclo anterior (día 21 del ciclo) para conseguir la supresión hipofisaria. En los primeros días de la menstruación, las pacientes acudieron a consulta a realizar una ecografía transvaginal para comprobar que el endometrio fuese lineal (menor de 3 mm) y los ovarios no presentaran desarrollo folicular (folículos menores de 10 mm). Si todo estaba correcto, las pacientes empezaron con la administración diaria de las gonadotropinas para facilitar el crecimiento folicular y además disminuyeron la dosis del agonista de la GnRH a la mitad. Al cabo de 5 días de estimulación, se les realizó un nuevo control ecográfico controlando el crecimiento folicular y las características del endometrio. Cuando al menos tres folículos alcanzaron un tamaño mínimo de 17 mm, las pacientes se administraron la hCG para la inducción de la ovulación y 36 horas después tuvo lugar la punción folicular.

Figura 3. Protocolo largo con agonista de la GnRH. Figura modificada de (82).



hCG = gonadotropina coriónica humana; GnRH = hormona liberadora de gonadotropinas.

3.2.2. Protocolo corto con antagonista de la GnRH

En el 18 % restante de los casos, se empleó el protocolo corto con antagonista de la GnRH (Figura 4). Las pacientes iniciaron la estimulación con gonadotropinas el

segundo día del ciclo para facilitar el crecimiento folicular. Cuando uno o dos folículos dominantes tuvieron 14 mm de diámetro, normalmente el día 6 de estimulación, las pacientes comenzaron con la administración del antagonista de la GnRH de forma diaria para evitar la ovulación prematura. El control ecográfico y la inducción de la ovulación, se realizaron de igual modo que con el protocolo largo.

Figura 4. Protocolo corto con antagonista de la GnRH. Figura modificada de (82).



hCG = gonadotropina coriónica humana; GnRH = hormona liberadora de gonadotropinas.

3.3. Punción folicular, protocolo de laboratorio de FIV y transferencia embrionaria

La punción folicular se realizó 36 horas después de la administración de la hCG, momento en el cual tuvo lugar la ovulación. En el quirófano, con la paciente bajo sedación anestésica, el ginecólogo comenzó con la aspiración folicular mediante punción transvaginal ecoguiada.

En el laboratorio de FIV, el líquido folicular extraído se depositó en placas de Petri y fue analizado bajo la lupa, en la cabina de flujo laminar con la superficie calefactada a 37 °C, para la recuperación ovocitaria. Una vez localizados los complejos cúmulo-corona radiata-ovocito (CCO), se lavaron varias veces en medio G-GAMETE™ (Vitrolife, Suecia). Inmediatamente después se colocaron en una placa con medio G-IVF™ PLUS (Vitrolife, Suecia) recubierta de OVOIL™ (Vitrolife, Suecia), que se depositó en la incubadora a 37 °C y 6 % de dióxido de carbono (CO₂) hasta el momento de la inseminación.

Mientras tanto, se llevó a cabo la capacitación de la muestra seminal mediante la técnica de gradientes de densidad. Para lo cual, se emplearon los gradientes Sperm-Filter® 40 % & 80 % (Gynotec, Países Bajos). Se depositaron 1,5 ml de solución al 80 % en la parte inferior de un tubo Falcon, 1,5 ml de solución al 40 % en la parte superior y encima 1 ml de semen. A continuación se centrifugó a 160 g durante 15 minutos y se recuperó 0,1 ml de *pellet*, que se depositó en otro tubo Falcon que contenía 7 ml de G-GAMETE™. Se centrifugó nuevamente a 450 g durante 5 minutos y se eliminó el sobrenadante. Finalmente se resuspendió el *pellet* en 1,5 ml de G-GAMETE™ y la muestra de espermatozoides capacitados se mantuvo a temperatura ambiente hasta su utilización.

En la mayoría de los ciclos (71 % y 65 % en los grupos de transferencia embrionaria en fresco y diferida, respectivamente), la ICSI fue la técnica elegida para la fecundación de los ovocitos. Transcurridas 2 horas de incubación, los ovocitos fueron denudados mediante digestión enzimática con Hialuronidasa (Irvine Scientific®, USA) y seguidamente por aspiración mecánica con Flexiplet® (Origio, USA). En ese momento, se valoró el estado de maduración ovocitaria y solo los que hubieran extruido el primer corpúsculo polar eran aptos para la fecundación, pues se encontraban en

metafase II. A continuación los ovocitos maduros se pasaron a una placa con G-TLTM (Vitrolife, Suecia) recubierta de OVOILTM y se depositaron en la incubadora durante 2 horas más. Pasado ese tiempo, mediante la utilización de un micromanipulador se procedió a microinyectar un único espermatozoide capacitado, previamente inmovilizado, directamente dentro del citoplasma del ovocito.

En algunos ciclos, parte de la cohorte de los ovocitos fueron inseminados también por FIV. Después de 4 horas de incubación, los ovocitos se traspasaron a una placa con medio G-IVFTM PLUS cubierta de OVOILTM, en donde cada ovocito fue inseminado con aproximadamente 10.000 espermatozoides móviles progresivos en 0,1 ml de medio G-IVFTM PLUS.

La fecundación se evaluó entre las 16-20 horas tras la FIV/ICSI y se consideró normal cuando se observaron dos pronúcleos y dos corpúsculos. Tras la confirmación de la fecundación normal, los embriones se mantuvieron en cultivo en medio G-TLTM (Vitrolife, Suecia) durante 2 o 3 días. La valoración del desarrollo embrionario se realizó aplicando los criterios establecidos por la Asociación Española sobre el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR). De esta manera, se clasificaron a los embriones en cuatro categorías (A, B, C, D) en función del potencial implantatorio esperado. Los embriones de tipo A fueron de óptima calidad y con máxima capacidad de implantación, mientras que los embriones de tipo D fueron de peor calidad y con baja probabilidad de implantación.

En todos los casos, la transferencia embrionaria se realizó en día 2 o 3 de desarrollo embrionario y, normalmente, de acuerdo con la pareja se transfirieron dos embriones por paciente. Por ello, la transferencia embrionaria en un ciclo en fresco (grupo de estudio de 150 pacientes) se realizó entre las 48 y 72 horas después de llevar a cabo la punción folicular. En el laboratorio de FIV los embriones fueron cargados con medio G-TLTM en la cánula interna del catéter de transferencia, mientras el ginecólogo introducía la cánula externa a través del canal cervical de la paciente guiada mediante ecografía abdominal. Una vez canalizado, la cánula interna fue introducida dentro de la externa y los embriones fueron depositados en el útero.

Desde el día de la punción, todas las pacientes se administraron un suplemento diario hormonal de P₄ por vía vaginal como soporte de la fase lútea hasta el diagnóstico de embarazo.

3.4. Técnicas de criopreservación de embriones

En aquellas pacientes que no pudieron realizar una transferencia embrionaria en fresco por riesgo de SHO (grupo de estudio de 186 pacientes), tuvieron que criopreservar los embriones en estadio de división en día 2 o 3 para realizar una transferencia de embriones criopreservados en un ciclo posterior. En la Unidad de Medicina de la Reproducción HM Fertility Center, las técnicas de criopreservación de embriones fueron la congelación lenta y la vitrificación.

3.4.1. Congelación lenta

Para la congelación lenta de los embriones se trabajó bajo lupa y en cabina de flujo laminar con la placa calefactada apagada. Se emplearon los medios Freeze KitTM Cleave (Vitrolife, Suecia) compuestos por una solución para equilibrado (ES), es un medio tamponado con MOPS que no contiene crioprotectores; y una solución para congelación (FS), que contiene 1,2-propanediol y sacarosa como crioprotectores para la deshidratación celular.

Los embriones seleccionados para congelar se colocaron en medio ES y se lavaron correctamente. Seguidamente los embriones se transfirieron a FS, donde permanecieron durante 7 minutos. A continuación se cargaron las pajuelas de medio FS con dos embriones en la zona central de la misma y se termosellaron. Se colocaron las pajuelas en el congelador programable y se empleó el siguiente programa de congelación: enfriamiento de las pajuelas a 2 °C por minuto hasta -7 °C, momento en el cual se realizó el *seeding* manual, después la rampa de enfriamiento llegó hasta -30 °C a 0,3 °C por minuto y finalmente hasta -150 °C a 25 °C por minuto. Después, las pajuelas fueron almacenadas en nitrógeno (N₂) líquido a -196 °C.

La descongelación lenta de embriones de día 2 se llevó a cabo el día previo a la transferencia embrionaria, mientras que los embriones de día 3 se descongelaron el mismo día. Se utilizaron los medios Thaw KitTM Cleave (Vitrolife, Suecia) compuestos por una solución de descongelación 1 (TS1) y una solución de descongelación 2 (TS2), pues son medios tamponados con MOPS que contienen concentraciones decrecientes de sacarosa lo que permite retirar el 1,2-propanediol y rehidratar progresivamente las células; y una solución para equilibrado (ES), medio tamponado con MOPS que no contiene crioprotectores y se utiliza para la rehidratación final antes del cultivo.

Se identificaron las pajuelas correspondientes del banco de embriones y se descongelaron al aire durante 2 minutos. Cuando quedaban 15 segundos para completar dicho tiempo, se sumergieron en PBS (Sigma-Aldrich, USA) atemperado a temperatura ambiente. Se abrió la pajuela y se expulsaron los embriones con cuidado al medio TS1, se traspasaron al TS2 y después al ES. Permaneciendo los embriones durante 5 minutos en cada solución. Finalmente se incubaron en medio G-TLTM hasta la realización de la transferencia embrionaria diferida.

3.4.2. Vitrificación

La vitrificación de los embriones se realizó con el kit Vitrification Media (Kitazato[®], Japón), constituido por una solución de equilibrado (ES) y una solución de vitrificación (VS). Ambas soluciones están compuestas por medio tamponado con HEPES que contiene etilenglicol, dimetil sulfóxido, trehalosa e hidroxipropilcelulosa. Para lo cual, los embriones fueron depositados en ES durante 7 minutos, después se incubaron en VS y se cargaron en el Cryotop[®] (Kitazato[®], Japón) en un intervalo de entre 60-90 segundos. El Cryotop[®] fue sumergido en N₂ líquido y se introdujo en su casquillo correspondiente, almacenándose en el banco de embriones.

Para la desvitrificación se empleó Thawing Media (Kitazato[®], Japón), constituido por una solución de descongelación (TS); una solución diluyente (DS) y una solución de lavado (WS). Todas ellas presentan medio tamponado con HEPES, trehalosa e hidroxipropilcelulosa.

En este caso, se trabajó con la cabina de flujo laminar con la placa calefactada a 37 °C. Una vez extraídos los Cryotops[®] del banco de embriones, fueron sumergidos durante 1 minuto en TS a 37 °C. Después los embriones estuvieron durante 3 minutos en DS, durante 5 minutos en WS1 y durante 1 minuto en WS2, todo ello realizado a temperatura ambiente. Para concluir, los embriones fueron incubados en medio G-TLTM durante 3 horas antes de llevar a cabo la transferencia embrionaria diferida.

3.5. Protocolo de preparación endometrial para la transferencia embrionaria diferida

Las pacientes que fueron sometidas a una transferencia embrionaria diferida (grupo de estudio de 186 pacientes), necesitaron un tratamiento para conseguir una maduración adecuada del endometrio y una receptividad óptima que permitiese la implantación del embrión. Por ello, lo que se pretende lograr con el protocolo de preparación endometrial es la sincronía del endometrio con el estadio embrionario.

Existen diversos protocolos de preparación endometrial para la transferencia de embriones criopreservados, aunque en la Unidad de Medicina de la Reproducción HM Fertility Center solo se llevaron a cabo dos tipos:

3.5.1. Ciclo estimulado

El 82 % de las pacientes realizaron ciclo estimulado con inyección de hCG. Para ello, se administraron gonadotropinas con el objetivo de conseguir un desarrollo monofolicular y posteriormente se inyectaron la hCG para desencadenar la ovulación.

3.5.2. Ciclo sustituido

En el otro 18 % de los casos, se realizó ciclo sustituido. Desde el primer día del ciclo las pacientes se administraron E₂, para la proliferación endometrial, y tras haber alcanzado un endometrio adecuado para la transferencia embrionaria (grosor de al menos 7 mm y patrón trilaminar) iniciaron la suplementación con P₄, previamente a la descongelación embrionaria y a la transferencia.

La administración de P₄ se inició tantos días previos a la realización de la transferencia embrionaria diferida como días de desarrollo presentaba el embrión. Asimismo, la suplementación con P₄ se mantuvo hasta el día de la prueba de embarazo.

3.6. Diagnóstico de embarazo

En todas las pacientes el diagnóstico de embarazo se realizó 15 días después de la transferencia embrionaria. Para ello, se determinó el embarazo bioquímico mediante la evaluación de los niveles plasmáticos de la subunidad beta de la hCG (β -hCG). Si la prueba resultó positiva, 4 semanas más tarde a las pacientes se les realizó una ecografía con el objetivo de visualizar el saco gestacional así como el latido cardíaco fetal. De esta manera, se confirmó el embarazo clínico y se diagnosticó si la gestación era única o múltiple.

3.7. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2.007. Los valores de las variables categóricas se presentan como frecuencias (porcentaje) y los valores de las variables cuantitativas discretas como medias (error estándar de la media). Para las comparaciones de los datos con distribución no paramétrica se empleó la prueba Chi-Cuadrado (X^2). Las diferencias entre los grupos fueron consideradas estadísticamente significativas siempre y cuando p-valor fue menor de 0,05.

4. Resultados

4.1. Descripción de los grupos de estudio

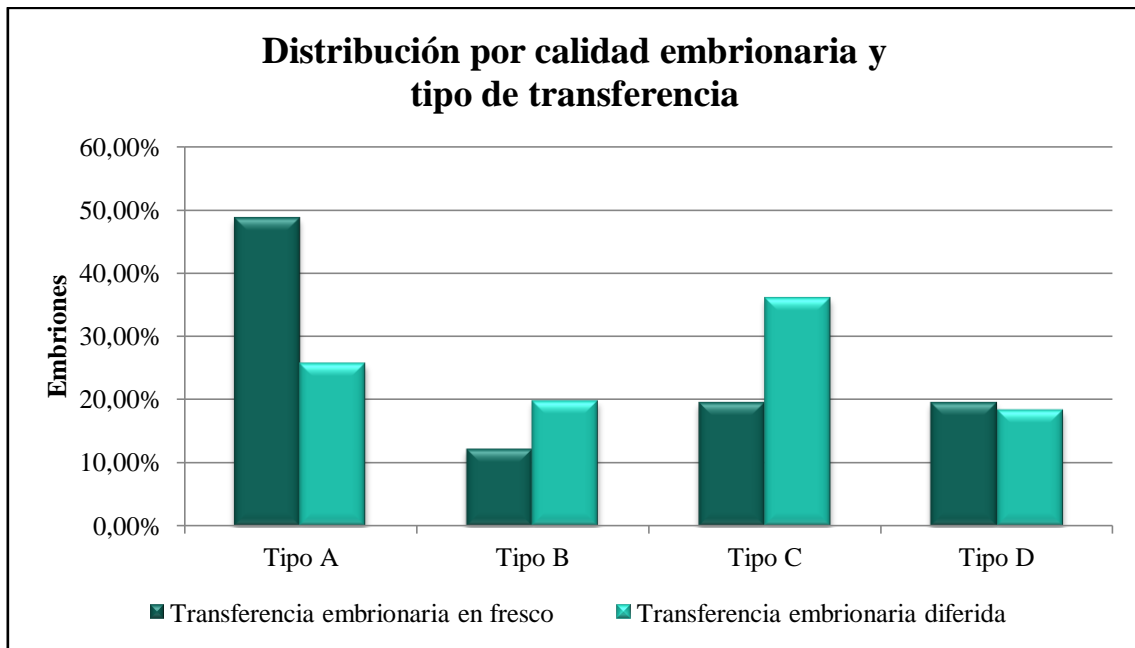
Para llevar a cabo este trabajo se analizaron 150 casos de transferencias embrionarias en fresco ($n = 150$) y 186 casos de transferencias embrionarias diferidas ($n = 186$).

La edad media de las pacientes que realizaron la transferencia embrionaria en fresco fue de $33,3 \pm 2,5$ años. En el caso de la transferencia embrionaria diferida, la edad media de las pacientes fue de $33,9 \pm 2,5$ años.

El total de embriones transferidos en ciclos en fresco fue de 230 en 150 transferencias, lo que representa una media de $1,5 \pm 1,3$ embriones por transferencia. De estos 230 embriones, los predominantes fueron los de tipo A (48,7 %). Mientras que los embriones transferidos en ciclos en diferido fueron 338 en 186 transferencias, lo que supone una media de $1,8 \pm 1,5$ embriones por transferencia, siendo los embriones de tipo C los más abundantes (36,1 %).

La proporción de embriones de tipo A fue significativamente mayor en el grupo de transferencia embrionaria en fresco en comparación con la transferencia embrionaria diferida [112/230 (48,7 %) y 87/338 (25,7 %), respectivamente; p -valor $< 0,001$]. Respecto a la proporción de embriones de tipo B fue significativamente menor en el grupo de transferencia embrionaria en fresco en comparación con la transferencia embrionaria diferida [28/230 (12,2 %) y 67/338 (19,8 %), respectivamente; p -valor = 0,016]. También fue significativamente menor la proporción de embriones de tipo C en el grupo de transferencia embrionaria en fresco en comparación con la transferencia embrionaria diferida [45/230 (19,6 %) y 122/338 (36,1 %), respectivamente; p -valor $< 0,001$]. Sin embargo, en cuanto a los embriones clasificados como D, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre la transferencia embrionaria en fresco y la transferencia embrionaria diferida [45/230 (19,6 %) y 62/338 (18,3 %), respectivamente; p -valor = 0,715] (Figura 5).

Figura 5. Representación gráfica de la distribución de los embriones transferidos en función de su calidad y del tipo de transferencia.



4.2. Incidencia del SHO

En el periodo comprendido entre el año 2.006 y 2.016 en la base de datos de la Unidad de Medicina de la Reproducción HM Fertility Center del Hospital Universitario HM Montepríncipe, se registraron en total 3 casos del SHO pertenecientes al grupo de pacientes que realizaron ciclos de FIV/ICSI con transferencia embrionaria en fresco ($n = 150$). Por lo tanto, la incidencia del SHO en este estudio fue del 2 % (Tabla 4).

Tabla 4. Incidencia del SHO.

	Transferencia embrionaria en fresco	Transferencia embrionaria diferida
Desarrollo del SHO	3 (2 %)	0 (0 %)
No desarrollo del SHO	147 (98 %)	186 (100 %)
n	150 (100 %)	186 (100 %)

Los datos se presentan como frecuencias con los porcentajes entre paréntesis para las variables categóricas. SHO = síndrome de hiperestimulación ovárica.

En líneas generales, la edad media de las mujeres que desarrollaron SHO fue de $32,3 \pm 0,6$ años. El RFA tuvo un promedio de $22,73 \pm 1,1$ folículos. En cuanto a la media de los ovocitos y embriones obtenidos fue de $14,7 \pm 3,2$ y $6,7 \pm 4,2$, respectivamente. La transferencia embrionaria en fresco fue realizada en día 2 de desarrollo embrionario, con una media de $2,3 \pm 0,6$ embriones transferidos por paciente (Figura 6).

Figura 6. Características de las pacientes que desarrollaron SHO.

Transferencia embrionaria diferida	Total n = 150		
Desarrollo del SHO	Paciente A	Paciente B	Paciente C
Año de ingreso	2.008	2.012	2.013
Edad (años)	32	32	33
RFA (n°)	22	24	22
Ovocitos (n°)	16	11	17
Embriones (n°)	8	10	2
Transferencia embrionaria (n°)	2	1	2
Desarrollo embrionario (día)	2	3	2

RFA = recuento de folículos antrales, SHO = síndrome de hiperestimulación ovárica.

4.3. Tasa de implantación

Cuando se analizó la tasa de implantación de acuerdo a la transferencia embrionaria en fresco y a la transferencia embrionaria diferida, sí se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (p -valor = 0,016) con un aumento en la tasa de implantación en el grupo de transferencia embrionaria en fresco con respecto al diferido (43,0 % *versus* 33,1 %) (Tabla 5).

Tabla 5. Tasa de implantación embrionaria en función de la transferencia embrionaria en fresco y diferida.

	Transferencia embrionaria en fresco	Transferencia embrionaria diferida	p-valor
Embriones implantados	99 (43,0 %)	112 (33,1 %)	0,016
Embriones no implantados	131 (57,0 %)	226 (66,9 %)	
n	230 (100 %)	338 (100 %)	

Los datos se presentan como frecuencias con los porcentajes entre paréntesis para las variables categóricas. El p -valor fue determinado por la prueba Chi-cuadrado. Las diferencias siempre se consideraron estadísticamente significativas cuando p -valor < 0,05.

4.4. Tasa de embarazo

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p -valor = 0,053) en cuanto a la tasa de embarazo entre el grupo de transferencia embrionaria en fresco ($n = 150$) y el grupo transferencia embrionaria diferida ($n = 186$). El número de embarazos fue de 78 (52,0 %) para el grupo de pacientes que realizaron la transferencia embrionaria en fresco y de 77 (41,4 %) para aquellas mujeres que llevaron a cabo la transferencia embrionaria diferida (Tabla 6).

Tabla 6. Tasa de embarazo en función de la transferencia embrionaria en fresco y diferida.

	Transferencia embrionaria en fresco	Transferencia embrionaria diferida	p-valor
Embarazo	78 (52,0 %)	77 (41,4 %)	0,053
No embarazo	72 (48,0 %)	109 (58,6%)	
n	150 (100 %)	186(100 %)	

Los datos se presentan como frecuencias con los porcentajes entre paréntesis para las variables categóricas. El p -valor fue determinado por la prueba Chi-cuadrado. Las diferencias siempre se consideraron estadísticamente significativas cuando p -valor < 0,05.

En cuanto a la tasa de embarazo acumulada, entendida como la suma de las posibilidades de embarazo en el ciclo en fresco más los ciclos congelados dividido por el número de punciones realizadas, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (p -valor = 0,288) en el grupo de transferencia embrionaria en fresco ($n = 150$) con respecto al diferido ($n = 186$). Resultando la tasa de embarazo acumulada en 70,7 % para las pacientes que hicieron la transferencia de embriones en fresco y en 75,7 % para aquellas que realizaron la transferencia embrionaria diferida (Tabla 7).

Tabla 7. Tasa de embarazo acumulada en función de la transferencia embrionaria en fresco y diferida.

	Transferencia embrionaria en fresco	Transferencia embrionaria diferida	p-valor
Embarazo	106 (70,7 %)	141 (75,7 %)	0,288
No embarazo	44 (29,3 %)	45 (24,3 %)	
n	150 (100 %)	186 (100 %)	

Los datos se presentan como frecuencias con los porcentajes entre paréntesis para las variables categóricas. El p -valor fue determinado por la prueba Chi-cuadrado. Las diferencias siempre se consideraron estadísticamente significativas cuando p -valor < 0,05.

4.5. Tasa de aborto

Del mismo modo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (p -valor = 0,974) cuando se evaluó la tasa de aborto entre el grupo de transferencia embrionaria en fresco y el grupo de transferencia embrionaria diferida. El número de abortos fue de 11 (14,1 %) en las pacientes que realizaron la transferencia de embriones en fresco y de 11 (14,3 %) en las pacientes que efectuaron la transferencia embrionaria diferida (Tabla 8).

Tabla 8. Tasa de aborto en función de la transferencia embrionaria en fresco y diferida.

	Transferencia embrionaria en fresco	Transferencia embrionaria diferida	p-valor
Aborto	11 (14,1 %)	11 (14,3 %)	0,974
Embarazo evolutivo	67 (85,9 %)	66 (85,7 %)	
n	78 (100 %)	77 (100 %)	

Los datos se presentan como frecuencias con los porcentajes entre paréntesis para las variables categóricas. El p -valor fue determinado por la prueba Chi-cuadrado. Las diferencias siempre se consideraron estadísticamente significativas cuando p -valor < 0,05.

5. Discusión

El presente estudio compara los resultados de la FIV entre los ciclos de transferencia embrionaria en fresco con los ciclos de transferencia embrionaria diferida, demostrando que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos en cuanto a las tasas de embarazo y las tasas de aborto. De esta manera, se pretende destacar que la elección de la criopreservación embrionaria para la subsecuente transferencia diferida es una medida preventiva adecuada para reducir el SHO.

El SHO es considerado como uno de los efectos adversos más frecuentes descritos en las TRHA, además de ser la complicación más grave causada por los tratamientos de EOC (24).

La incidencia del SHO varía del 1 % al 10 % en los ciclos de FIV/ICSI, los casos moderados presentan una incidencia de aproximadamente el 5 % y los casos que requieren hospitalización de hasta el 2 % (83,84). Por ello, en este trabajo la incidencia del SHO estimada en el ciclo en fresco concuerda con lo reportado por diversos estudios, ya que en la Unidad de Medicina de la Reproducción HM Fertility Center del Hospital Universitario HM Montepríncipe hubo un 2% de casos graves que necesitaron de ingreso hospitalario (Tabla 4).

A nivel mundial existe un aumento significativo del SHO, puesto que varios informes indican un incremento en la incidencia de las formas graves del síndrome y en la proporción de pacientes hospitalizados (85,86). Sin embargo, los registros de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) de los últimos años sobre la incidencia del SHO, demuestran una disminución gradual en la aparición de los casos del SHO junto con un aumento en el número de ciclos de FIV/ICSI realizados anualmente (87–94) (Tabla 9).

Tabla 9. Datos recopilados de los registros de la SEF desde el año 2.006 hasta el 2.013 basados en la incidencia del SHO (87–94).

Incidencia del SHO			
	Nº total de casos de SHO	Nº total de ciclos iniciados	% sobre el total de ciclos iniciados
SEF 2.006	236	50.476	0,47
SEF 2.007	181	54.620	0,33
SEF 2.008	157	38.245	0,41
SEF 2.009	182	55.134	0,33
SEF 2.010	180	58.268	0,32
SEF 2.011	184	70.030	0,26
SEF 2.012	163	70.961	0,23
SEF 2.013	172	78.942	0,22

SEF = Sociedad Española de Fertilidad, SHO = síndrome de hiperestimulación ovárica.

Aunque la incidencia de las formas graves del síndrome es relativamente baja, SHO sigue siendo la principal causa significativa de morbilidad y mortalidad en las pacientes sometidas a TRHA. Dado que la incidencia y la duración del síndrome están estrictamente relacionadas con el número de embriones implantados y el aumento de las hormonas durante el embarazo (95), diversos estudios proponen como medida preventiva la criopreservación de todos los embriones y la posterior transferencia embrionaria diferida. Ya que al evitar la transferencia embrionaria en el ciclo en fresco en las pacientes con riesgo de desarrollar SHO, se impide la aparición tardía del síndrome al eliminar el aumento de la hCG asociada al éxito de la implantación embrionaria (72,81,96). Este hecho coincide con los resultados obtenidos en el presente trabajo, puesto que al haber realizado la transferencia embrionaria diferida no se produjo ningún caso de SHO (Tabla 4).

No obstante, una revisión Cochrane del año 2.002 sobre la criopreservación de los embriones para la prevención del SHO, expone que no existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia del SHO moderado-grave cuando se efectúa la criopreservación de todos los embriones en comparación con la transferencia embrionaria en fresco. Por lo tanto, concluye que no hay pruebas suficientes para apoyar la criopreservación embrionaria de forma rutinaria (83). En cambio, Devroey *et*

al. en el año 2011 proponen la completa erradicación del SHO de las TRHA mediante la estrategia de segmentación del ciclo de FIV/ICSI. Consiste en la estimulación ovárica con antagonista de la GnRH e inducción a la ovulación mediante la administración del agonista de la GnRH, seguido de la criopreservación de todos los embriones para posteriormente ser transferidos en un endometrio receptivo (80).

La implantación embrionaria representa una de las etapas cruciales en el éxito de las TRHA. Para que el proceso de implantación se produzca de manera adecuada, requiere de varios factores fundamentales como son la calidad del embrión, la receptividad endometrial así como una correcta interacción recíproca entre el embrión y el endometrio (97).

A lo largo del ciclo menstrual el endometrio es remodelado para mostrar un corto periodo de receptividad endometrial, conocido como la ventana de implantación. Durante un ciclo natural, el endometrio se vuelve receptivo a la implantación embrionaria solo de 6 a 8 días después de la ovulación, permaneciendo receptivo aproximadamente durante 4 días (entre los días 20-24 del ciclo) (98).

La EOC llevada a cabo durante las TRHA produce niveles suprafisiológicos de E_2 y P_4 , que pueden conducir a modificaciones morfológicas, bioquímicas y moleculares del endometrio y, por lo tanto, perjudicar la receptividad endometrial (99,100). Datos recientes sugieren que los efectos negativos de la EOC pueden contribuir con una posible disminución de la tasa de implantación, dando lugar a peores resultados cuando se realiza la transferencia embrionaria en ciclo en fresco en comparación con la transferencia embrionaria diferida (78,101,102). En cambio, en este trabajo se encontró que la tasa de implantación fue significativamente mayor cuando se realizó la transferencia embrionaria en fresco que cuando se llevó a cabo la transferencia embrionaria diferida [99/230 (43,0 %) y 112/338 (33,1 %), respectivamente; p-valor = 0,016] (Tabla 5). En este caso, esta circunstancia puede ser debida más bien a que la proporción de embriones de tipo A fue significativamente mayor con la transferencia embrionaria en fresco en comparación con la transferencia embrionaria diferida [112/230 (48,7 %) y 87/338 (25,7 %), respectivamente; p-valor < 0,001] (Figura 5). Pues según el sistema de gradación de la calidad

embrionaria en función del potencial implantatorio, propuesto por ASEBIR, la "categoría A" corresponde al embrión de óptima calidad con máxima capacidad de implantación (103).

Existe cierta controversia, entre los diferentes estudios, acerca de si la criopreservación de todos los embriones para la realización de una transferencia embrionaria diferida afecta a las posibilidades de embarazo. Según Awonuga *et al.*, la transferencia de embriones criopreservados puede estar asociada con una menor tasa de embarazo con respecto a la transferencia embrionaria en fresco (75). Por el contrario, diversos autores tales como Queen *et al.*, Ferrareti *et al.* y Fitzmaurice *et al.*, muestran que no existen diferencias en la tasa de embarazo entre la transferencia embrionaria en fresco y diferida. Asimismo, dichos estudios reportan altas tasas de embarazo (72). Por su parte, un reciente meta-análisis muestra un aumento significativo en la tasa de embarazo clínico y en la tasa de embarazo evolutiva cuando se lleva a cabo la transferencia embrionaria diferida (104). Igualmente, dos estudios controlados aleatorizados han comparado los resultados de la FIV, ambos presentan mejores tasas de embarazo con la criopreservación de todos los embriones y la ulterior transferencia embrionaria diferida (77,79).

De acuerdo a los resultados logrados en este trabajo, al comparar la tasa de embarazo entre el grupo de transferencia embrionaria en fresco y el grupo de transferencia embrionaria diferida, se observó que no había diferencias estadísticamente significativas entre ambos [78/150 (52,0 %) y 77/186 (41,4 %), respectivamente; p-valor = 0,053]. Además, dichas tasas de embarazo fueron relativamente elevadas (Tabla 6). Por lo tanto, estos datos secundan a los reportados por Queen *et al.*, Ferrareti *et al.* y Fitzmaurice *et al.*, que defienden la criopreservación de todos los embriones para la realización de una transferencia embrionaria diferida sin comprometer los resultados de la FIV y prevenir el SHO.

Actualmente, la transferencia de embriones criopreservados se ha convertido en una parte esencial de los tratamientos de FIV/ICSI pues contribuye a aumentar la tasa de embarazo acumulada (105). Dos estudios controlados aleatorizados recientes, exponen

que las tasas de embarazo acumuladas son similares tanto al realizar la transferencia embrionaria en fresco como al llevar a cabo la criopreservación de todos los embriones con la subsiguiente transferencia diferida (77,106). Esto se pone de manifiesto en los resultados conseguidos en el presente trabajo, ya que no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de embarazo acumulada entre la transferencia embrionaria en fresco y la transferencia embrionaria diferida [106/150 (70,7 %) y 141/186 (75,7 %), respectivamente; p-valor = 0,288] (Tabla 7).

En lo que se refiere a la tasa de aborto, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los ciclos que realizaron transferencia de embriones en fresco y en diferido [11/78 (14,1 %) y 11/77 (14,3 %), respectivamente; p-valor = 0,974] (Tabla 8). Estos resultados apoyan los publicados en un actual meta-análisis que reporta una tasa de aborto mayor en el grupo en fresco en comparación con la transferencia embrionaria diferida, aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística (104). De esta manera, se sugiere que no se incrementa el riesgo en los embarazos en aquellas pacientes que se someten a la criopreservación embrionaria.

6. Conclusiones

En relación a los objetivos planteados para el desarrollo del presente trabajo y los resultados obtenidos del mismo, se obtienen las siguientes conclusiones:

1. La incidencia del SHO en la Unidad de Medicina de la Reproducción HM Fertility Center del Hospital Universitario HM Montepíncipe en el periodo de tiempo comprendido entre el año 2.006 y 2.016 es similar a la reportada por los diversos estudios a nivel mundial.
2. La tasa de implantación depende del tipo de transferencia embrionaria realizado, encontrándose un aumento de la misma en los ciclos con transferencia embrionaria en fresco.
3. Las tasas de embarazo así como de embarazo acumulado no se encuentran afectadas por el tipo de transferencia embrionaria efectuado.
4. La tasa de aborto no se halla influenciada por el método de transferencia embrionaria realizado.

Finalmente, se concluye que la criopreservación embrionaria con la posterior transferencia diferida resulta ser una buena opción en las pacientes con riesgo de desarrollar SHO ya que no compromete el éxito de la FIV y evita la evolución del SHO, lo que confirma la hipótesis planteada.

7. Referencias bibliográficas

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2683-7.
2. Matorras R, editor. Libro blanco sociosanitario. La infertilidad en España: situación actual y perspectivas. Madrid: Sociedad Española de Fertilidad; 2011.
3. Barnhart KT. Epidemiology of male and female reproductive disorders and impact on fertility regulation and population growth. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2200-3.
4. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLOS Med.* 2012;9(12):1-12.
5. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Andersen AN. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Hum Reprod Update.* 2012;18(1):29-43.
6. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1506-12.
7. Belaisch-Allart J. Grossesses et enfants de l'assistance médicale à la procréation. *EMC - Ginecol.* 2011;47(3):1-11.
8. Brinsden PR. Thirty years of IVF: the legacy of Patrick Steptoe and Robert Edwards. *Hum Fertil.* 2009;12(3):137-43.
9. Hartshorne G. Thirty years of IVF. *Hum Fertil.* 2008;11(2):77-83.
10. Land JA, Evers JLH. Risks and complications in assisted reproduction techniques: report of an ESHRE consensus meeting. *Hum Reprod.* 2003;18(2):455-7.
11. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Complications of IVF and ovulation induction. *Hum Reprod.* 2005;20(12):3293-300.

12. Matorras R, Hernández J, editores. Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Madrid: Adalia; 2007.
13. Molloy D. Multiple pregnancies , ovarian stimulation and ovulation induction. Aust New Zeal J Obstet Gynaecol. 2006;46(SUPPL. 1):S27-8.
14. McManus J, McClure N. Complications of assisted reproduction. Obstet Gynaecol. 2002;4(3):124-9.
15. Mathur RS, Drakeley AJ, Raine-Fenning NJ, Evboumwan IO, Hamoda H. The management of ovarian hyperstimulation syndrome. 3.^a ed. Londres: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2016.
16. Chan WS, Dixon ME. The «ART» of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. Thromb Res. 2008;121(6):713-26.
17. Chan WS, Ginsberg JS. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the «ART» behind the clot. J Thromb Haemost. 2006;4(8):1673-7.
18. Metwally M, Ledger WL. Long-term complications of assisted reproductive technologies. Hum Fertil. 2011;14(2):77-87.
19. Nelson SM, Greer A. Artificial reproductive technology and the risk of venous thromboembolic disease. J Thromb Haemost. 2006;4(8):1661-3.
20. Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women - during assisted reproductive techniques. Thromb Res. 2009;123(SUPPL. 3):S8-15.
21. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. Fertil Steril. 2012;97(1):95-100.

22. Klip H, Burger CW, Kenemans P, Van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control*. 2000;11(4):319-44.
23. Granet P. Assistance médicale à la procréation : principaux aspects biologiques, médicaux et éthiques. *EMC - Tratado Med*. 2010;14(2):1-9.
24. Levine Z, Berin I, Navot D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome. En: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, editores. *Textbook of assisted reproductive techniques Volume 2: clinical perspectives*. 4.^a ed. Boca Raton (Florida): CRC Press; 2012. p. 341-59.
25. Azcona B, Campo G, Zabaleta J. Síndrome de hiperestimulación ovárica. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(SUPPL. 1):19-27.
26. Aflatoonian A, Bidgoli TK. Prevention is the ideal treatment of OHSS. *Iran J Reprod Med*. 2005;3(2):51-61.
27. Nastri CO, Ferriani RA, Rocha IA, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology and prevention. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(2-3):121-8.
28. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. American Society for Reproductive Medicine; 2008;90(5):S188-93.
29. Gómez R, Soares SR, Busso C, Garcia-Velasco JA, Simón C, Pellicer A. Physiology and pathology of ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med*. 2010;28(6):448-57.
30. Davis M, Kennedy R. Ovarian hyperstimulation syndrome: aetiology, prevention and management. *Rev Gynaecol Perinat Pract*. 2006;6:26-32.
31. Kaiser UB. The pathogenesis of the ovarian hyperstimulation syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(8):729-32.
32. Montanelli L, Delbaere A, Di Carlo C, Nappi C, Smits G, Vassart G, et al. A mutation in the follicle-stimulating hormone receptor as a cause of familial spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1255-8.

33. Pagés G, Aller J. Inducción de la ovulación. En: Pagés G, Aller J, editores. Infertilidad Fisiología, diagnóstico y tratamiento. 1.^a ed. Amolca; 2006. p. 431-48.
34. Kumar P, Sait SF, Sharma A, Kumar M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4(2):70-5.
35. Mahajan N. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Int J Infertil Fetal Med.* 2013;4(3):71-8.
36. Shmorgun D, Claman P. The diagnosis and management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2011;33(268):1156-62.
37. Nastri CO, Teixeira DM, Moroni RM, Leitao VMS, Martins WP. Ovarian hyperstimulation syndrome: pathophysiology, staging, prediction and prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(4):377-93.
38. Rizk BRM. Ovarian hyperstimulation syndrome: epidemiology, pathophysiology, prevention and management. 1.^a ed. Nueva York (Estados Unidos): Cambridge University Press; 2006.
39. Gaona R, Cejudo E, Hernández L. Síndrome de hiperestimulación ovárica. *Rev Mex Med la Reprod.* 2010;2(3):67-73.
40. Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update.* 2002;8(6):559-77.
41. Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10(1):1-10.
42. Delvigne A, Rozenberg S. Review of clinical course and treatment of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Hum Reprod Update.* 2003;9(1):77-96.
43. Delvigne A, Demoulin A, Smitz J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod.* 1993;8(9):1353-60.

44. Enskog A, Henriksson M, Unander M, Nilsson L, Brännström M. Prospective study of the clinical and laboratory parameters of patients in whom ovarian hyperstimulation syndrome developed during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1999;71(5):808-14.
45. Navot D, Relou A, Birkenfeld A, Rabinowitz R, Brzezinski A, Margalioth EJ. Risk factors and prognostic variables in the ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(1):210-5.
46. Lewis CG, Warnes GM, Wang XJ, Matthews CD. Failure of body mass index or body weight to influence markedly the response to ovarian hyperstimulation in normal cycling women. *Fertil Steril*. 1990;53(6):1097-9.
47. Baird DT, Balen A, Escobar-Morreale HF, Evers JLH, Fauser BCJM, Franks S, et al. Health and fertility in world health organization group 2 anovulatory women. *Hum Reprod Update*. 2012;18(5):586-99.
48. Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril*. 2010;94(2):389-400.
49. MacDougall MJ, Tan SL, Jacobs HS. In vitro fertilization and the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 1992;7(5):597-600.
50. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, et al. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod*. 2005;20(3):636-41.
51. Swanton A, Storey L, McVeigh E, Child T. IVF outcome in women with PCOS, PCO and normal ovarian morphology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(1):68-71.
52. Saavedra J. Síndrome de hiperestimulación ovárica: clasificación, fisiopatología y manejo. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2002;53(3):263-78.
53. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):370-85.

54. Gnoth C, Schuring AN, Friol K, Tigges J, Mallmann P, Godehardt E. Relevance of anti-Müllerian hormone measurement in a routine IVF program. *Hum Reprod.* 2008;23(6):1359-65.
55. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, et al. Serum anti-müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod.* 2008;23(1):160-7.
56. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1586-93.
57. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007;5:1-10.
58. Aflatoonian A, Oskouian H, Ahmadi S, Oskouian L. Prediction of high ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation: anti-Müllerian hormone versus small antral follicle count (2-6 mm). *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(6):319-25.
59. Broer SL, Dólleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol B., Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(1):46-54.
60. Ocal P, Sahmay S, Cetin M, Irez T, Guralp O, Cepni I. Serum anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(12):1197-203.
61. Aboulghar M. Prediction of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): estradiol level has an important role in the prediction of OHSS. *Hum Reprod.* 2003;18(6):1140-1.
62. Corbett S, Shmorgun D, Claman P. The prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2014;36(11):1024-33.

63. Papanikolaou EG, Pozzobon C, Kolibianakis EM, Camus M, Tournaye H, Fatemi HM, et al. Incidence and prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in women undergoing gonadotropin-releasing hormone antagonist in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2006;85(1):112-20.
64. Papanikolaou EG, Humaidan P, Polyzos NP, Tarlatzis B. Identification of the high-risk patient for ovarian hyperstimulation syndrome. *Semin Reprod Med*. 2010;28(6):458-62.
65. Smith V, Osianlis T, Vollenhoven B. Prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: a review. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:1-10.
66. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective rando. *Fertil Steril*. 2008;89(1):84-91.
67. Alper MM, Smith LP, Sills ES. Ovarian hyperstimulation syndrome: current views on pathophysiology, risk factors, prevention, and management. *J Exp Clin Assist Reprod*. 2009;6(3):1-7.
68. Schmidt DW, Maier DB, Nulsen JC, Benadiva CA. Reducing the dose of human chorionic gonadotropin in high responders does not affect the outcomes of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004;82(4):841-6.
69. Hosseini MA, Aleyasin A, Mahdavi A, Nezami R, Safdarian L, Fallahi P. The effectiveness of cabergoline for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Iran J Med Sci*. 2011;36(3):207-12.
70. Whelan JG, Vlahos NF. The ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73(5):883-96.
71. Wiener-Megnazi Z, Lahav-Baratz S, Rothschild E, Abramovici H, Dirnfeld M. Impact of cryopreservation and subsequent embryo transfer on the outcome of in vitro fertilization in patients at high risk for ovarian hyperstimulation syndrome. 2002;78(1):201-3.

72. Absalan F, Ghannadi A, Kazerooni M. Reproductive outcome following thawed embryo transfer in management of ovarian hyperstimulation syndrome. *J Reprod Infertil.* 2013;14(3):133-7.
73. Edgar DH, Gook DA. A critical appraisal of cryopreservation (slow cooling versus vitrification) of human oocytes and embryos. *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):536-54.
74. Balaban B, Urman B, Ata B, Isiklar A, Larman MG, Hamilton R, et al. A randomized controlled study of human day 3 embryo cryopreservation by slow freezing or vitrification: vitrification is associated with higher survival, metabolism and blastocyst formation. *Hum Reprod.* 2008;23(9):1976-82.
75. D'Angelo A. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: cryopreservation of all embryos. *Semin Reprod Med.* 2010;28(6):513-8.
76. Herrero L, Martínez M, García-Velasco JA. Current status of human oocyte and embryo cryopreservation. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23(4):245-50.
77. Aflatoonian A, Oskouian H, Ahmadi S, Oskouian L. Can fresh embryo transfers be replaced by cryopreserved-thawed embryo transfers in assisted reproductive cycles? A randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet.* 2010;27(7):357-63.
78. Roque M. Freeze-all policy: is it time for that? *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(2):171-6.
79. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril.* 2011;96(2):344-8.
80. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS-Free clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2593-7.
81. Gera PS, Tatpati LL, Allemand MC, Wentworth MA, Coddington CC. Ovarian hyperstimulation syndrome: steps to maximize success and minimize effect for assisted reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2010;94(1):173-8.

82. Escudero LE. Estimulación ovárica en técnicas de reproducción asistida. *Rev Peru Ginecol y Obstet.* 2012;58:191-9.
83. D'Angelo A, Amso NN. Embryo freezing for preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a Cochrane review. *Hum Reprod.* 2002;17(11):2787-94.
84. Delvigne A. Epidemiology of OHSS. *Reprod Biomed Online.* 2009;19(1):8-13.
85. Cunha-Filho JS, Samama M, Fanchin R, Righini C, Kadoch I-J, Frydman R, et al. Clinical and laboratory evaluation of hospitalized patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2003;6(4):448-51.
86. Devroey P, Adriaensen P. OHSS free clinic. *Facts, views Vis ObGyn.* 2011;3(1):43-5.
87. SEF. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. 2006.
88. SEF. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. 2007.
89. SEF. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. 2008.
90. SEF. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). 2009.
91. SEF. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). 2010.
92. SEF. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). 2011.
93. SEF. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). 2012.
94. SEF. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). 2013.
95. Mocanu E, Redmond ML, Hennelly B, Collins C, Harrison R. Odds of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) - time for reassessment. *Hum Fertil.* 2007;10(3):175-81.

96. Doody KJ. Cryopreservation and delayed embryo transfer-assisted reproductive technology registry and reporting implications. *Fertil Steril*. 2014;102(1):27-31.
97. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):731-46.
98. Diedrich K, Fauser BC, Devroey P, Griesinger G. The role of the endometrium and embryo in human implantation. *Hum Reprod Update*. 2007;13(4):365-77.
99. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update*. 2003;9(6):515-22.
100. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BCJM. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(2):84-90.
101. Weinerman R, Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertil Steril*. 2014;102(1):10-8.
102. Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril*. 2014;102(1):19-26.
103. Hurtado de Mendoza MV, Cuadros J, editores. Cuadernos de embriología clínica. Criterios ASEBIR de Valoración Morfológica de Oocitos, Embriones Tempranos y Blastocistos Humanos. 3.^a ed. Madrid: Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción; 2015.
104. Roque M, Lattes K, Serra S, Solà I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;99(1):156-62.
105. Veleva Z, Orava M, Nuojua-Huttunen S, Tapanainen JS, Martikainen H. Factors affecting the outcome of frozen-thawed embryo transfer. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2425-31.

106. Surrey E, Keller J, Stevens J, Gustofson R, Minjarez D, Schoolcraft W. Freeze-all: enhanced outcomes with cryopreservation at the blastocyst stage versus pronuclear stage using slow-freeze techniques. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(3):411-7.