



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

IMPACTO DEL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE LA RECUPERACIÓN DE
OVOCITOS Y LA INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE
ESPERMATOZOIDES EN LOS RESULTADOS DE UN CICLO DE TERAPIA DE
REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD EN PACIENTES DE
UN CENTRO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN LIMA, PERÚ.

IMPACT OF THE TIME INTERVAL BETWEEN OOCYTE RETRIEVAL AND
INTRACYTOPLASMATIC SPERM INJECTION ON THE RESULTS IN A
HIGHLY COMPLEX ASSISTED REPRODUCTIVE THERAPY CYCLE IN
PATIENTS IN AN ASSISTED REPRODUCTIVE CENTER IN LIMA, PERU.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTOR

DIEGO ALEJANDRO SIU CHANG

ASESOR

KARL YGOR PEREZ SOLF

LIMA – PERÚ

2024

IMPACTO DEL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE LA RECUPERACIÓN DE OVOCITOS Y LA INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES EN LOS RESULTADOS DE UN CICLO DE TERAPIA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD EN PACIENTES DE UN CENTRO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN LIMA, PERÚ.

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	4%
2	network.bepress.com Fuente de Internet	1%
3	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
4	medintensiva.elsevier.es Fuente de Internet	1%
5	lookformedical.com Fuente de Internet	1%
6	www.reumatologiaclinica.org Fuente de Internet	<1%
7	tesis.usat.edu.pe Fuente de Internet	<1%

www.proz.com

8	Fuente de Internet	<1%
9	Submitted to Pontificia Universidad Catolica del Peru Trabajo del estudiante	<1%
10	embarazada.com Fuente de Internet	<1%
11	1library.co Fuente de Internet	<1%
12	Craig A. Witz, Gaurang S. Daftary, Kevin J. Doody, John K. Park, Yodit Seifu, Vladimir I. Yankov, Patrick W. Heiser. "Randomized, assessor-blinded trial comparing highly purified human menotropin and recombinant follicle-stimulating hormone in high responders undergoing intracytoplasmic sperm injection", Fertility and Sterility, 2020 Publicación	<1%
13	cienciadigital.org Fuente de Internet	<1%
14	dspace.aeipro.com Fuente de Internet	<1%
15	issuu.com Fuente de Internet	<1%
16	www.grafiati.com Fuente de Internet	<1%

17 www.ircis.org <1%
Fuente de Internet

18 www.slideshare.net <1%
Fuente de Internet

Excluir citas Apagado Excluir coincidencias Apagado
Excluir bibliografía Apagado

2. RESUMEN.

En un ciclo de Terapia de Reproducción asistida (TRA), se deben cumplir tiempos, protocolos y condiciones específicas para preservar el desarrollo de los gametos y la capacidad reproductiva de la muestra durante las manipulaciones empleadas. La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) es una técnica que se ha utilizado ampliamente desde su aparición. El objetivo del estudio es determinar si un mayor intervalo de tiempo entre la recuperación de ovocitos (RO) y la ICSI, produce un impacto significativo en los resultados embriológicos en términos de resultado de prueba genética en un ciclo de ICSI (tasa de fertilización de embriones normales, aneuploidías). El diseño del estudio es de una cohorte retrospectiva basada en la revisión de historias clínicas de un Centro de reproducción Asistida en Lima, Perú. La población del estudio abarca a todas las mujeres con el diagnóstico de infertilidad sometidas a ICSI, con test genético preimplantacional (PGT) con ovocitos frescos propios y espermatozoides frescos de no donante, en un Centro de reproducción Asistida en Lima, Perú entre los meses de enero del año 2020 hasta agosto del año 2023. Se realizará una búsqueda en la base de datos de Historias clínicas de las pacientes del Centro de reproducción Asistida y se llenará una Ficha de recolección de datos en la cual se registren los intervalos de tiempo entre los distintos pasos de los ciclos y los resultados de un ciclo de TRA (resultados de prueba genética, embarazo clínico).

Palabras clave: Recuperación de ovocitos, Inyección intracitoplasmática de espermatozoides, Prueba genética preimplantacional.

3. INTRODUCCIÓN.

La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) se utiliza en los laboratorios de tecnología de reproducción asistida (ART). La ICSI, se utiliza en parejas con infertilidad masculina grave (1,2) se basa en inyectar un espermatozoide seleccionado directamente en el citoplasma de un ovocito, lo cual permitió superar las barreras mecánicas independientemente de la fuente y la calidad del semen. (3,4). Sin embargo, no existe información fidedigna con respecto a los intervalos de tiempo precisos de los procedimientos realizados en un ciclo de ICSI, y el impacto que posee sobre los resultados de la TRA (5).

El proceso de un ciclo de ICSI consta de la recuperación de ovocitos (RO), que consiste en la aspiración de ovocitos de las pacientes, denudación de ovocitos (DN), el cual se basa en la extracción de la capa del cumulo ooforo del ovocito y la ICSI propiamente dicha. Previamente a estos procedimientos se realiza un desencadenamiento de la ovulación, en el cual se utilizan agentes que aumentan el desarrollo folicular. Finalmente, se toman las pruebas genéticas correspondientes para determinar el resultado embriológico. (1,2,3)

La maduración de los ovocitos requerida debe lograrse durante este intervalo de tiempo, puesto que un aumento del mismo podría afectar los resultados de un ciclo de TRA (6,7), especialmente en los ovocitos obtenidos de mujeres con factores de riesgo de mal pronóstico reproductivo (8,9,10), los cuales podrían ser más susceptibles a las manipulaciones a las que se someten en un proceso de ICSI. (11,12,13).

Barcena et al. publicaron el estudio con la mayor cantidad de datos centrado en tiempos relacionados con ICSI, aproximadamente 4000 ciclos de ICSI. Dicho grupo no encontró un impacto significativo en las tasas de nacidos vivos atribuibles a los tiempos previos al ICSI. Sin embargo, no se realizó un análisis de los resultados embriológicos de los ciclos y se realizó en una población ideal de donantes de óvulos jóvenes fértiles. (14,15) Posteriormente, Pujol et al. publicó un estudio que incluyó 1468 ciclos de ICSI de 1322 mujeres con edad materna avanzada (EMA) sometidas a TRA con sus propios óvulos. A pesar de esto, no se informó un impacto significativo, incluso durante tiempos prolongados entre la recuperación de ovocitos (RO) y la ICSI, excepto por una tendencia negativa si dicho intervalo era superior a 10 horas. (15,16,17) Con respecto al impacto de los tiempos mencionados sobre los resultados embriológicos, no se han encontrado estudios que los hayan analizado.

Este es un estudio de tipo cohorte retrospectivo, el cual abarcará a una población de mujeres con el diagnóstico de infertilidad y sometidas a un ciclo de ICSI, con resultado de prueba genética preimplantacional (PGT), con ovocitos frescos propios y espermatozoides eyaculado fresco de no donante, es decir, de la pareja de la paciente, en un Centro de reproducción Asistida en Lima, Perú entre los meses de enero del año 2020 hasta agosto del año 2023. Se tomará como exposición, el intervalo de tiempo prolongado entre la recuperación de ovocitos y el inicio de la ICSI, es decir mayor a o igual a 3 horas, y se comparará frente a una cohorte no expuesta a dicho intervalo de tiempo, es decir, menor a 3 horas de exposición. Con la finalidad de saber si la exposición a un intervalo de tiempo prolongado, tiene un impacto negativo en el resultado embriológico, traducido

en un aumento en la proporción de embriones aneuploides, en los ciclos de ICSI, identificados en la prueba genética preimplantacional (PGT). La importancia de este estudio radica en que, respetar los intervalos de tiempo exactos de los procedimientos en los centros de TRA de nuestro país, es un gran desafío y puede tener consecuencias negativas en el resultado de dichos procedimientos. Asimismo, se producirá información significativa que puede cambiar u orientar la práctica clínica en los ciclos de ICSI de una manera más estandarizada.

4. OBJETIVOS.

Objetivo general.

Determinar si la exposición a un intervalo de tiempo prolongado entre la recuperación de ovocitos y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides aumenta el riesgo de un resultado embriológicamente negativo de la prueba genética preimplantacional en los ciclos de ICSI.

Objetivos específicos.

Evaluar el intervalo de tiempo entre el desencadenamiento de la ovulación y la ICSI para determinar si afecta el resultado embriológico clínico en los ciclos de ICSI.

Determinar si algún tipo de agente utilizado en el desencadenamiento de la ovulación afecta el resultado embriológico en los ciclos de ICSI.

Determinar la tasa de embriones mosaico transferibles y su asociación con embarazo clínico.

5. MATERIALES Y MÉTODOS.

a) Diseño del estudio:

El presente trabajo es un estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva.

b) Población:

La población estará constituida por todas las mujeres con el diagnóstico de infertilidad y sometidas a un ciclo de ICSI, con resultado de test genético preimplantacional (PGT), con ovocitos frescos propios y espermatozoides frescos de no donante, es decir, de la pareja de la paciente, en un Centro de Reproducción Asistida en Lima, Perú entre los meses de Enero del año 2020 hasta Agosto del año 2023.

c) Muestra:

Será un muestreo por conveniencia debido a los intereses del autor, y la muestra estará conformada por la totalidad de la población, la cual debe cumplir con los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Selección:

Criterios de inclusión

- Pacientes mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes mujeres con diagnóstico de infertilidad

- Pacientes mujeres que hayan sido expuestas a un ciclo de ICSI con esperma de no donante. Es decir, de la pareja del paciente.
- Pacientes mujeres con análisis genético preimplantacional

Criterios de exclusión

- Pacientes con que hayan utilizado esperma de donante
- Pacientes con que hayan utilizado una muestra congelada
- Casos con espermatozoides extremadamente pobres de no donante.
- Pacientes mujeres con obesidad mórbida IMC mayor 35
- Endometriosis severa
- Falla recurrente de implantación

Definición de la exposición:

Intervalo de tiempo prolongado entre la recuperación de ovocitos y el inicio de la ICSI, es decir, mayor a o igual a 3 horas.

Definición de grupo de cohortes:

- Grupo de expuestos: definido por los pacientes expuestos a un intervalo de tiempo entre la recuperación de ovocitos y el inicio de la ICSI mayor o igual a 3 horas.

- Grupo de no expuestos: definido por los pacientes expuestos a un intervalo de tiempo entre la recuperación de ovocitos y el inicio de la ICSI menor a 3 horas.

Para cada caso de exposición se trabajará con uno de no exposición.

d) Definición Operacional de las variables

Variable	Tipo de variable	Definición Operacional	Escala de Medición	Forma de registro
Intervalo de tiempo entre la recuperación de ovocitos y el inicio de la ICSI	Independiente	Tiempo transcurrido entre el inicio de la aspiración de ovocitos hasta el inicio de la ICSI	Cuantitativa de Razón	- <3 horas - ≥3 horas
Intervalo de tiempo entre el desencadenamiento ovulatorio y el inicio de la ICSI	Independiente	Tiempo transcurrido entre el inicio del desencadenamiento ovulatorio hasta el inicio de la ICSI	Cuantitativa de Razón	- <36 horas - ≥36 horas

Tipo de gatillo	Independiente	Agente utilizado para el desencadenamiento de la ovulación.	Cualitativa Nominal	-HCG (gonadotropina coriónica humana) -GnRH (análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas) -Doble**
Proporción de embriones aneuploides por ciclo de ICSI.	Dependiente	Número de embriones anormales sobre el número total de embriones analizados* en una prueba genética y reportados en la Historia Clínica del paciente.	Cualitativa Nominal	-Aneuploide -No aneuploide

Proporción de embriones mosaico transferibles por ciclo de ICSI.	Dependiente	Número de embriones mosaico transferibles entre el número total de embriones analizados* por prueba genética y reportados en la Historia Clínica del paciente.	Cualitativa Nominal	-Transferible -No transferible
Embarazo clínico	Dependiente	Embarazo confirmado por ecografía donde se evidencia saco gestacional con latidos cardiacos fetales.	Cualitativa Nominal	Si No

* Reporte de embriones analizados en prueba genética:

Porcentaje de Embriones normales en una muestra

Porcentaje de Embriones anormales en una muestra

Porcentaje de Embriones mosaico en una muestra

Embriones mosaico transferibles: definido como un porcentaje < al 50% de mosaicismo en un embrión.

**gatillo doble: HCG + GnRH

e) Procedimientos y técnicas:

Para el presente estudio se recolectarán los datos obtenidos de la base de datos de historias clínicas de las pacientes de un centro de reproducción asistida de alta complejidad.

En primer lugar, se registrarán todos los datos de las variables de forma anónima asignándoles un código para proteger la identidad de los pacientes en estudio. De la misma manera se mantendrá el anonimato del paciente cuando los resultados sean publicados. Las historias clínicas contienen, entre otros datos, los procedimientos realizados con horas de inicio y término, copias del esquema de desencadenamiento ovulatorio y los resultados de las pruebas genéticas preimplantacionales y pruebas de embarazo clínico.

El investigador recolectará los datos de las variables en estudio y establecerá una base de datos donde se registrarán todos los datos necesarios para el análisis estadístico. Todos los datos se verificarán dos veces al ingresarlos en la base de datos. Todos los procedimientos relacionados con la recopilación y el almacenamiento de datos se realizarán de acuerdo con las normas de Buenas Prácticas Clínicas. El instrumento a utilizar será una ficha de recolección de datos en la cual, además de la recolección de los datos analizados en el cuadro

de la operacionalización de las variables, obtendremos información complementaria como características demográficas de la población, estudiada como la edad y el Índice de Masa Corporal (IMC), antecedentes patológicos de importancia, parámetros seminales de la pareja de la paciente, métodos de capacitación de espermatozoides de la muestra seminal y número de ovocitos aspirados e inyectados. Anexo N°1.

En segundo lugar, para poder realizar el análisis del objetivo principal, se calculará el intervalo de tiempo entre la recuperación de ovocitos y el inicio de la ICSI y se formarán los grupos de expuestos y no expuestos en base a dicho intervalo de tiempo.

Se tomará como grupo de expuestos a los pacientes que hayan sido expuestos a un intervalo de tiempo prolongado, definido como mayor o igual a 3 horas. Por otra parte, se considerará al grupo de no expuestos a los pacientes que hayan sido expuestos a un intervalo de tiempo menor a 3 horas.

Asimismo, se calculará el Intervalo de tiempo entre el desencadenamiento ovulatorio y el inicio de la ICSI, para poder realizar el análisis de los objetivos específicos.

Posteriormente, se realizará el análisis estadístico correspondiente entre las variables independientes y las variables dependientes para determinar si alguna de estas tendría influencia significativa sobre los resultados embriológicos de

la prueba genética preimplantacional y clínicos de las pacientes sometidas a un ciclo de ICSI, de acuerdo a lo que se detallará en el plan de análisis.

f) Aspectos éticos del estudio:

Para este estudio se utilizarán los datos obtenidos de la base de datos de historias clínicas de un centro de terapia de reproducción asistida de alta complejidad. Se registrarán todos los datos de las variables forma anónima. De la misma manera se mantendrá el anonimato del paciente, cuando los resultados sean publicados.

Finalmente cabe resaltar que el proyecto no será ejecutado antes de obtener la aprobación del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

g) Plan de análisis:

El análisis estadístico será realizado por el asesor e investigador del estudio en cooperación con los estadísticos indicados por el centro de terapia de reproducción asistida de alta complejidad.

Se efectuará el análisis estadístico utilizando el programa Prisma versión. 7, empleando los datos recopilados de la ficha de recolección de datos. Se realizará un análisis descriptivo reportándose frecuencias, medias y medianas de las variables dependientes e independientes. Para el análisis inferencial, asumiendo una distribución normal, se aplicará el Test de T de Student para variables

cuantitativas y la prueba chi-cuadrado para variables cualitativas y se realizará un análisis multivariado para ajustar las posibles variables confusoras.

Para el análisis del objetivo principal, se calculará el riesgo relativo en base a la incidencia de aneuploidías en el resultado de la prueba genética preimplantacional en el grupo de expuestos y el grupo de no expuestos a la variable independiente de exposición, es decir, el Intervalo de tiempo entre la recuperación de ovocitos y el inicio de la ICSI. De igual manera, se realizará para la evaluación de los objetivos secundarios. Para todos los análisis, se considerará estadísticamente significativo cuando el valor de p sea menor a 0.05.

Datos faltantes: En el evento que algún dato faltase, se tomara como un dato en blanco (vacío). Solo los valores reportados se utilizarán para el análisis.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Maggiulli R, Cimadomo D, Fabozzi G, Papini L, Dovere L, Ubaldi FM, et al. The effect of ICSI-related procedural timings and operators on the outcome. *Hum Reprod.* 2020;35(1):32–43.
2. Smith MB, Ho JR, Cortessis V, Chen IJ, Bendikson KA, Paulson RJ, et al. What is the optimal timing of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) after EGG retrieval? A randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(8):2151–6.
3. Palermo G. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 1992;340(8810):17–8.
4. Palermo GD, Cohen J, Alikani M, Adler A, Rosenwaks Z. Development and implementation of intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Reprod Fertil Dev.* 1995;7(2):211–7; discussion 217-8.
5. Wang X, Xiao Y, Sun Z, Zhen J, Yu Q. Effect of the time interval between oocyte retrieval and ICSI on embryo development and reproductive outcomes: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):34.

6. Rienzi L, Bariani F, Dalla Zorza M, Romano S, Scarica C, Maggiulli R, et al. Failure mode and effects analysis of witnessing protocols for ensuring traceability during IVF. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(4):516–22.
7. Coticchio G, Dal Canto M, Mignini Renzini M, Guglielmo MC, Brambillasca F, Turchi D, et al. Oocyte maturation: gamete-somatic cells interactions, meiotic resumption, cytoskeletal dynamics and cytoplasmic reorganization. *Hum Reprod Update*. 2015;21(4):427–54.
8. Vandenberghe LTM, Santos-Ribeiro S, De Munck N, Desmet B, Meul W, De Vos A, et al. Expanding the time interval between ovulation triggering and oocyte injection: does it affect the embryological and clinical outcome? *Hum Reprod*. 2021;36(3):614–23.
9. Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:327.
10. Carvalho M, Leal F, Mota S, Aguiar A, Sousa S, Nunes J, et al. The effect of denudation and injection timing in the reproductive outcomes of ICSI cycles: new insights into the risk of in vitro oocyte ageing. *Hum Reprod*. 2020;35(10):2226–36
11. Chen J, Wang Y, Fang C, Li T. A 3–4 h oocyte retrieval-ICSI interval optimizes clinical outcomes for women over 40 years. *Sci Rep*. 2023;13(1).
12. Wale PL, Gardner DK. The effects of chemical and physical factors on mammalian embryo culture and their importance for the practice of assisted human reproduction. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):2–22.
13. Esiso FM, Cunningham D, Lai F, Garcia D, Barrett CB, Thornton K, et al. The effect of rapid and delayed insemination on reproductive outcome in conventional insemination and intracytoplasmic sperm injection in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(10):2697–706.
14. Bárcena P, Rodríguez M, Obradors A, Vernaev V, Vassena R. Should we worry about the clock? Relationship between time to ICSI and reproductive outcomes in cycles with fresh and vitrified oocytes. *Hum Reprod*. 2016;31(6):1182–91.
15. Pujol A, García D, Obradors A, Rodríguez A, Vassena R. Is there a relation between the time to ICSI and the reproductive outcomes? *Hum Reprod*. 2018;33(5):797–806.
16. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, et al. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *J Reprod Fertil* 2017;154(6):F93–110.
17. Palermo GD, Schlegel PN, Hariprasad JJ, Ergün B, Mielnik A, Zaninovic N, et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod*. 1999;14(3):741–8.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA.

Presupuesto

RECURSO	UNIDAD	CANTIDAD	VALOR UNITARIO	TOTAL
INVESTIGADOR PRINCIPAL	HORA	20	S/. 0	S/. 0
LAPTOP	LAPTOP	1	S/.0	S/. 0
CAJA DE LAPICEROS	CAJA	1	S/.15	S/. 15
PAQUETE DE PAPEL	PAQUETE	4	S/.20	S/. 80
ACCESO A INTERNET	MES	6	S/. 50	S/. 300
FOTOCOPIAS	HOJAS	700	S/. 0.2	S/. 140
MOVILIDAD	MES	6	S/. 50	S/. 300

Cronograma

Año 2023-2024	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR
Formulación del proyecto de investigación	X	X				
Revisión bibliográfica y elaboración del proyecto	X	X				
Revisión y corrección del proyecto		X	X			
Recolección de datos			X	X		
Procesamiento y análisis estadístico					X	
Elaboración del informe final						X

8. ANEXOS

Anexo N°1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EDAD	<35años ≥35años
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS	
INTERVALO DE TIEMPO ENTRE RECUPERACION DE OVOCITOS - ICSI	___Horas
INTERVALO DE TIEMPO ENTRE DESENCADENAMIENTO DE OVULACIÓN- ICSI	___Horas
Tipo de Gatillo	-Hormona de crecimiento (HCG) -Análogos GnRh (GnRH) -Doble
Número de ovocitos	___ ovocitos
Aspirados	___ ovocitos
Inyectados	___ ovocitos
Resultado de Prueba Genética Preimplantacional	
Normales o Euploides	___ Embriones
Anormales o Aneuploides	___ Embriones
Mosaicos	
Transferibles	___ Embriones
No Transferibles	___ Embriones
INTERVALO DE TIEMPO ENTRE RECOLECCION DE ESPERMATOZOIDES -ICSI	___Horas
Método de Capacitación de Espermatozoides.	
Parámetros Seminales	

Concentración	___ N ° Espermatozoides/mL
Morfología	___ 4%
Motilidad	___ %
Embarazo Clínico	SI NO