

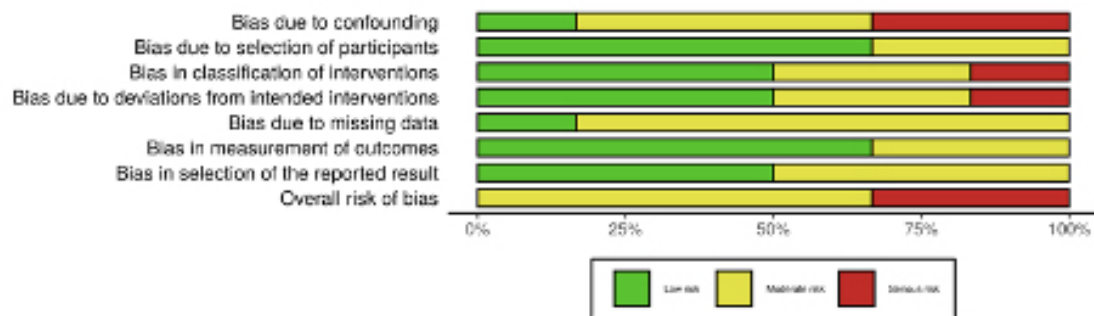
Fig 1. Diagrama de flujo PRISMA

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Kuang et al., 2014	-	-	-	-	-	+	+	-
Zhang et al., 2017	+	+	+	+	+	+	-	-
Jin et al., 2018	X	+	-	-	-	+	-	X
Zhang et al., 2018	X	+	X	X	-	-	-	X
Mandani et al., 2019	-	+	+	+	-	-	+	-
Vaiarelli et al., 2020	-	-	+	+	-	+	+	-

Domains:  
D1: Bias due to confounding.  
D2: Bias due to selection of participants.  
D3: Bias in classification of interventions.  
D4: Bias due to deviations from intended interventions.  
D5: Bias due to missing data.  
D6: Bias in measurement of outcomes.  
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
X Serious  
- Moderate  
+ Low

Fig 2. Resumen del riesgo de sesgos de los estudios incluidos en el metaanálisis.



**Fig 3.** Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios incluidos en el metaanálisis.

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	Nº PACIENTES FPS	Nº PACIENTES LPS	Protocolo FPS	Trigger FPS	Folículos para LPS	Días entre PO	Protocolo LPS	Trigger LPS
<i>Kuang et al. 2014</i> [8]	Prospectivo	38	30	CC, Let, HMG	Agonistas GnRH	2 o más FA 2-8 mm	0-1 días	Let, HMG, Medrox	Agonistas GnRH
<i>Zhang et al. 2016</i> [9]	Retrospectivo	153	153	CC, GonE	Agonistas GnRH	FA 5-10 mm	1 día	GonE	rHCG
<i>Jin et al. 2018</i> [10]	Retrospectivo	76	72	Let o CC, HMG, antagonistas GnRH	Agonistas GnRH	NA	1-3 días	CC, HMG	rHCG
<i>Zhang et al. 2018</i> [11]	Retrospectivo	61	61	CC, HMG	rHCG	2 o más FA 2-8 mm	2-7 días	CC, HMG	rHCG
<i>Madani et al. 2019</i> [12]	Prospectivo	121	104	CC, Let, HMG	Buserelina Ibuprofeno	2 o más FA 2-8 mm	1 día	Let, HMG	Buserelina
<i>Vaiarelli et al. 2020</i> [13]	Prospectivo	100	100	rFSH, rLH, antagonistas GnRH	Agonistas GnRH	NA	5 días	rFSH, rLH, antagonistas GnRH	Agonistas GnRH

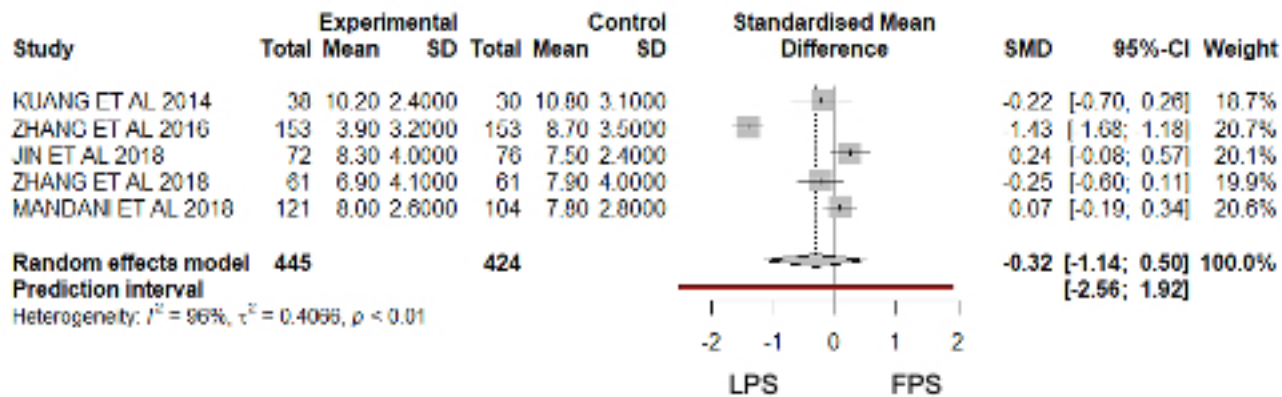
**\*\*FPS: follicular phase stimulation, LPS: luteal phase stimulation. Las pacientes bajas respondedoras (POR) fueron definidas según los criterios Bolonia. PO: punción ovárica, FA: folículos antrales, CC: citrato de clomifeno, Let: letrozole, HMG: gonadotropina humana de menopáusica, rFSH: FSH recombinante, rHCG: BHCG recombinante, GonE: gonadotropinas exógenas, Medrox: medroxiprogesterona, NA: no aplicable.**

**Tabla 1.** Características principales de los estudios observacionales y de los protocolos de estimulación empleados.

ESTUDIO	Periodo de estimulación (días)		Tasa de cancelación por ciclo	
	FPS	LPS	FPS	LPS
<i>Kuang et al. 2014</i> [8]	10.2 ± 2.4	10.8 ± 3.1	20/38 (52.6%)	13/30 (43.3%)
<i>Zhang et al. 2017</i> [9]	3.9 ± 3.2	8.7 ± 3.5	19/153 (12.4%)	5/153 (3.3%)
<i>Jin et al. 2018</i> [10]	7.5 ± 2.4	8.3 ± 4.0	25/72 (34.7%)	21/76 (27.6%)
<i>Zhang et al. 2018</i> [11]	6.9 ± 4.1	7.9 ± 4.0	NA	NA
<i>Madani et al. 2019</i> [12]	8.0 ± 2.6	7.8 ± 2.8	12/121 (9.9%)	23/104 (22.1%)
<i>Vaiarelli et al. 2020</i> [13]	NA	NA	NA	NA

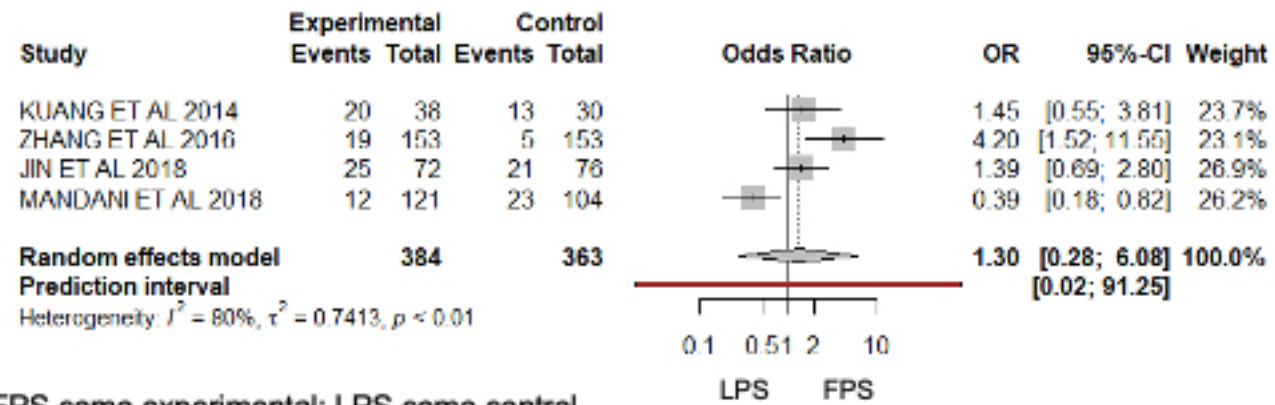
**\*\*FPS: follicular phase stimulation, LPS: luteal phase stimulation, NA: no applicable**

**Tabla 2.** Duración de la estimulación y tasa de cancelación del ciclo.



\*FPS como experimental; LPS como control.

Fig 4. Forest plot de los días de estimulación de cada fase (FPS y LPS) del DuoStim.



\*FPS como experimental; LPS como control.

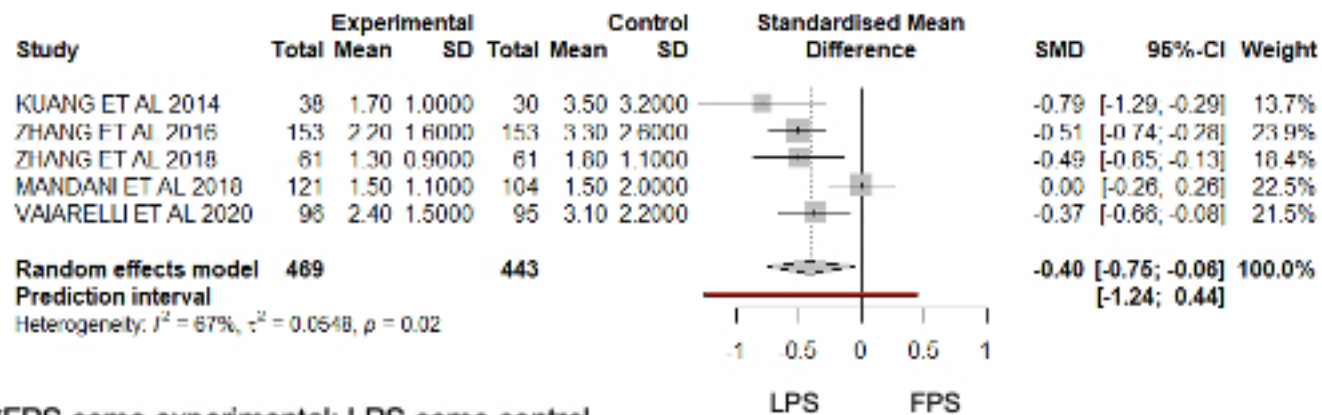
Fig 5. Forest plot de las tasas de cancelación de ciclo.

ESTUDIO	Número de ovocitos recuperados		Número de ovocitos MII		Tasa de ovocitos MII <sup>a</sup>	
	FPS	LPS	FPS	LPS	FPS	LPS
<i>Kuang et al.</i> <b>2014</b> [8]	1.7 ± 1.0	3.5 ± 3.2	1.4 ± 1.0	2.7 ± 2.7	53/62 (85.5%)	82/105 (78.1%)
<i>Zhang et al.</i> <b>2016</b> [9]	2.2 ± 1.6	3.3 ± 2.6	2.03 ± 1.53	3.16 ± 2.55	311/333 (93.4%)	483/499 (96.8%)
<i>Jin et al.</i> <b>2018</b> [10]	1(1–2)	2 (1–4)	NA	NA	25/35 (71.4%)	46/58 (79.3%)
<i>Zhang et al.</i> <b>2018</b> [11]	1.3 ± 0.9	1.8 ± 1.1	NA	NA	325/416 (78.1%)	374/551 (67.9%)
<i>Madani et al.</i> <b>2019</b> [12]	1.5 ± 1.1	1.5 ± 2	1.4 ± 1.0	1.2 ± 1.6	NA	NA
<i>Vaiarelli et al.</i> <b>2020</b> [13]	2.4 ± 1.5	3.1 ± 2.2	NA	NA	NA	NA

**\*\*FPS: follicular phase stimulation, LPS: luteal phase stimulation, MII: metafase II, NA: no aplicable.** <sup>a</sup> Ovocitos MII divididos por el número de ovocitos totales obtenidos tras la recuperación ovocitaria.

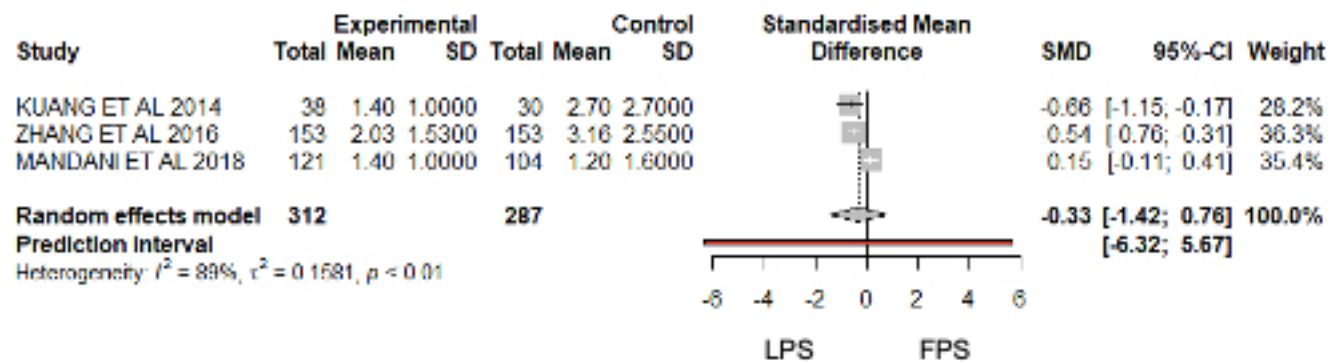
**Tabla 3.** Número total de ovocitos, número total de ovocitos MII y tasa de MII.





\*FPS como experimental; LPS como control.

Fig 6. Forest plot del número total de ovocitos recuperados.



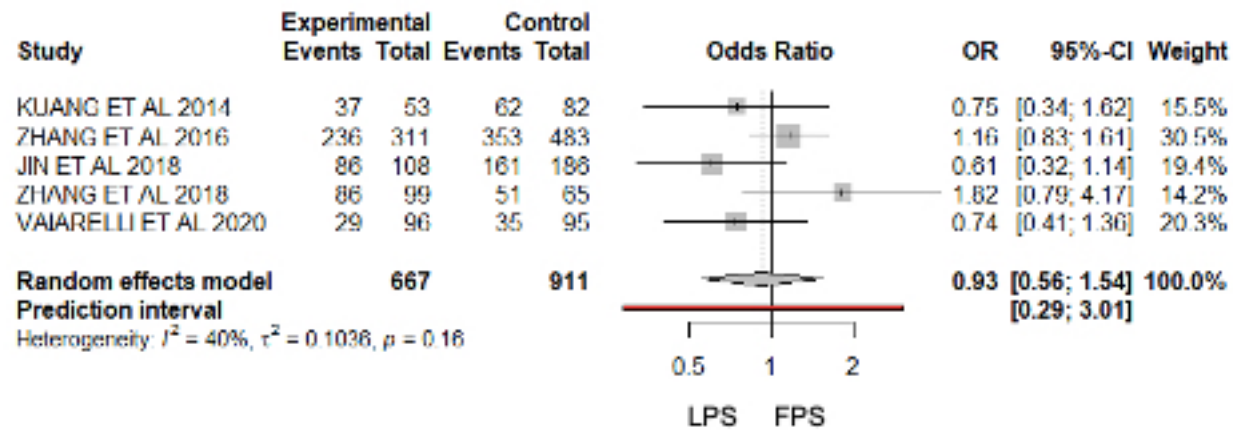
\*FPS como experimental; LPS como control.

Fig 7. Forest plot del número total de ovocitos MII recuperados.

ESTUDIO	Tasa de fecundación		Tasa de embarazo clínico	
	FPS	LPS	FPS	LPS
<i>Kuang et al. 2014</i> [8]	37/53 (69.8%)	62/82 (75.6%)	8/13 (61.5%)	5/7 (71.4%)
<i>Zhang et al. 2016</i> [9]	236/311 (75.8%)	353/483 (73.1%)	3/28 (10.7%)	14/36 (38.9%)
<i>Jin et al. 2018</i> [10]	86/108 (79.6%)	161/186 (86.5%)	7/20 (35.0%)	12/32 (37.5%)
<i>Zhang et al. 2018</i> [11]	86/99 (86.9%)	51/65 (78.5%)	4/29 (13.8%)	3/14 (21.4%)
<i>Madani et al. 2019</i> [12]	NA	NA	NA	NA
<i>Vaiarelli et al. 2020</i> [13]	30.7%±32.8%	36.2%±33.5%	NA	NA

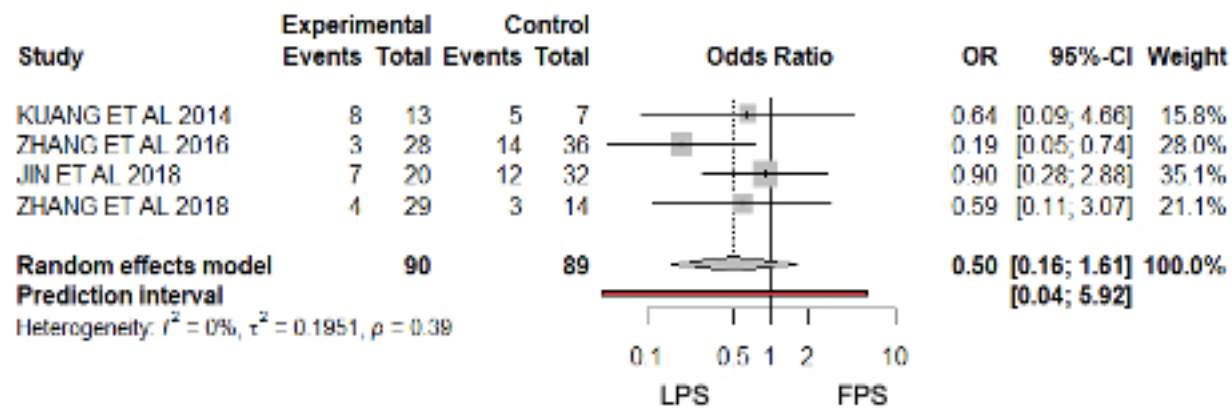
**\*\*FPS: follicular phase stimulation, LPS: luteal phase stimulation, NA: no aplicable.** <sup>a</sup> *Tasa de fecundación: definida como el número de cigotos con 2 pronúcleos, obtenido por cada ovocito inseminado.*

**Tabla 4.** Tasa de fecundación y de embarazo clínico tras FPS y LPS.



\*FPS como experimental; LPS como control.

Fig 8. Forest plot de la tasa de fecundación de los ovocitos recuperados.



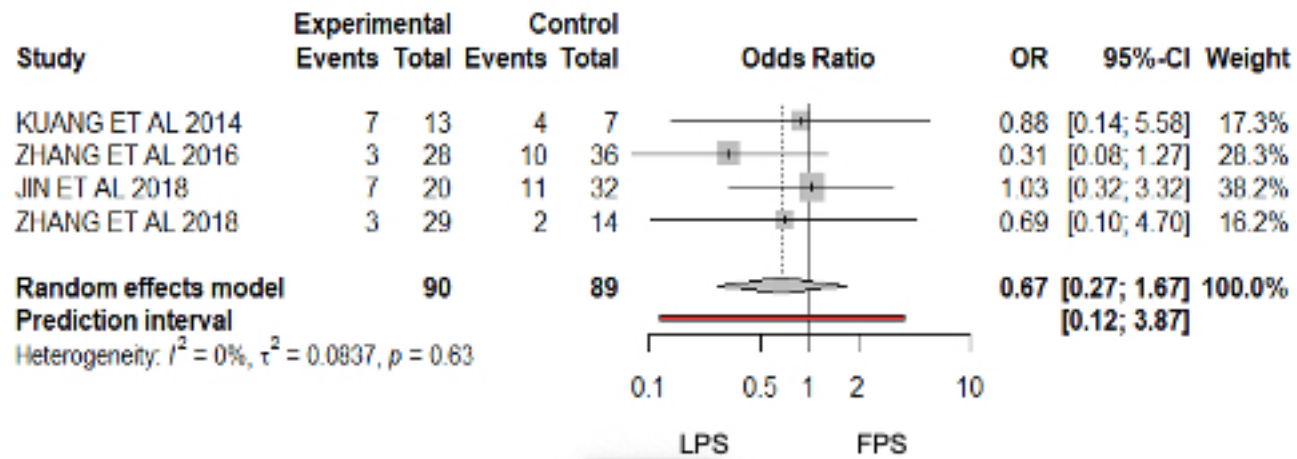
\*FPS como experimental; LPS como control.

Fig 9. Forest plot de la tasa de embarazo clínico.

ESTUDIO	Nacimiento vivo/ Gestación en curso		Aborto espontáneo/ Pérdida temprana de la gestación	
	FPS	LPS	FPS	LPS
<i>Kuang et al. 2014</i> [8]	7/13 (53.8%)	4/7 (57.1%)	1/8 (12.5%)	1/5 (20%)
<i>Zhang et al. 2017</i> [9]	3/28 (10.7%)	10/36 (27.7%)	0/3 (0%)	4/14 (28.6%)
<i>Jin et al. 2018</i> [10]	7/20 (35.0%)	11/32 (34%)	0/20 (0%)	1/12 (8.3%)
<i>Zhang et al. 2018</i> [11]	3/29 (10.3%)	2/14 (14.3%)	1/4 (25%)	0/3 (0%)
<i>Madani et al. 2019</i> [12]	NA	NA	NA	NA
<i>Vaiarelli et al. 2020</i> [13]	NA	NA	NA	NA

**\*\*FPS: follicular phase stimulation, LPS: luteal phase stimulation, NA: no aplicable.**

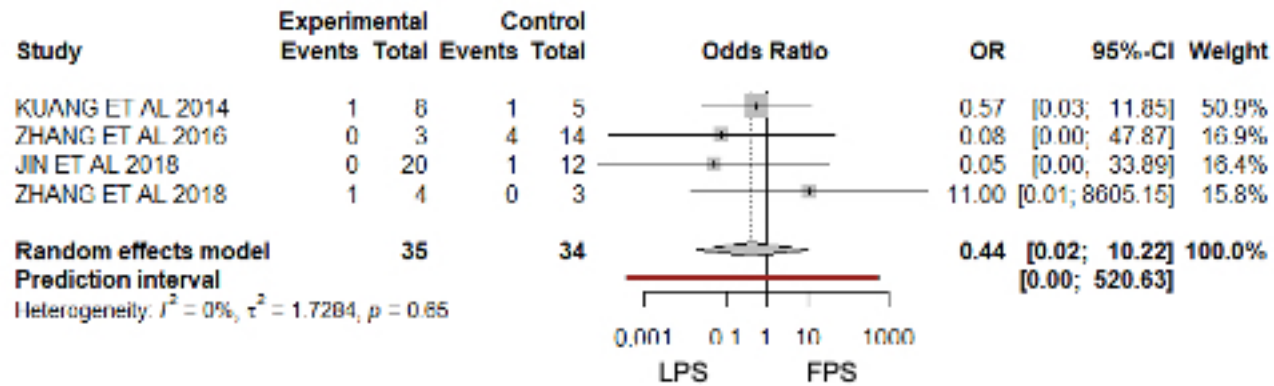
**Tabla 5.** Tasa de nacidos vivos / gestación en curso y tasa de pérdida temprana de gestación / aborto espontáneo tras FPS y LPS



Bordes

\*FPS como experimental; LPS como control.

Fig 10. Forest plot de la tasa de gestación en curso.



\*FPS como experimental; LPS como control.

\*FPS como experimental; LPS como control.

**Fig 11.** Forest plot de la tasa de pérdida temprana de la gestación.



<i>ESTUDIO</i>	<i>POBLACIÓN</i>	<i>Nº pacientes DuoStim</i>	<i>Nº pacientes Estimulación Convencional</i>
<i>Jin et al. 2018 [10]</i>	POR	76	132
<i>Zhang et al 2018 [11]</i>	POR	61	79
<i>Vaiarelli et al. 2020 [13]</i>	POR	100	197

**\*\*** *Las pacientes bajas respondedoras (POR) fueron definidas según los criterios Bolonia.*

**Tabla 6.** Características principales de los estudios observacionales.

ESTUDIO	Tasa de MII recuperados		Tasa de fecundación	
	<i>DuoStim</i>	<i>ConStim</i>	<i>DuoStim</i>	<i>ConStim</i>
<i>Jin et al. 2018</i> <b>[10]</b>	71/93 (76.3%)	143/165 (86.7%)	247/294 (84%)	250/280 (89.3%)
<i>Zhang et al</i> <i>2018</i> <b>[11]</b>	129/164 (78.6%)	374/551 (67.9%)	137/164 (83.5%)	441/551 (80.0%)

*\*\*ConStim: estimulación convencional; DuoStim: doble estimulación.*

**Tabla 7.** Tasa de MII recuperados y tasa de fecundación tras DuoStim y Estimulación Convencional.

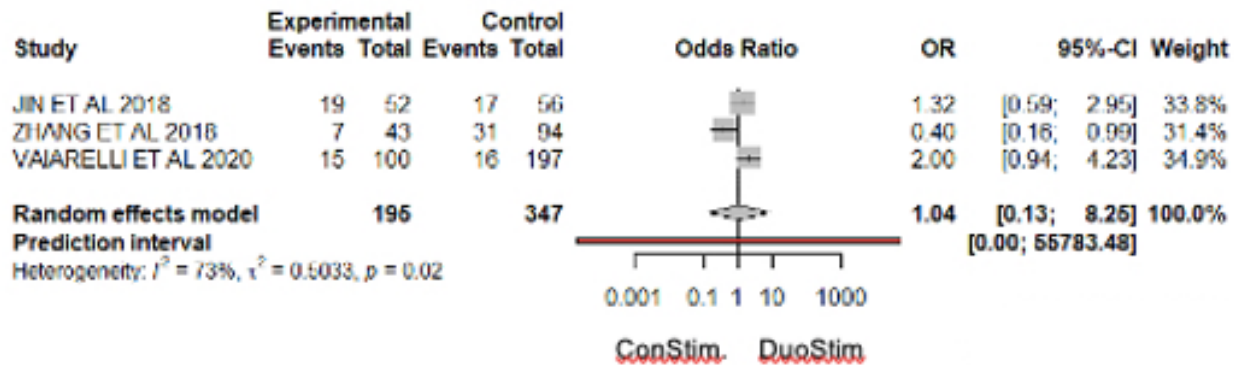
ESTUDIO	Tasa de gestación clínica en curso		Tasa de aborto precoz	
	<i>DuoStim</i>	<i>ConStim</i>	<i>DuoStim</i>	<i>ConStim</i>
<i>Jin et al. 2018 [10]</i>	18/52 (34.6%)	16/56 (28.5%)	1/19 (5.3%)	1/17 (5.8%)
<i>Zhang et al 2018 [11]</i>	6/43 (14%)	25/94 (26.6%)	1/7 (14.3%)	6/31 (19.4%)

**Tabla 8.** Tasa de gestación evolutiva y tasa de aborto precoz tras DuoStim y Estimulación Convencional.

ESTUDIO	Tasa de gestación clínica	
	<i>DuoStim</i>	<i>ConStim</i>
<i>Jin et al. 2018 [10]</i>	19/52 (36.5%)	17/56 (30.4%)
<i>Zhang et al 2018 [11]</i>	7/43 (16.2%)	31/94 (33.0%)
<i>Vaiarelli et al. 2020 [13]</i>	15/100 (15%)	16/197 (8%)

**\*\*ConStim: estimulación convencional; DuoStim: doble estimulación.**

**Tabla 9.** Tasa de gestación clínica tras DuoStim y Estimulación Convencional.



\*DuoStim como experimental; ConStim como control.

**Fig 12.** Forest plot de la tasa de embarazo clínico comparando estimulación convencional con DuoStim.