



3^a
edición



Lo esencial en Medicina Reproductiva

Coordinadores

Dr. Isidoro Bruna Catalán
Dr. Buenaventura Coroleu Lletget

IMC

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX



3.^a
edición

Lo esencial en Medicina Reproductiva

Coordinadores

Dr. Isidoro Bruna Catalán
Director médico de HM Fertility Center.
Grupo Universitario HM. Madrid

Dr. Buenaventura Coroleu Lletget
Consultor del Servicio de Medicina de la
Reproducción. Departamento de Obstetricia,
Ginecología y Reproducción. Hospital
Universitario Quiron Dexeus. Barcelona

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX

Advertencia

El conocimiento médico está en constante cambio. Se deben tomar precauciones para maximizar la seguridad del paciente. Los nuevos desarrollos de investigación y la experiencia clínica pueden ampliar nuestro conocimiento. Pueden existir cambios en los criterios diagnósticos, terapias y medicamentos utilizados, por lo que se recomienda al lector que analice la información más actual de los productos farmacéuticos proporcionada por el fabricante, para verificar la dosis recomendada, el método de aplicación, la duración del tratamiento, la susceptibilidad particular que su paciente pudiera tener y sus contraindicaciones. Es responsabilidad del profesional, apoyándose en su experiencia y el conocimiento del paciente, determinar el diagnóstico, el tratamiento y las dosis adecuadas para cada paciente de forma individual. Ni los editores ni los autores asumen ninguna responsabilidad por cualquier lesión y/o daños a personas o bienes derivados de la presente publicación.

El Editor

Agradecemos a Ferring su colaboración en la impresión de la 3.ª edición de *Lo esencial en Medicina Reproductiva*.

- © Derechos morales de autor: los autores
- © Derechos de explotación de la presente edición (3.ª Edición): Ferring

Diseño, realización y coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-7867-832-7
Depósito Legal: M-32960-2021

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni el patrocinador pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ÍNDICE

de autores



Claudio Álvarez Pinochet

Unidad de Reproducción (URE).
Centro Gutenberg. Málaga

Onica Armijo Suárez

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Mónica Aura Masip

Clínica Ginefiv. Barcelona

Delia Rosa Báez Quintana

Complejo Hospitalario Universitario
de Canarias. La Laguna, Tenerife

Lluís Bassas Arnau

Fundación Puigvert. Barcelona

Paloma Baviera Royo

Equipo Juana Crespo. Valencia. Hospital
General Universitario. Alicante

Andrea Bernabeu García

Instituto Bernabeu. Alicante

Isidoro Bruna Catalán

HM Fertility Center. Grupo Universitario HM.
Madrid

María Carrera Roig

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Buenaventura Coroleu Lletget

Hospital Universitario Quiron Dexeus.
Barcelona

Laura de la Fuente Bitaine

Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid

José Antonio Domínguez Arroyo

Instituto Extremeño de Reproducción
Asistida (IERA). Badajoz

Marcos Ferrando Serrano

Clínica IVI-RMA. Bilbao

Juan Carlos García Lozano

Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla

Juan Carlos García Torón

Clínica Ginemed. Murcia

Juan Antonio García Velasco

Clínica IVI. Madrid

José Luis Gómez Palomares

Clínica CEFIVBA-Wilson Fertility. Mallorca

Iñaki González-Foruria

Hospital Universitario Dexeus. Barcelona



Victoria González Villafáñez

Clínica Ginefiv. Madrid

Alfredo Guillén Antón

Clínica IVI Madrid

Juan José Guillén Quílez

Clínica Eugin. Barcelona. Grupo Eugin

Julio Herrero García

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Elkin Muñoz Muñoz

Clínica IVI-RMA. Vigo

Joana Peñarrubia Alonso

IVI Barcelona, IVI-RMA

Enrique Pérez de la Blanca Cobos

Hospital Quirónsalud Málaga

Ana Polo Ramos

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-
Fundació Puigvert. Barcelona

Luis Rodríguez-Tabernero Martín

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Ana Romay Bello

HM Fertility Center. Maternidad Belén.
A Coruña

Bárbara Romero Guadix

Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Granada

Miguel Ruiz Jorro

CREA Medicina de la Reproducción. Valencia.

Paloma Sánchez-Gómez Sánchez

Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Fernando Sánchez Martín

Clínica Ginemed. Sevilla

Xavier Vendrell Montón

Sistemas Genómicos (ASCIREs). Paterna
(Valencia)

Carmina Vidal Martínez

Clínica IVI-RMA. Valencia

Jesús Zabaleta Jurío

Hospital Universitario de Navarra

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX



ÍNDICE de contenidos



PRÓLOGO _____ 15

I. NOMENCLATURA Y ESTILO DE VIDA

I.1. Nomenclatura

- En el contexto de la disfunción reproductiva, ¿cómo se definirían los conceptos de esterilidad, infertilidad y subfertilidad? _____ 19

Julio Herrero García

- ¿Cuándo se debe iniciar el estudio de la disfunción reproductiva? _____ 21

Julio Herrero García

I.2. Estilos de vida

- ¿Qué influencia tienen las patologías endocrinas extragenitales en la fertilidad natural y en el éxito de los tratamientos de reproducción asistida? _____ 23

Onica Armijo Suárez

- Estrés y causas psicógenas: ¿en qué medida el estrés condiciona la fertilidad natural? ¿Existen causas exclusivamente psicógenas como origen de una esterilidad? _____ 26

Onica Armijo Suárez

- ¿Cómo influye la edad de la mujer y del varón en la fertilidad natural y en los tratamientos de reproducción asistida? _____ 28

Ana Romay Bello

- ¿Influye el índice de masa corporal en la fertilidad natural, en el éxito de los tratamientos de reproducción asistida y en el riesgo de morbilidad materno-fetal? Influencia de la dieta y la actividad física en la fertilidad _____ 31

Ana Romay Bello

- ¿Qué influencia tienen los disruptores endocrinos y los hábitos tóxicos en la fertilidad natural y en los ciclos de reproducción asistida? _____ 33

Ana Romay Bello

II. DIAGNÓSTICO EN MEDICINA REPRODUCTIVA

II.1. Estudio básico de la disfunción reproductiva en la mujer

- ¿Son útiles las relaciones sexuales programadas? ¿Qué nivel de fiabilidad tienen los test de ovulación? _____ 39

José Luis Gómez Palomares

- ¿Qué patologías deberían ser investigadas en la anamnesis de la primera visita de la pareja por su especial incidencia en el ámbito de la fertilidad? _____ 42

José Luis Gómez Palomares

- ¿Qué pruebas analíticas no hormonales deben incluirse en el estudio básico de la pareja subfértil? _____ 45

José Luis Gómez Palomares

- Además de la hormona antimülleriana y del recuento de folículos antrales, ¿tiene sentido solicitar de rutina FSH, LH y 17-β-estradiol en el estudio básico de la disfunción reproductiva? ¿En qué casos estaría especialmente indicada su solicitud? _____ 47

Bárbara Romero Guadix

- ¿Está vigente la laparoscopia como método diagnóstico en el siglo XXI? ¿En qué casos estaría especialmente indicada su realización? _____ 50

Bárbara Romero Guadix

- ¿Cuándo está indicada la realización de una histeroscopia diagnóstica en el estudio de la disfunción reproductiva? _____ 53

Bárbara Romero Guadix

II.2. Estudio básico de la disfunción reproductiva en el varón

- ¿Qué sensibilidad y especificidad tiene el seminograma básico en el estudio del varón? ¿Cuándo está indicado repetir un seminograma? _____ 56

Lluís Bassas Arnau

- ¿Qué límites en los parámetros clínicos y espermáticos aconsejan al clínico la derivación al andrólogo? _____ 59

Lluís Bassas Arnau

- ¿Cuándo está indicado un estudio de fragmentación del ADN espermático o una FISH de espermatozoides para ampliar el estudio del factor masculino? _ 62

Miguel Ruiz Jorro

- ¿Cómo se debe realizar el estudio de una azoospermia? _____ 65

Miguel Ruiz Jorro

- ¿Qué importancia tiene el factor masculino en los abortos de repetición? ____ 69

Miguel Ruiz Jorro

II.3. Papel de la ecografía en el diagnóstico de la disfunción reproductiva en la mujer

- ¿Cómo se debe interpretar un recuento de folículos antrales y cuál debe ser su sistemática? _____ 71

Paloma Sánchez-Gómez Sánchez

- ¿Cómo se debe realizar el estudio ecográfico en 2D del útero y del endometrio? _____ 73

Paloma Sánchez-Gómez Sánchez

- ¿Qué papel juega la ecografía 3D en el estudio del volumen endometrial, las dismorfias uterinas y los posibles síndromes adherenciales? _____ 76

Paloma Sánchez-Gómez Sánchez

II.4. El estudio del endometrio en el diagnóstico de la disfunción reproductiva en la mujer

- ¿Qué papel juega el microbioma vaginal y endometrial en la fertilidad natural y en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida? ____ 79

Elkin Muñoz Muñoz

- ¿Son útiles los estudios de receptividad endometrial? ¿Cuándo estarían indicados? _____ 82

Elkin Muñoz Muñoz

- ¿Cómo se debe descartar una endometritis crónica y cuál sería su tratamiento? _____ 85

Elkin Muñoz Muñoz

II.5. El estudio de la reserva funcional ovárica en el diagnóstico de la disfunción reproductiva en la mujer

- ¿Qué utilidad tiene la hormona antimülleriana en la predicción de la reserva funcional ovárica? ¿Cuáles son sus rangos de normalidad? ____ 87

Ana Polo Ramos

- ¿Qué utilidad tienen los marcadores de reserva funcional ovárica en la predicción de la respuesta folicular, en el cálculo de la dosis de inicio de gonadotropinas y en la predicción de embarazo? _____ 91
Ana Polo Ramos

III. PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES EN MEDICINA REPRODUCTIVA

III.1. Amenorrea

- ¿Cómo se debe afrontar el estudio de la amenorrea? _____ 97
Delia Rosa Báez Quintana
- ¿Cuál sería la conducta terapéutica en la paciente con hipogonadismo hipogonadotropo y deseo reproductivo? _____ 99
Delia Rosa Báez Quintana

III.2. Síndrome de ovario poliquístico

- ¿Qué es el síndrome de ovario poliquístico y qué pruebas son necesarias para su diagnóstico? _____ 102
Enrique Pérez de la Blanca Cobos
- ¿Cómo se puede diagnosticar y tratar una resistencia periférica a la insulina? _____ 105
Juan Carlos García Lozano
- ¿Cómo se debe tratar la subfertilidad subsidiaria al síndrome de ovario poliquístico? _____ 108
Enrique Pérez de la Blanca Cobos

III.3. Endometriosis

- ¿Qué es la endometriosis y qué incidencia tiene en la disfunción reproductiva? _____ 110
María Carrera Roig
- Estrategia diagnóstica en la endometriosis: ¿qué utilidad tienen el CA-12.5, la ecografía y la laparoscopia? _____ 113
María Carrera Roig
- ¿Cuál es el componente genético familiar e inmunológico de la endometriosis? _____ 115
María Carrera Roig
- ¿Qué influencia tiene la adenomiosis en la disfunción reproductiva y cuáles serían sus métodos de diagnóstico? _____ 117
María Carrera Roig

- ¿Existe algún tratamiento médico que disminuya la progresión de una endometriosis en una paciente joven que aún no tiene un deseo reproductivo? _____ 119

Laura de la Fuente Bitaine

- ¿Tiene algún sentido reseca quirúrgicamente los endometriomas ováricos antes de realizar una FIV/ICSI? ¿Qué técnica quirúrgica es la más adecuada para tratar una endometriosis? _____ 121

Laura de la Fuente Bitaine

- ¿Influyen los tratamientos de reproducción asistida en las recidivas o en la progresión de una endometriosis? _____ 123

Laura de la Fuente Bitaine

IV. TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

IV.1. Inseminación artificial (pareja/donante)

- ¿Qué indicaciones actuales tiene la inseminación artificial, tanto conyugal como con semen de donante? _____ 127

Jesús Zabaleta Jurío

- ¿Es recomendable la valoración tubárica para realizar una inseminación con semen de donante en una mujer sin pareja masculina o con fertilidad desconocida? _____ 131

Jesús Zabaleta Jurío

- ¿Cuál es el límite de ciclos coste-eficaces en inseminación artificial? _____ 133

Jesús Zabaleta Jurío

- ¿Qué protocolo terapéutico (estimulación y fase lútea) se debe utilizar para la inseminación artificial en una disfunción reproductiva sin causa aparente o ante un factor masculino leve? _____ 135

Juan Carlos García Lozano

- ¿Cuándo se debe cancelar un ciclo de inseminación artificial por riesgo de hiperestimulación o de embarazo múltiple? _____ 138

Juan Carlos García Lozano

IV.2. FIV/ICSI

- ¿Qué perfiles de respuesta podemos encontrar en las pacientes sometidas a FIV/ICSI? _____ 141

Carmina Vidal Martínez



- ¿Es necesaria la administración de actividad LH/hCG en la estimulación ovárica para fecundación in vitro de la paciente supuestamente normorrespondedora? ¿Y en una baja respondedora? _____ 144

Carmina Vidal Martínez

- ¿Cuál sería la dosis de inicio de gonadotropinas en las pacientes sometidas a FIV/ICSI en función de su edad y de su reserva ovárica?
¿Con qué parámetros se calcula la dosis de inicio? _____ 147

Carmina Vidal Martínez

- Además de los agonistas y antagonistas de la GnRH, ¿existen otros soportes para controlar el pico prematuro de LH en los ciclos de FIV/ICSI? _ 150

Alfredo Guillén Antón

- ¿Cómo debe llevarse a cabo la técnica de la transferencia embrionaria? _ 153

Alfredo Guillén Antón

- ¿Existen en el siglo XXI excepciones a la transferencia selectiva de un embrión? _____ 155

Alfredo Guillén Antón

- ¿Cuál es el coste global de los embarazos múltiples? _____ 157

Alfredo Guillén Antón

IV.3. Baja respuesta en FIV/ICSI

- ¿Cómo se define a la paciente baja respondedora a la estimulación en la FIV/ICSI? ¿Existen distintos perfiles de pacientes con baja respuesta? _ 159

Andrea Bernabeu García

- ¿Son útiles los tratamientos coadyuvantes para la FIV/ICSI en las pacientes con baja respuesta? _____ 162

Andrea Bernabeu García

- ¿Qué otras alternativas (doble trigger, DuoStim...) son útiles en los ciclos FIV/ICSI en las pacientes con edad reproductiva avanzada? _____ 164

Andrea Bernabeu García

IV.4. Criotransferencias

- ¿Qué tratamiento de preparación endometrial se debería utilizar en las criotransferencias embrionarias? _____ 167

Iñaki González-Foruria

- ¿Qué importancia tienen los niveles de progesterona en el éxito de los ciclos de criotransferencia? ¿Cómo se deben controlar y cuál sería el soporte de la fase lútea más adecuado en los ciclos de criotransferencia? _____ 170

Iñaki González-Foruria

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX

- ¿Existe una edad máxima en la mujer para la realización de un tratamiento de reproducción asistida? _____ 173

Luis Rodríguez-Tabernero Martín

- En las pacientes sometidas a un protocolo de antagonistas con un bolo de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas para la descarga ovulatoria, ¿cuáles serían las opciones de soporte de la fase lútea para transferir en fresco? _____ 175

Luis Rodríguez-Tabernero Martín

IV.5. DGP y PGT-A

- ¿Qué indicaciones tiene en la actualidad el diagnóstico genético preimplantacional? _____ 178

Marcos Ferrando Serrano

- ¿Existe un número mínimo recomendable de ovocitos/embriones para realizar un cribado preimplantacional de aneuploidías (PGT-A)? _____ 181

Marcos Ferrando Serrano

- ¿Estaría indicada la acumulación de ovocitos/embriones para llevar a cabo un diagnóstico genético preimplantacional/cribado preimplantacional de aneuploidías (PGT-A) en los casos de baja respuesta o edad avanzada de la mujer? _____ 184

Buenaventura Coroleu Lletget, Isidoro Bruna Catalán

- ¿Cómo se deben interpretar los mosaicismos embrionarios y en qué casos estaría indicada la transferencia de un embrión mosaico? _____ 187

Fernando Sánchez Martín

IV.6. Donación de ovocitos

- ¿Cuáles son las indicaciones actuales y el estudio específico en la receptora de ovocitos? _____ 190

Juan José Guillén Quílez

- ¿Cuál es el estudio mínimo que se debe realizar a la donante de ovocitos? _____ 193

Juan José Guillén Quílez

- ¿Qué protocolo de estimulación se debe utilizar en la donante de ovocitos? _____ 196

Juan José Guillén Quílez

- ¿Cómo se debe preparar el endometrio en la paciente receptora? _____ 199

Paloma Baviera Royo



- ¿Cuál es el número idóneo de embriones que se deben transferir en los ciclos de donación de ovocitos? _____ 202
Paloma Baviera Royo

V. CRIBADO GENÉTICO EN DONACIÓN DE GAMETOS

- ¿Qué diferencias existen entre las enfermedades monogénicas, poligénicas y cromosómicas? _____ 207
Xavier Vendrell Montón
- ¿Qué es el cribado genético y cuándo se debería ofrecer? _____ 210
Xavier Vendrell Montón
- ¿Cuál es la probabilidad de que un individuo sea portador de una variante patogénica relacionada con una enfermedad genética recesiva? ¿Qué significa el riesgo residual? ¿Qué son la penetrancia y la expresividad? _____ 213
Xavier Vendrell Montón
- ¿Cuál debería ser el cribaje mínimo de enfermedades recesivas a realizar en una donante de ovocitos? _____ 216
Mónica Aura Masip
- ¿Cómo debería informar el clínico sobre los resultados de un cribado genético? _____ 219
Mónica Aura Masip

VI. FRACASO REPRODUCTIVO

- ¿Cómo se define en el siglo XXI el fallo de implantación? _____ 225
Juan Antonio García Velasco
- ¿Qué tipo de estudios se deben realizar ante un fallo de implantación? _____ 227
Juan Antonio García Velasco
- ¿Qué opciones terapéuticas son útiles ante el fallo de implantación? _____ 230
Juan Antonio García Velasco
- ¿Cuáles serían las pruebas indispensables en el estudio de la paciente con abortos de repetición? _____ 233
Joana Peñarrubia Alonso
- Además del cribado genético preimplantacional de aneuploidias (PGT-A), ¿existe algún otro método diagnóstico o tratamiento útil en los casos de abortos de repetición? _____ 237
Joana Peñarrubia Alonso
- ¿Existe evidencia demostrada de la utilidad de los tratamientos inmunológicos en el fallo de implantación o en los abortos de repetición? _____ 241
Joana Peñarrubia Alonso

VII. COMPLICACIONES Y RIESGOS DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

- ¿Es aceptable que en el siglo XXI pueda surgir un síndrome de hiperestimulación ovárica moderado o grave? _____ 247
Claudio Álvarez Pinochet
- ¿Qué recursos preventivos existen ante una paciente con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica? _____ 250
Claudio Álvarez Pinochet
- ¿Existe un incremento del riesgo de desarrollar un cáncer en las pacientes sometidas a estimulación ovárica? _____ 253
Victoria González Villafañez
- ¿Existe mayor riesgo para la salud en los niños nacidos tras tratamientos de reproducción asistida que en los concebidos en gestaciones espontáneas? _____ 256
Victoria González Villafañez

VIII. VITRIFICACIÓN DE OVOCITOS

- ¿Cuál sería la edad máxima para recomendar la vitrificación de ovocitos por indicación no médica (indicación social)? ¿Qué número de ovocitos vitrificados haría más probable un futuro embarazo? _____ 263
Juan Carlos García Torón
- ¿Qué información se debe transmitir a las pacientes oncológicas en las que se plantea realizar una vitrificación de ovocitos? _____ 266
Juan Carlos García Torón
- ¿Cuál sería el protocolo de estimulación que se debería utilizar en las pacientes que van a realizar una vitrificación de ovocitos por motivo oncológico y tumores hormono-dependientes? _____ 269
Juan Carlos García Torón
- ¿En qué casos está indicada la congelación de tejido ovárico de cara a intentar preservar la capacidad genésica futura? _____ 272
Juan Carlos García Torón

IX. MISCELÁNEA

- ¿Es útil a día de hoy la valoración de los polimorfismos de receptores de gonadotropinas de cara a mejorar el rendimiento de una estimulación ovárica para FIV/ICSI? ¿En qué casos estaría indicada su solicitud? _____ 277
José Antonio Domínguez Arroyo



- ¿Cuál es el estado actual de eficiencia del trasplante uterino y qué expectativas podemos esperar de él? 280
José Antonio Domínguez Arroyo
- ¿Cuál es el estado actual de la activación folicular in vitro en los casos de insuficiencia ovárica y qué expectativas podemos esperar en un futuro de esta técnica? 282
José Antonio Domínguez Arroyo
- ¿Cómo debe manejar el clínico, desde el punto de vista psicológico, las expectativas de las pacientes que recurren a los tratamientos de reproducción asistida? 285
José Luis Gómez Palomares

ÍNDICE ANALÍTICO 289

I.1
I.2
II.1
II.2
II.3
II.4
II.5
III.1
III.2
III.3
IV.1
IV.2
IV.3
IV.4
IV.5
IV.6
V
VI
VII
VIII
IX



PRÓLOGO



Hace nueve años que presentamos la primera edición de este libro (2012) y cinco de la segunda (2016). Desde la primera edición de *Lo esencial en Medicina Reproductiva* expusimos que creíamos conveniente la edición de una guía clínica que, definiendo de manera sencilla y funcional el estado actual del conocimiento científico en Medicina de la Reproducción, estuviera avalada por la medicina basada en la evidencia. Tras el éxito obtenido con las dos primeras ediciones y dado que el avance científico en Medicina de la Reproducción se ha mantenido exponencial, considerábamos necesario no solo realizar una revisión actualizada de los temas que ya se habían abordado, sino ampliar el espectro del conocimiento científico hacia los nuevos campos que se han ido consolidando. Y siempre manteniendo la misma ilusión y rigor con la que preparamos la primera.

Como escribimos en el prólogo de la segunda edición citando a Baltasar Gracián (*“Lo bueno, si breve, dos veces bueno”*), la guía conserva la fórmula de contestar a las preguntas más frecuentes que nos formulan tanto los pacientes como los profesionales que se están formando en el ámbito de la Medicina de la Reproducción.

Una vez más, se hace necesario finalizar esta pequeña introducción agradeciendo a todos los autores el gran trabajo y esfuerzo de síntesis que han llevado a cabo. Queremos, además, manifestar nuestro reconocimiento a la editorial IM&C y a la compañía Ferring, SAU, comprometida con la salud reproductiva y en la mejora de la calidad asistencial de nuestras pacientes, ya que sin su contribución esta tercera edición nunca se hubiera hecho realidad.

Dr. Isidoro Bruna
Dr. Buenaventura Coroleu

I. NOMENCLATURA Y ESTILO DE VIDA

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

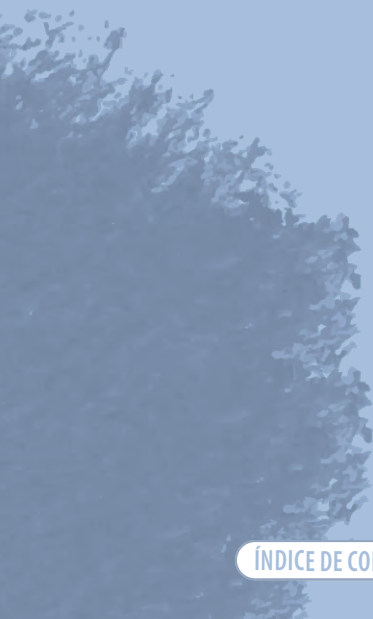
VIII

IX

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES





I.1. Nomenclatura

En el contexto de la disfunción reproductiva, ¿cómo se definirían los conceptos de esterilidad, infertilidad y subfertilidad?

Julio Herrero García

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Palabras clave: esterilidad, infertilidad, subfertilidad.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Los conceptos relacionados con la disfunción reproductiva pueden resultar confusos debido a la gran variedad de nomenclatura, a la falta de consenso internacional, así como a las implicaciones sociales, culturales y emocionales que conllevan.

El concepto “fertilidad” se define como la capacidad de obtener descendencia viva. Por contra, “infertilidad” se puede interpretar como la incapacidad de concebir o de tener descendencia. Estas definiciones sugieren una dicotomía clara entre ambos.

Los diccionarios médicos abogan por conceptos menos estancos. De este modo, la 27.^a edición del *Diccionario Médico Stedmans* define la infertilidad como la disminución o ausencia reversible de la capacidad de producir descendencia en el varón o en la mujer. En este caso, la definición sugiere un espectro de diferentes rangos de infertilidad.

Existen varios factores importantes inherentes a la disfunción reproductiva: el tiempo de búsqueda activa de embarazo, la frecuencia de la actividad sexual y la edad de la pareja. Se considera una frecuencia óptima para maximizar la eficacia reproductiva tener relaciones sexuales cada 2 o 3 días.

Por otro lado, históricamente no ha existido consenso en la definición del periodo de tiempo de búsqueda activa de gestación. Mientras que la American Society for Reproductive Medicine (ASMR), la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) consideran estéril a aquella pareja que no consigue un embarazo después de 1 año de coitos normales sin protección anticonceptiva, otras sociedades científicas, como la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la Sociedad Europea de Embriología y Reproducción Humana (ESHRE) o la Organización Mundial de la Salud (OMS), consideran que el tiempo transcurrido debía

de ser de, al menos, 24 meses. Actualmente, las últimas guías de consenso de estas organizaciones apuntan por un periodo de 12 meses en sus definiciones.

En último lugar, es importante discernir entre esterilidad primaria y secundaria, cuya principal diferencia es la ausencia o presencia de descendencia previa al periodo de esterilidad.

RESPUESTA

- **Esterilidad primaria:** incapacidad de conseguir gestación espontánea tras 1 año de relaciones sexuales regulares sin método anticonceptivo.
- **Esterilidad secundaria:** incapacidad de conseguir gestación espontánea tras la consecución previa de embarazo.
- **Infertilidad:** incapacidad de lograr un recién nacido viable.
- **Subfertilidad:** incapacidad de conseguir una gestación espontánea en un periodo de tiempo superior al de la media de la población. Se trata de un concepto más amplio y menos restrictivo que el de esterilidad. Por las implicaciones emocionales que supone, se recomienda el uso de este término por delante del de esterilidad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bruna I, Collado Ramos O, Prados Mondejar F, Pérez-Bermejo G. The basic study of sterility from the evidence based medicine viewpoint. *Rev Iberoam Fert Rep Hum.* 2007;24(3):145-50.
- Habbema JD, Collins J, Leridon H, Evers J, Lunenfeld B, Velde E. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Fertil Steril.* 2004;82(1):36-40.
- Sociedad Española de Fertilidad. Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida. 1.^a ed. Madrid: MSH; 2012.
- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, De Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al.; International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology; World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) glossary on ART terminology. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1520-4.

¿Cuándo se debe iniciar el estudio de la disfunción reproductiva?

Julio Herrero García

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Palabras clave: estudio de infertilidad, edad materna, probabilidad de embarazo, pronóstico en técnicas de reproducción asistida.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La probabilidad de una pareja de conseguir gestación mediante relaciones sexuales depende de múltiples factores, entre ellos, la edad de la mujer en el momento de iniciarse la búsqueda de embarazo es uno de los más determinantes. En estudios epidemiológicos clásicos realizados sobre poblaciones que no emplean anticonceptivos, como los de Guttmacher de 1956 y Maruani de 1983, se observa una disminución de la capacidad reproductora caracterizada por una menor probabilidad de gestación espontánea a mayor edad de la mujer. Este efecto se puede apreciar a partir de los 32 años, se acentúa a partir de los 35 y es especialmente marcado a partir de los 40 años.

La disminución de la fertilidad relacionada con la edad se acompaña de un aumento significativo en las tasas de aneuploidía embrionaria y, por ende, de aborto espontáneo. La edad del varón afecta en menor grado a la capacidad reproductora de la pareja, aunque se demuestra una disminución significativa a partir de los 40 años.

Esta merma en la capacidad de concebir condicionada por la edad también se manifiesta sobre el pronóstico de las técnicas de reproducción asistida con gametos propios disponibles. En el estudio clásico de Schwartz (1982), realizado en mujeres sometidas a inseminación de semen de donante por azoospermia del varón, la tasa acumulada de gestación tras 12 ciclos de inseminación fue del 74 % para mujeres menores de 31 años, disminuyó al 62 % para mujeres de 31 a 35 años y al 54 % para mujeres mayores de 35 años.

Respecto a la fecundación *in vitro*, el registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) de 2019 muestra cómo la tasa de gestación acumulada en pacientes de 35 años se sitúa en el 46,1 %, descendiendo al 36,5 % entre 35-39 años y al 18,3 % en pacientes de 40 años o más.

No obstante, se debe tener en cuenta que, en parejas jóvenes sin antecedentes de riesgo reproductivo, la probabilidad de obtener gestación espontánea mediante relaciones sexuales frecuentes no protegidas es superior al 80 % al cabo de 1 año. Adicionalmen-

te, precipitar el diagnóstico de infertilidad puede acarrear la realización de pruebas y tratamientos que resulten innecesarios, además de generar una situación de ansiedad en la pareja que incluso puede resultar contraproducente para el deseo reproductivo (Luk, 2015).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado C

- El 80 % de las parejas en las que la mujer tenga menos de 35 años conseguirá concebir al cabo de 1 año de relaciones sexuales frecuentes y no protegidas. Tras 2 años, la tasa acumulada de gestación es superior al 90 %.
- La probabilidad de embarazo disminuye de forma significativa en la mujer a partir de los 35 años y este efecto es especialmente marcado a partir de los 40 años.
- El efecto negativo de la edad materna sobre el pronóstico reproductivo también afecta de forma importante al pronóstico de las técnicas de reproducción asistida con gametos propios.

RESPUESTA

Deberíamos iniciar el estudio de disfunción reproductiva en aquellas parejas que no consigan gestación tras al menos 1 año de relaciones sexuales regulares y desprotegidas. En los casos en los que la mujer tenga más de 35 años recomendaremos iniciar el estudio a los 6 meses. En pacientes de 40 años o más y en los casos con antecedentes de alto riesgo de disfunción reproductiva se debería ofrecer el estudio de fertilidad de forma inmediata.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Breitkopf DM, Hill M. Infertility Workup for the Women's Health Specialist. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):E377-84.
- Luk BH, Loke AY. The impact of infertility on the psychological well-being, marital relationships, sexual relationships, and quality of life of couples: A systematic review. *J Sex Marital Ther.* 2015;41(6):610-25.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Fertility problems: assessment and treatment Clinical guideline [CG156]. Last updated: 06 September 2017 [CG156].
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female Age-Related Fertility Decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol.* 2014;123(3):719-21.



I.2. Estilos de vida

¿Qué influencia tienen las patologías endocrinas extragenitales en la fertilidad natural y en el éxito de los tratamientos de reproducción asistida?

Onica Armijo Suárez

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Palabras clave: hiperprolactinemia, cabergolina, quinagolida, hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo, autoinmunidad tiroidea.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Algunas alteraciones endocrinas pueden conducir a desórdenes funcionales menstruales y ovulatorios, lo que puede provocar esterilidad e infertilidad. Repasamos algunas de las más prevalentes.

Prolactina

El prolactinoma es una causa común de esterilidad en mujeres jóvenes y el tratamiento con agonistas de la dopamina (DA) permite restaurar la fertilidad en más del 90 % de los casos.

Tanto la bromocriptina como la cabergolina o la quinagolida han demostrado un buen perfil de seguridad cuando se administran al inicio del embarazo.

No existe evidencia de un aumento en la frecuencia de abortos espontáneos, partos prematuros, partos múltiples o malformaciones neonatales después de la exposición fetal a los DA y estos niños no mostraron anomalías físicas o del desarrollo.

Para los microprolactinomas, el riesgo de aumento del tumor sintomático durante el embarazo es muy pequeño. Es mayor para los macroprolactinomas, por lo que se recomienda un seguimiento cuidadoso.

En mujeres con microadenomas lactotropos y esterilidad cuyas concentraciones séricas de prolactina no se normalizan con la terapia con agonistas dopaminérgicos (y que, por lo tanto, no ovulan), se debe proceder a la inducción de la ovulación con terapia con citrato de clomifeno o gonadotropinas.



Alteraciones tiroideas

La disfunción tiroidea grave puede provocar trastornos menstruales y esterilidad. Se ha publicado un aumento de la tasa de pérdida fetal y parto prematuro en mujeres eutiroideas con concentraciones séricas elevadas de anticuerpos antiperoxidasa (TPO). En vista de los datos contradictorios con respecto a la eficacia de la levotiroxina (T4) para reducir el riesgo de aborto espontáneo, no existe un consenso para el tratamiento de las mujeres eutiroideas ($TSH \leq 4$ mUI/l), TPO positivas.

Las mujeres eutiroideas con concentraciones séricas elevadas de anticuerpos TPO tienen riesgo de desarrollar hipotiroidismo. En mujeres embarazadas eutiroideas con anticuerpos positivos que no reciben tratamiento con hormona tiroidea, la tirotropina (TSH) debe medirse cada 4 semanas durante el primer trimestre y, si está estable, una vez durante el segundo y tercer trimestres para vigilar el desarrollo de hipotiroidismo.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Nivel de evidencia Ib

En pacientes con microadenomas lactotropos y cualquier grado de hipogonadismo, se recomienda el tratamiento inicial con un agonista dopaminérgico.

Nivel de evidencia IIb

En las mujeres que comienzan una terapia con agonistas de la dopamina, sugerimos cabergolina o quinagolida en lugar de bromocriptina, porque se han mostrado más eficaces y presentan una menor probabilidad de efectos secundarios.

Nivel de evidencia IIc

Sugerimos suspender el tratamiento con agonistas de dopamina (en mujeres con micro o macroadenomas) una vez que se haya confirmado la gestación, porque no se ha establecido la seguridad del uso continuado durante el embarazo.

Recomendación de buena práctica clínica

Los trastornos tiroideos deben ser estudiados en toda mujer estéril. En los hombres solamente en aquellos con disfunción eréctil, eyaculatoria y/o parámetros seminales alterados.

Nivel de evidencia Ia

En pacientes con $TSH > 4$ mUI/l, el tratamiento con tiroxina, incrementa la tasa de recién nacido vivo.

Recomendación de buena práctica clínica

Se sugiere el tratamiento con levotiroxina en mujeres con anticuerpos antiperoxidasa positivos y niveles de $TSH > 2,5$ y < 4 con pérdidas gestacionales recurrentes y, de forma individualizada, en mujeres > 35 años, teniendo en cuenta otras causas de esterilidad femenina. En mujeres eutiroideas con TPO positivos no se recomienda el tratamiento sistemático con levotiroxina.



RESPUESTA

Las mujeres con micro o macroadenomas deben comenzar el tratamiento con DA, con cabergolina o quinagolida como primera opción, y deben continuar el tratamiento hasta que se haya constatado el embarazo.

Se utilizará la menor dosis eficaz. Cuando se alcancen unos niveles de prolactina (PRL) normales, se puede intentar ir disminuyendo la dosis gradualmente. Se recomienda la interrupción del tratamiento con la consecución del embarazo en mujeres con microprolactinoma o macroprolactinoma no compresivo.

Las mujeres con hipotiroidismo tratadas con levotiroxina antes de la técnica de reproducción asistida deben tener un nivel sérico de TSH $< 2,5$ mUI/l. Las tasas de fecundación y la calidad embrionaria pueden verse afectadas en mujeres con TSH > 4 mUI/l, estando descrito que estas mejoran con la terapia con levotiroxina (T4).

Se debe informar a las mujeres estériles con hipertiroidismo que planean un tratamiento de reproducción asistida (TRA) del aumento del riesgo de complicaciones maternas y fetales, y se debe restaurar y mantener el eutiroidismo durante varios meses antes de la TRA.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Maiter D. Prolactinoma and pregnancy: From the wish of conception to lactation. Ann Endocrinol (Paris). 2016;77(2):128-34.
- Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. Eur Thyroid J. 2021;9(6):281-95.
- Poppe K. Management of endocrine disease: Thyroid and female infertility: more questions than answers?! Eur J Endocrinol. 2021;184(4):R123-R135.

Estrés y causas psicógenas: ¿en qué medida el estrés condiciona la fertilidad natural? ¿Existen causas exclusivamente psicógenas como origen de una esterilidad?

Única Armijo Suárez

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Palabras clave: estrés, estrés emocional, estudios psicosociales.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La disfunción reproductiva y sus tratamientos son experiencias estresantes que generan una angustia emocional considerable. Se especula que la angustia de las mujeres está asociada con una menor probabilidad de embarazo con los tratamientos de reproducción asistida (TRA). Pero valorar el estrés es algo complejo y la respuesta individual al estrés es muy variable. Este estrés se suele manifestar en las parejas infértiles en forma de ansiedad y depresión.

En las mujeres, se sugiere que existe una estrecha relación entre el estrés, la calidad de vida y la función reproductiva, y que esta asociación es más probable en mujeres infértiles que en mujeres fértiles, lo que acaba deviniendo en un círculo vicioso. Pero no parece tan claro que el estrés empeore los resultados de las parejas sometidas a TRA. Los estudios señalan más bien que el malestar psicológico parece conducir a la terminación prematura del tratamiento de fecundación *in vitro* (FIV); sin embargo, el impacto del estrés en el resultado de la FIV no parece tan importante. Las últimas revisiones sistemáticas de Nicolero-SantaBarbara *et al.*, así como la de Purewal *et al.*, concluyen que el estrés (manifestado como ansiedad y depresión previos a la FIV) no se asocia a resultados más desfavorables en los TRA.

Para los pacientes sometidos a TRA se sugiere un enfoque integrado de la salud emocional que se centre en reducir la carga del tratamiento a través de intervenciones dirigidas a los pacientes (por ejemplo, detección de angustia en los pacientes), personal (por ejemplo, toma de decisiones) y el tratamiento en sí (por ejemplo, protocolos de tratamiento simplificados). Las intervenciones psicológicas incluyen terapia cognitivo-conductual, entrenamiento de habilidades de afrontamiento, apoyo grupal, atención plena, técnicas de relajación y manejo del estrés.

Para aquellas parejas con síntomas más severos de estrés o ansiedad (de moderada a severa) se puede evaluar la farmacoterapia, consensuando siempre con la pareja sus riesgos y beneficios.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

La ansiedad, los síntomas depresivos o el estrés percibido antes del tratamiento, así como los síntomas de ansiedad o depresión durante el tratamiento, no se asocian con resultados menos favorables en los TRA (**nivel de evidencia Ia**). No se ha encontrado en las revisiones sistemáticas que la edad, ni la duración de la subfertilidad, ni los antecedentes de tratamientos previos, fueran factores que modificaran de forma significativa la asociación entre el estrés y la disfunción reproductiva (**nivel de evidencia Ia**). Sin embargo, todavía es difícil demostrar una relación precisa de causa-efecto debido a los resultados contradictorios y a la falta de instrumentos de evaluación objetivos.

En pacientes con estrés psicológico y esterilidad sugerimos iniciar intervenciones psicológicas en lugar de farmacoterapia (que debe ser reservada para casos graves), de cara a disminuir los síntomas de ansiedad y depresión (**nivel de evidencia IIb**).

RESPUESTA

El estrés no condiciona la pérdida de la fertilidad natural, aunque sí puede influir en la relación de pareja.

No está demostrado que el estrés disminuya las posibilidades de éxito de las técnicas de reproducción asistida, pero sí que el estrés sea la principal causa de abandono de los TRA en las parejas menos dispuestas a perseverar hasta cumplir el número óptimo de ciclos para alcanzar el éxito.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Domar AD. Psychological stress and infertility. En: Silver JM, Solomon D (eds.). Waltham: UpToDate Inc; 2021.
- Nicolero-SantaBarbara J, Busso C, Moyer A, Lobel M. Just relax and you'll get pregnant? Meta-analysis examining women's emotional distress and the outcome of assisted reproductive technology. Soc Sci Med. 2018;213:54-62.
- Palomba S, Daolio J, Romeo S, Battaglia FA, Marci R, La Sala GB. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):113.
- Purewal S, Chapman SCE, Van den Akker OBA. Depression and state anxiety scores during assisted reproductive treatment are associated with outcome: a meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2018;36(6):646-57.

¿Cómo influye la edad de la mujer y del varón en la fertilidad natural y en los tratamientos de reproducción asistida?

Ana Romay Bello

HM Fertility Center. Maternidad Belén. A Coruña

Palabras clave: edad materna, edad paterna, aneuploidías, aborto.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En las últimas décadas, en los países desarrollados, el retraso de la maternidad ha provocado que los casos de subfertilidad relacionados con la edad materna avanzada se hayan ido incrementando. En nuestro país, en 1980, la edad del primer parto se situaba a los 25 años, frente a los 32,2 en el año 2019, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE).

La fertilidad femenina presenta un pico máximo entre los 20 y los 30 años, disminuyendo progresivamente y de una forma más acusada a partir de los 35-37 años. Esta disminución de la fertilidad se fundamenta principalmente en dos factores: por un lado, el agotamiento gradual de la reserva ovárica, y, por otro lado, un trasfondo genético: las mujeres mayores de 35 años experimentan un aumento dramático en la tasa de aneuploidia embrionaria, desde una incidencia inicial del 30 % hasta el 90 % en la década de los 40 años. En mujeres mayores de 43 años la probabilidad de producir un blastocisto euploide puede reducirse a un porcentaje inferior al 5 %. Así, conforme aumenta la edad, también lo hace la incidencia de aborto espontáneo y la prevalencia de anomalías cromosómicas.

La tendencia a tener el primer hijo a edades cada vez más tardías no es exclusivo de la mujer, y cada vez existe un interés creciente sobre los efectos de la edad del varón a nivel reproductivo. Aunque el potencial biológico continúa para la mayoría de los hombres a lo largo de su vida, a partir de los 55-60 años se producen cambios en la producción espermática que pueden ir acompañados de disminución paralela en el volumen seminal, el recuento total, la motilidad, la morfología espermática y a un incremento de la fragmentación del ADN de los espermatozoides. Entre los factores causales se plantean cambios hormonales en el eje gonadal, alteración en la función de las glándulas sexuales accesorias, infecciones, sedentarismo, exposición a disruptores endocrinos ambientales, así como daño acumulado del ADN. De forma global, a mayor edad paterna, peores resultados a nivel reproductivo. Sin embargo, si analizamos los



datos en tratamientos realizados con donantes de ovocitos, disminuye la influencia del gameto masculino sobre los resultados de los tratamientos de reproducción asistida (TRA), lo que se explica en base a vías mediante las cuales el ovocito joven puede reparar el ADN del espermatozoides dañado, reforzando así que la edad materna es el determinante más importante en las posibilidades de éxito.

La edad paterna avanzada se ha relacionado también con un riesgo más alto de enfermedades monogénicas, encontrándose entre las más frecuentes el síndrome de Alpert, el síndrome de Crouzon, el síndrome de Pfeiffer, la acondroplasia, la displasia tanatofórica, la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y la neoplasia endocrina múltiple tipo 2b o el retinoblastoma, aunque su prevalencia continúa siendo baja y, por tanto, sin apenas relevancia clínica.

En relación a la edad paterna y su asociación con trastornos como la esquizofrenia, en el año 2017 una revisión concluyó que la gran mayoría de los estudios apoyaban una relación entre ambas. Anomalías genéticas (síndrome de Down y Klinefelter) y algunos tipos de cáncer, como la leucemia linfoblástica aguda infantil, también se han asociado con la edad paterna.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- El éxito de la reproducción humana depende en gran medida de la edad a la que la mujer intenta concebir, con un descenso manifiesto a partir de los 35 años. La disminución de la fertilidad en edades reproductivas avanzadas o extremas es un hecho fisiológico por el cual los resultados de los TRA, exceptuando la donación de ovocitos, siguen siendo notablemente bajos (**nivel de evidencia Ia**).
- La edad paterna avanzada (varones de más de 50 años), además de estar asociada a peores parámetros seminales y peores resultados en los TRA, se ha relacionado con enfermedades monogénicas, trastornos psiquiátricos y anomalías genéticas en la descendencia (**nivel de evidencia Ib**).

RESPUESTA

Los motivos principales para la infertilidad relacionada con la edad incluyen la disminución de la reserva ovárica y de la competencia ovocitaria y embrionaria para dar lugar a un recién nacido vivo debido a alteraciones relacionadas con el aumento de aneuploidias (subsidiarias a defectos en la meiosis durante la ovogénesis), así como a un descenso en la actividad mitocondrial, ya que el envejecimiento de la mujer también implica una competencia energética comprometida de los ovocitos/embriones.

En la actualidad, carecemos de remedios disponibles para contrarrestar el deterioro de la fertilidad relacionado con el envejecimiento. Se han propuesto varias estrategias para mejorar el manejo de mujeres con edad materna avanzada en fecundación *in vitro*



(FIV): preservación de la fertilidad a través de la vitrificación de ovocitos para prevenir su envejecimiento, optimización de la estimulación ovárica y mejora de la selección embrionaria para limitar sus efectos, y donación de ovocitos para sortear sus consecuencias. Actualmente se están investigando estrategias y herramientas que podrían minimizar los riesgos de la edad materna avanzada a través de enfoques no invasivos para la selección de embriones, enfoques terapéuticos experimentales emergentes para intentar restaurar el potencial reproductivo materno (por ejemplo, el complejo huso-cromosómico, la transferencia nuclear o mitocondrial y la terapia cromosómica). La generación *in vitro* de gametos también es un desafío para el futuro. Por último, dado que la infertilidad es un problema social, son deseables las campañas sociales y la educación entre las generaciones futuras en aras a promover la conciencia del impacto de la edad y los hábitos de vida saludables sobre la fertilidad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cimadomo D, Fabozzi G, Vaiarelli A, Ubaldi N, Ubaldi FM, Rienzi L. Impact of Maternal Age on Oocyte and Embryo Competence. *Front Endocrinol.* 2018;2;9:327.
- Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2015;19:22-33.
- Morris G, Mavrelou D, Theodorou E, Campbell-Forde M, Cansfield D, Yasmin E, et al. Effect of paternal age on outcomes in assisted reproductive technology cycles: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2020;1(1):16-34.
- Ubaldi FM, Cimadomo D, Vaiarelli A, Fabozzi G, Venturella R, Maggiulli R, et al. Advanced Maternal Age in IVF: Still a Challenge? The Present and the Future of Its Treatment. *Front Endocrinol.* 2019;10:94.



¿Influye el índice de masa corporal en la fertilidad natural, en el éxito de los tratamientos de reproducción asistida y en el riesgo de morbilidad materno-fetal? Influencia de la dieta y la actividad física en la fertilidad

Ana Romay Bello

HM Fertility Center. Maternidad Belén. A Coruña

Palabras clave: índice de masa corporal (IMC), dieta, ejercicio físico, fertilidad.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Según los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad se ha triplicado a nivel mundial en las últimas décadas, considerándose una auténtica epidemia en los países desarrollados, con efectos deletéreos sobre la salud humana, incluida la reproductiva. En particular, las mujeres obesas sufren disfunciones del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico que conducen a anovulación e infertilidad. Además, los adipocitos actúan como órgano endocrino. De hecho, el tejido adiposo libera una serie de moléculas bioactivas: adipocinas, leptinas o citoquinas, que interactúan con múltiples vías moleculares, dando lugar a un estado proinflamatorio que conduce a un estado de resistencia a la insulina e inflamación crónica de bajo grado.

A través de estos mecanismos neuroendocrinos, la obesidad afecta a la diferenciación y maduración ovocitaria, así como a la receptividad endometrial y a una correcta implantación, presentando un aumento de complicaciones, como la tasa de aborto espontáneo y la reducción de los resultados en los tratamientos de reproducción asistida (TRA). Las pacientes obesas responden peor a la inducción de la ovulación, requieren dosis más altas de gonadotropinas y tratamientos más prolongados para el desarrollo folicular.

A nivel reproductivo masculino, existe una asociación negativa entre el índice de masa corporal (IMC) y el recuento total de espermatozoides, la concentración, el volumen y la motilidad espermática.

En la gestación, un IMC elevado conlleva un mayor riesgo de diabetes, preeclampsia y alteraciones de crecimiento, ya que la inflamación y el estrés oxidativo que le acompañan contribuyen a la disfunción placentaria y fetal temprana.

En el extremo opuesto, un bajo IMC conlleva una menor probabilidad de conseguir un embarazo, un incremento en las tasas de aborto y una menor tasa de nacidos vivos. Dichos resultados pueden verse influenciados por factores étnicos y raciales.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

El IMC tiene un alto impacto a nivel reproductivo. Mujeres con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ tienen peores resultados reproductivos, tanto para la gestación natural como en los tratamientos de reproducción asistida (**nivel de evidencia Ia**).

RESPUESTA

El IMC constituye un elemento esencial a la hora de valorar la fertilidad. Especialmente, las mujeres con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ tienen peores resultados reproductivos. La implementación de programas de pérdida de peso mediante la modificación del estilo de vida en mujeres y varones con obesidad puede afectar positivamente a los resultados de los tratamientos de fertilidad. En la mujer se consigue restaurar la ciclicidad menstrual y la ovulación con pérdidas de peso en torno al 5 %, mejorando la probabilidad de concepción. En el varón, la dieta y el ejercicio moderado preconcepcional podrían mejorar los parámetros seminales y el perfil hormonal en pacientes obesos.

A nivel cualitativo es necesario asegurar un aporte adecuado en la dieta, así como una correcta absorción nutricional a través del mantenimiento de la salud digestiva. Un aporte adecuado de ácidos grasos poliinsaturados (ácido linoleico, ácido alfa-linolénico y omega-3) dentro de una dieta de estilo mediterráneo puede mejorar el perfil metabólico y hormonal en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y, en el varón, sobre el recuento, la concentración y la morfología espermáticas. La suplementación de vitamina D muestra hallazgos heterogéneos respecto a la mejora de la fertilidad en ausencia de deficiencia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S. Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):65-72.
- Kasman AM, Del Giudice F, Eisenberg ML. New insights to guide patient care: the bidirectional relationship between male infertility and male health. *Fertil Steril.* 2020;113(3):469-77.
- Silvestris E, De Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):22.
- Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health.* 2018;15(1):34.

¿Qué influencia tienen los disruptores endocrinos y los hábitos tóxicos en la fertilidad natural y en los ciclos de reproducción asistida?

Ana Romay Bello

HM Fertility Center. Maternidad Belén. A Coruña

Palabras clave: disruptores endocrinos, alcohol, tabaco, cafeína.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Con el desarrollo tecnológico se ha incrementado la exposición a múltiples tóxicos ambientales y ocupacionales, algunos de los cuales son capaces de mimetizar o antagonizar hormonas, afectando al equilibrio endocrino y a la esteroidogénesis. Son los llamados disruptores endocrinos, estrógenos ambientales o xenoestrógenos, presentes en pesticidas, hidrocarburos, plásticos, productos químicos industriales y dentro de la cadena alimentaria, puesto que son bioacumulables. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), engloba a más de 800 sustancias de estructura química diversa, de origen natural o artificial, que pueden actuar a dosis muy bajas sobre organismos diferentes. La mayoría de ellos no han sido testados. Su efecto puede estar mediado por la sustancia de origen, metabolitos intermedios tóxicos, sumatorio a otras sustancias presentes, o a través del incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) e inflamación crónica. Estos pueden producir peroxidación lipídica en las membranas, antagonismo competitivo a nivel enzimático y depleción de los niveles de antioxidantes endógenos, como el glutatión. Además del tipo de sustancia, será importante la dosis de exposición y el tiempo, el momento de la exposición y la variabilidad individual a la hora de detoxificar dichos compuestos. Son periodos sensibles en el desarrollo, con mayor vulnerabilidad a estas sustancias: mujeres y varones en edad fértil, embarazo, lactancia e infancia, pudiendo presentar un efecto transgeneracional o epigenético.

A nivel reproductivo pueden actuar a varios niveles: sobre el eje hipotálamo-hipófiso-ovario/testicular, con afectación directa de los gametos y alteración durante la fecundación, implantación y desarrollo embrionario. Clínicamente se pueden producir alteraciones en el ciclo menstrual, pubertad precoz, infertilidad, aborto, malformaciones congénitas (sobre todo genitales: genitales ambiguos o criptorquidia, distancia anogenital acortada, etc.), alteraciones inmunológicas, tiroideas, retraso del desarrollo y cáncer infantil.

Entre los distintos compuestos, la evidencia epidemiológica otorga un papel relevante a los metales pesados, plaguicidas e hidrocarburos. En el varón se han relacionado



negativamente con los principales parámetros espermáticos, así como alteración en las hormonas reproductivas masculinas. En la mujer, el bisfenol A (BPA) puede alterar la foliculogénesis, la maduración ovocitaria, la calidad embrionaria y la implantación. Las dioxinas empeoran la producción de hormonas esteroideas a nivel ovárico y reducen la maduración folicular. También se han asociado con endometriosis y miomas.

Otras sustancias, como el tabaco, pueden producir una disminución en la fertilidad natural. En el varón disminuye la concentración y la motilidad espermática y aumenta la fragmentación del ADN. En la mujer se describen niveles de estradiol más bajos durante la estimulación, un menor número de ovocitos recuperados y una peor calidad embrionaria.

El efecto del consumo regular de alcohol sobre la fertilidad resulta más controvertido. A nivel masculino, parece reducir la concentración espermática y el porcentaje de espermatozoides con morfología normal, aunque dicho efecto podría ser reversible. En la mujer, algunos estudios objetivan peor maduración folicular, trastornos ovulatorios y alteración en la producción de hormonas esteroideas. En pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida (TRA) se describe una menor respuesta ovárica, peor calidad embrionaria y peor tasa de implantación, con una tasa de aborto incrementada.

La marihuana contiene el cannabinoide delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), que bloquea la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) hipotalámica y la producción de hormona luteinizante (LH) por la adenohipófisis, reduciendo la producción de testosterona. Puede producir oligozoospermia, disminución de la motilidad y alteración en la morfología, así como anomalías en la reacción del acrosoma.

El consumo de cocaína empeora la espermatogénesis y aumenta la probabilidad de aborto.

Finalmente, la relación entre cafeína e infertilidad no está clara, aunque parece que un consumo superior a cinco tazas al día puede estar relacionado con un incremento en la tasa de aborto.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

Evitar el uso de plásticos para minimizar la liberación de BPA o ftalatos. Como alternativa utilizaremos envases de vidrio, acero inoxidable o madera. Evitar alimentos envasados con film de PVC (**nivel de evidencia Ia**).

Recomendación de buena práctica clínica

Reducir el consumo de alimentos enlatados. El interior de las latas se recubre con una delgada capa plástica, principalmente compuesta de resinas epoxi, que liberan BPA en la comida.

Recomendación de buena práctica clínica

Elegir verduras y frutas de cultivo orgánico. Pelar las frutas y verduras y su lavado sistemático reduce la carga de pesticidas. Optar por el consumo de pescados de pequeño tamaño para minimizar la exposición a metales pesados, como el mercurio.



Recomendación de grado A

Debemos informar exhaustivamente a las parejas que el tabaco disminuye las posibilidades de concebir tanto de forma espontánea como a través de los TRA (**nivel de evidencia Ia**).

Recomendación de grado A

Se debe recomendar un consumo moderado de alcohol que no sobrepase las tres-cuatro bebidas alcohólicas a la semana, con abstinencia completa durante el embarazo, ya que supone un riesgo para el neurodesarrollo fetal (**nivel de evidencia Ia**). También deberemos aconsejar un consumo no superior a dos tazas de café al día y eliminar el consumo de drogas, como cocaína y marihuana (**nivel de evidencia IIb**).

Recomendación de buena práctica clínica

Sería recomendable una difusión mayor acerca de los riesgos que supone la exposición a dichas sustancias y una legislación más severa que impida o minimice el uso de este tipo de tóxicos, haciendo más hincapié si cabe sobre las etapas sensibles del desarrollo y la edad fértil.

RESPUESTA

Cada vez tenemos una mayor capacidad para cuantificar contaminantes y tóxicos ambientales en muestras biológicas humanas con el fin de identificar el papel del ambiente en la fertilidad. En los últimos años, aunque varios estudios reportan alteraciones a nivel reproductivo en relación a la exposición con estos compuestos, algunas publicaciones muestran un resultado contradictorio y no uniforme. En esa línea son necesarios más trabajos que cuantifiquen y definan exposiciones de riesgo y monitorización de niveles a partir de los cuales se pueda suponer la aparición de patología, así como factores individuales que influyan en su desarrollo (perfil genético proinflamatorio, menor capacidad de detoxificación, etc.) para identificar riesgos personalizados y valorar opciones terapéuticas relacionadas con el origen de la alteración.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- De Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):21.
- Krieg S, Shakine L, Lathi R. Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage. *Fertil Steril*. 2016;106(4):941-7.
- Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *J Endocrinol*. 2017;233(3):R109-R129.
- Sansone A, Di Dato C, De Angelis C, Menafra D, Pozza C, Pivonello R, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):3.

II. DIAGNÓSTICO EN MEDICINA REPRODUCTIVA

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX



II.1 Estudio básico de la disfunción reproductiva en la mujer

¿Son útiles las relaciones sexuales programadas? ¿Qué nivel de fiabilidad tienen los test de ovulación?

José Luis Gómez Palomares

Clínica CEFIVBA-Wilson Fertility. Mallorca

Palabras clave: ovulación, test de LH, progesterona, temperatura basal, moco cervical.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El periodo dentro del ciclo ovárico en el que la concepción es más probable oscila, aproximadamente, entre los 5 días antes de la ovulación y unas horas después de la misma (Manders, 2015). Los test de ovulación podrían aumentar la probabilidad de conseguir un embarazo si las relaciones sexuales se programan dentro de este periodo. Esta hipótesis es controvertida. En una carta al editor de la revista *Human Reproduction* publicada en 2005, H.K.A. Snick dejaba claro que, según su opinión, las relaciones sexuales programadas mediante test para detectar la ovulación no podían recomendarse hasta que no se demostrara su eficacia con ensayos clínicos bien diseñados. Cuatro años después, en septiembre de 2009, la misma revista publicó una contestación a aquella carta en la que se reprochaba a Snick que las mujeres tenían derecho a conocer su cuerpo. La última revisión Cochrane sobre este asunto concluye que no hay suficiente evidencia para llegar a una conclusión sobre la efectividad de las relaciones sexuales programadas atendiendo a un test de ovulación. Aunque podrían aumentar las opciones de conseguir un embarazo, deja claro que la calidad actual de esta evidencia es baja o muy baja (Manders *et al.*, 2015) (**recomendación de grado D**).

Según la guía británica NICE (National Institute for Health and Care Excellence) sobre la valoración y tratamiento de las parejas con problemas de fertilidad, es suficiente con recomendar tener relaciones sexuales cada 2-3 días para optimizar las posibilidades de gestación (guía NICE, 2013) (**recomendación de grado C**).

De todos los test analíticos para confirmar la ovulación, la determinación de la concentración de progesterona en la fase media lútea es la que presenta una relación coste-eficacia superior (**recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb**). Se deter-



minará, si se considera oportuno, 1 semana antes de la fecha esperada de la siguiente regla en lugar de en un determinado día del ciclo. Un valor superior a 10 ng/ml hace sospechar que se ha producido una ovulación reciente. Pero en la mayoría de los casos es suficiente con la anamnesis para diagnosticar que una mujer ovula con regularidad. En las mujeres ovuladoras, el ciclo es regular y predecible (guía NICE, 2013; Practice Committee of the ASRM, 2015).

La determinación de la temperatura basal no puede definir con fiabilidad la ovulación y puede resultar tediosa (Practice Committee of the ASRM, 2015). La guía NICE del 2013 tampoco recomienda realizarla.

La detección del pico de hormona luteinizante (LH) en orina es otro método para determinar indirectamente la ovulación, pero la sencillez de uso y fiabilidad varían entre los distintos kits comerciales (Practice Committee of the ASRM, 2015). Como mínimo, puede haber falsos positivos hasta en un 7 % de los casos. La presencia de un moco cervical claro, filante, como clara de huevo, predice mejor el periodo de mayor fertilidad que el calendario menstrual, la temperatura corporal basal o el pico de LH en orina (Pfeifer *et al.*, 2017) **(recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb)**.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de buena práctica clínica

Una mujer joven con un ciclo menstrual regular es muy probable que ovule y no precisará de más test para confirmarlo.

Recomendación de buena práctica clínica

En la mayoría de las parejas es suficiente con tener relaciones sexuales cada 2 o 3 días, sin ser necesario realizar test para determinar la ovulación.

Recomendación de grado B

La determinación de progesterona en la fase media lútea es la que presenta una relación coste-eficacia superior para diagnosticar la ovulación, aunque no es preciso realizarla en la mayoría de las ocasiones **(nivel de evidencia IIb)**.

Recomendación de grado B

Los cambios en el moco cervical predicen mejor el periodo de mayor probabilidad para la concepción que el calendario menstrual, la temperatura corporal basal o el pico de LH en orina **(nivel de evidencia IIb)**.

RESPUESTA

Según la evidencia disponible, las relaciones sexuales programadas no son más útiles que las relaciones periódicas cada 2-3 días.

Los test de ovulación tienen una baja fiabilidad.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Manders M, McLindon L, Schulze B, Beckmann MM, Kremer JAM, Farquhar C. Timed intercourse for couples trying to conceive. Manders M, editor. Cochrane Database Syst Rev. 2015;3:CD011345.
- National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. CG156. Guía NICE 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg156>.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Optimizing Natural Fertility: A Committee Opinion. Fertil Steril. 2017;107(1):52-8.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2015;103(6):e44-50.

¿Qué patologías deberían ser investigadas en la anamnesis de la primera visita de la pareja por su especial incidencia en el ámbito de la fertilidad?

José Luis Gómez Palomares

Clínica CEFIVBA-Wilson Fertility. Mallorca

Palabras clave: estudio de la infertilidad, anamnesis, valoración de la infertilidad, entrevista clínica.

RESPUESTA

La entrevista clínica de la pareja con una disfunción reproductiva ha de abarcar los siguientes aspectos:

- **Ciclo menstrual:** un ciclo regular, acompañado de tensión mamaria o dolor en mitad del mismo, sugiere un ciclo ovulatorio. La dismenorrea intensa debe dirigirnos a descartar una endometriosis (Kuohung, 2015).

La terminología más frecuentemente utilizada, según la guía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) sobre la amenorrea primaria y secundaria y el sangrado infrecuente, es la que sigue:

- Amenorrea: ausencia de menstruación.
- Amenorrea primaria: ausencia de menstruación a los 16 años en presencia de otras características sexuales secundarias o si no ha ocurrido la menstruación a los 14 años en ausencia de características sexuales secundarias.
- Amenorrea secundaria: desaparición de la menstruación por un periodo mayor a 6 meses.
- Hipomenorrea: disminución anormal del flujo menstrual o de la duración de la menstruación, pero con intervalos menstruales.
- Hipermenorrea, menorragia o polihipermenorrea: aumento anormal del flujo menstrual o de la duración de la menstruación.
- Sangrado infrecuente: se prefiere esta expresión a la de oligomenorrea. Se define como la existencia de ciclos menstruales cuya duración es superior a 45 días e inferior a 6 meses. La causa más frecuente en la adolescente es la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario. Otras causas son el síndrome del ovario poliquístico (SOP), la alteración del peso corporal, el estrés, el exceso de ejercicio físico o la hiperprolactinemia.



- **Duración de la disfunción reproductiva:** peor pronóstico si la duración es superior a 3 años.
- **Antecedentes médico-quirúrgicos:** enfermedades autoinmunes o crónicas que puedan tener relevancia o que obliguen a pedir una valoración complementaria por parte de otro especialista, por ejemplo, un endocrino o un hematólogo. Aparición de galactorrea o patología tiroidea. El hirsutismo puede ser un signo de una forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita. Cirugías previas. Criptorquidia.
- **Antecedentes ginecológicos:** historia de enfermedades de transmisión sexual, enfermedad pélvica inflamatoria, alteraciones en la citología para el despistaje del cáncer de cérvix, miomas, quistes ováricos, uso de dispositivos intrauterinos (Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion, 2015).
- **Historia obstétrica:** se ha de detallar la evolución de cualquier gestación previa. Ayuda a sospechar si han existido eventos relacionados con la infertilidad y a prevenir complicaciones en las gestaciones futuras (Kuohung, 2015).
- **Historia sexual:** frecuencia de relaciones sexuales. El uso de lubricantes puede ser tóxico para los espermatozoides (Kuohung, 2015).
- **Historia familiar:** se ha de indagar en la existencia de disfunción reproductiva, malformaciones congénitas o retraso mental en la familia. El síndrome del cromosoma X frágil es la causa más frecuente de retraso mental heredado. Una mujer con premutaciones en rango patológico del cromosoma X frágil puede padecer fallo ovárico precoz. También puede tener relevancia la existencia de eventos trombóticos en la familia.
- **Toma de medicación o complementos vitamínicos:** no es infrecuente que se consuman polivitamínicos o productos de herbolario.
- **Estilo de vida:** ocupación, sedentarismo, ejercicio, estrés, cambios de peso, dietas, hábito tabáquico, consumo de alcohol u otras drogas. El consumo de cannabis puede aumentar la frecuencia de anomalías cromosómicas y la fragmentación del ADN espermático (Verhaeghe, 2020) (**recomendación de grado C**). En el varón se ha de valorar también la exposición a tóxicos medioambientales o al calor excesivo (Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion, 2015).
- **Resultado** de cualquier tratamiento de medicina reproductiva realizado con anterioridad.
- **Alergias:** diversos medicamentos de uso casi sistemático en los tratamientos de reproducción asistida contienen alérgenos que pueden hacer no aconsejable su uso. Algunos preparados de progesterona contienen aceite de cacahuete. Agentes anestésicos, como el propofol, pueden generar reacciones alérgicas a personas hipersensibles a la soja, huevo o frutos secos.



CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de buena práctica clínica

La anamnesis ha de ser detallada e incluir a ambos miembros de la pareja.

Recomendación de buena práctica clínica

La primera visita se ha de programar con el tiempo suficiente como para completarla en profundidad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Kuohung W, Hornstein MD. Evaluation of female infertility. In: Post T (ed.). Waltham (MA): UpToDate; 2015.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril. 2015;103(3):e18-e25.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2015;103(6):e44-e50.
- Verhaeghe F, Di Pizio P, Bichara C, Berby B, Rives A, Jumeau F, et al. Cannabis Consumption Might Exert Deleterious Effects on Sperm Nuclear Quality in Infertile Men. Reprod Biomed Online. 2020;40(2):270-80.

¿Qué pruebas analíticas no hormonales deben incluirse en el estudio básico de la pareja subfértil?

José Luis Gómez Palomares

Clínica CEFIVBA-Wilson Fertility. Mallorca

Palabras clave: serología, *Chlamydia*, cariotipo, TSH, prolactina.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La primera consulta de una pareja con disfunción reproductiva es también una consulta preconcepcional. Además del estudio analítico destinado a evaluar la reserva y función ovárica, se ha de completar el estudio con las siguientes pruebas analíticas (SEGO, 2011; NICE, 2013) (**recomendación de buena práctica clínica**):

En la mujer

- Hemograma completo y estudio de coagulación.
- Bioquímica general, valorando sobre todo la glucemia.
- Grupo sanguíneo y Rh.
- Serología de rubéola, sífilis, hepatitis B y C, toxoplasmosis y VIH.
- Sistemático de orina. Proteinuria.
- Citología vaginal reciente.

En el varón

- Serología frente a hepatitis B y C, VIH y sífilis.

Existe otra serie de pruebas analíticas cuya indicación entraña cierto grado de controversia:

- **Prolactina:** debe solicitarse solamente en casos de pacientes con ciclos menstruales irregulares, anovulación o galactorrea (Estudio de la pareja con disfunción reproductiva, SEF 2017). **Recomendación de grado B, nivel de evidencia IIa.**
- **Tirotropina (TSH):** tampoco es una prueba que se deba solicitar de forma rutinaria. Solamente se solicitará en pacientes con sospecha de patología tiroidea o alteraciones menstruales (Correa Rancel M, 2017). **Recomendación de grado B, nivel de evidencia IIa.**

- **Cariotipo:** se debe realizar un cariotipo a las mujeres con fallo ovárico precoz o con abortos de repetición (Llácer J *et al.*, 2017). **Recomendación de grado D.** En el varón se recomienda solicitarlo en los casos de azoospermia no obstructiva, oligozoospermia severa (< 5 millones/ml), y en las parejas con abortos de repetición (Llácer J *et al.*, 2017). **Recomendación de grado D.**
- ***Chlamydia trachomatis*:** existe controversia sobre si a todas las pacientes que van a ser sometidas a procesos diagnósticos y terapéuticos que conlleven la manipulación uterina se les debe realizar un test diagnóstico para valorar si existe infección por *Chlamydia*. De realizarse, la prueba más fiable es la detección de ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por encima de la toma endocervical o en orina (Correa Rancel M, 2017). **Recomendación de grado D.**

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de buena práctica clínica

Además del estudio preceptivo de la disfunción reproductiva se realizará un estudio preconcepcional.

Recomendación de grado B

No es preciso estudiar los niveles de prolactina y TSH a todas las pacientes infértiles (nivel de evidencia IIa).

Recomendación de grado D

No es preciso solicitar un cariotipo a todas las mujeres y hombres con disfunción reproductiva.

RESPUESTA

A ambos miembros de la pareja con disfunción reproductiva se les ha de solicitar una serología. A la mujer, además, se le pedirá un hemograma, una glucemia, una determinación de su grupo sanguíneo y factor Rh, así como una proteinuria.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Correa Rancel M. Estudio de la pareja con disfunción reproductiva. Guías de Práctica clínica de la Sociedad Española de Fertilidad 2017. Disponible en: www.sefertilidad.com.
- Llácer J, Bernabéu A, Bernabéu R. Estudios genéticos en la disfunción reproductiva. Diagnóstico genético preimplantatorio. Consejo preconcepcional. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Fertilidad 2017. Disponible en: www.sefertilidad.com.
- National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. CG156. Guía NICE 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg156>.
- Protocolos ProSEGO. Consulta Preconcepcional. Prog Obstet Ginecol. 2011;54: 272-80.

Además de la hormona antimülleriana y del recuento de folículos antrales, ¿tiene sentido solicitar de rutina FSH, LH y 17- β -estradiol en el estudio básico de la disfunción reproductiva? ¿En qué casos estaría especialmente indicada su solicitud?

Bárbara Romero Guadix

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Palabras clave: reserva ovárica, estradiol, hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, FSH, LH.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La reserva ovárica (RO) puede verse influenciada por la edad, la genética y las variables ambientales. En la actualidad, los test de RO más utilizados y fiables son la hormona antimülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales (RFA).

Hasta en un 15-25 % de los casos de esterilidad encontramos desórdenes ovulatorios, destacando el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la amenorrea central (hipogonadismo hipogonadotrofo), el fallo ovárico (hipogonadismo hipergonadotrofo), la hiperprolactinemia y las disfunciones tiroideas. La determinación de la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH) y el 17- β -estradiol (E_2) podrían ayudar a identificar la causa de esta oligo/anovulación.

Valores elevados de FSH ($> 10-20$ UI/l) son indicativos de baja RO, tienen un moderado poder predictor en la baja respuesta a la estimulación ovárica en fecundación *in vitro* (FIV) y carecen de poder predictivo para la hiperrespuesta. Tampoco son predictores de probabilidad de gestación. La alta variabilidad de la FSH hace recomendable repetir su determinación cuando no concuerda con la información clínica de la que disponemos, ya que una determinación aislada, sobre todo en mujeres menores de 40 años, tiene mucho menos valor predictivo que unos niveles persistentemente elevados. Además de esta variabilidad inter e intraciclo, requiere un eje hipotálamo-hipófiso-ovárico funcional y debe realizarse en fase folicular temprana (2.º-5.º día de ciclo), mejorando su sensibilidad si se combina con la E_2 basal. El nivel sérico aislado de E_2 en fase folicular



precoz es poco fiable como test de valoración de la RO. Cuando la concentración de FSH basal es normal, pero la concentración de E_2 basal es $> 60-80$ pg/ml, se asocia a ciclos cortos y a una posible baja respuesta a la estimulación. La LH no es marcador de RO ni predictor de respuesta a la estimulación ovárica, aunque su determinación puede ayudar en el diagnóstico de anovulación.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado B

La mayoría de las sociedades científicas (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists –RCOG–, American College of Obstetricians and Gynecologists –ACOG–, European Society of Human Reproduction and Embryology –ESHRE–, Sociedad Española de Fertilidad –SEF–) recomiendan la evaluación de la RO en pacientes > 35 años o en mujeres más jóvenes con sospecha de baja respuesta (ciclos irregulares, historia de cirugía ovárica previa, tratamientos de quimioterapia o radioterapia, esterilidad de origen desconocido) o antecedentes de fallo ovárico precoz en la familia.

Recomendación de grado B

En mujeres con ciclos irregulares se aconseja la valoración de la RO para realizar un diagnóstico diferencial entre la anovulación y el fallo ovárico.

Recomendación de grado C

Valores de FSH elevados entre el 2.º y el 5.º día del ciclo menstrual se relacionan con baja respuesta a la estimulación, pero no con una imposibilidad para concebir.

Recomendación de grado C

El nivel de E_2 basal tiene una escasa capacidad predictiva como test de RO, como predictor de respuesta ovárica a la estimulación y como predictor de probabilidad de embarazo.

Recomendación de grado B

La combinación de la edad, junto con el RFA y la AMH o la FSH, podrían ser planteados como los mejores marcadores para predecir la respuesta ovárica al tratamiento de estimulación con gonadotropinas, pero no predicen la posibilidad de gestación. Las guías de recomendación clínica aconsejan que sea el Centro de fertilidad el que decida el orden de elección y la preferencia de estos test de valoración de la RO, en función de sus posibilidades diagnósticas, del laboratorio y de las capacidades del ecografista.

Recomendación de grado B

La AMH y el RFA, utilizados de forma aislada o en combinación, son más eficaces para estimar el riesgo de baja respuesta al tratamiento que la FSH.

Recomendación de grado B

Ninguna prueba ni combinación de pruebas es mejor que la edad en la predicción de la probabilidad de embarazo.



RESPUESTA

Si bien en la actualidad no existe un test de RO perfecto, tanto el RFA como la AMH tienen un buen valor predictivo y mayor valor clínico que la FSH y el E_2 . En mujeres con ciclos irregulares, la determinación de FSH, LH y E_2 podrían ayudar a identificar los casos de oligo/anovulación y su causa.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- NICE guidelines. Fertility Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: RCOG Press; 2013.
- Pérez de la Blanca E. Estudio de la Reserva Funcional Ovárica. Guía de Práctica Clínica SEF-SEGO. Disponible en: <https://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia2.pdf>.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic valuation of the infertility female: a committee opinion. Fertil Steril. 2012;98:302-7.
- SOGC Clinical Practice Guideline. Advanced Reproductive age and fertility. J Obstet Gynaecol Can. 2011;269:1165-74.
- Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. Am J Obstet Gynecol. 2017; 217(2):129-40.

¿Está vigente la laparoscopia como método diagnóstico en el siglo XXI? ¿En qué casos estaría especialmente indicada su realización?

Bárbara Romero Guadix

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Palabras clave: laparoscopia, esterilidad.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La opinión mayoritaria sobre la laparoscopia (LPS) como método diagnóstico en la disfunción reproductiva es que no debe realizarse de entrada, basándose en que los hallazgos durante la misma o las posibles intervenciones que se realicen y que puedan tener un efecto positivo sobre la fertilidad no compensan ni mejoran la eficacia de las técnicas de reproducción asistida (TRA).

Sí podría estar indicada en determinadas situaciones:

- La LPS está considerada el “*gold standard*” en la valoración de la permeabilidad tubárica al combinarla con la cromopertubación. Aun así, está cuestionada como procedimiento de primera elección, a excepción de que se sospeche una patología susceptible de beneficio quirúrgico, ya que es una técnica cara, invasiva, con más complicaciones y que requiere más tiempo para realizarla que la histerosalpingografía (HSG), considerada actualmente el método de elección para la evaluación de la permeabilidad tubárica (**recomendación de grado A**). Sin embargo, la HSG presenta limitaciones para la detección de alteraciones tubáricas y peritoneales. Por ello, el procedimiento de elección vendrá determinado por las circunstancias clínicas de ambos miembros de la pareja. En mujeres infértiles con dolor pélvico crónico o sospecha de factor tubárico (historia de cirugía pélvica, dismenorrea, peritonitis...) podría indicarse una LPS, principalmente cuando existen fracasos previos de TRA.
- En la endometriosis no se debe realizar una LPS con la finalidad exclusiva de estimar el pronóstico de fertilidad natural. El estadio de la endometriosis no ha mostrado efecto sobre la probabilidad de gestación clínica espontánea. Tampoco

mejora los resultados cuando se indica previa a una fecundación *in vitro* (FIV) (**recomendación de grado A**). En mujeres infértiles con endometrioma < 3 cm no hay evidencia de que la quistectomía previa a TRA mejore las tasas de embarazo (**recomendación de grado A**). En el caso de realizarla, la ablación de las lesiones endometrióticas, junto con adhesiolisis, parece mejorar la fertilidad (**recomendación de grado A**).

- En cuanto a los miomas subserosos-intramurales que deforman la cavidad uterina, que afectan a la función tubárica o que pudieran representar un problema para un posible embarazo, deberían ser extirpados mediante LPS preferiblemente a la laparotomía (**recomendación de grado B**).
- En el caso del hidrosalpinx, está absolutamente indicada la salpinguectomía por LPS (**recomendación de grado A**).
- Otra indicación de la LPS es el *drilling* ovárico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) resistentes al citrato de clomifeno, ya que es tan eficaz como las gonadotropinas y no aumenta el riesgo de gestación múltiple (**recomendación de grado A**).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado B

La LPS no es una prueba de primera línea diagnóstica, salvo que exista una patología pélvica objetivable y susceptible de beneficio quirúrgico.

Recomendación de grado B

Puede indicarse una LPS en lugar de la HSG cuando se sospeche una patología como la endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, etc., en las que el abordaje laparoscópico permita a su vez la corrección quirúrgica.

Recomendación de grado B

Cuando en el transcurso de una LPS se observen adherencias, la adhesiolisis mejora las posibilidades de gestación.

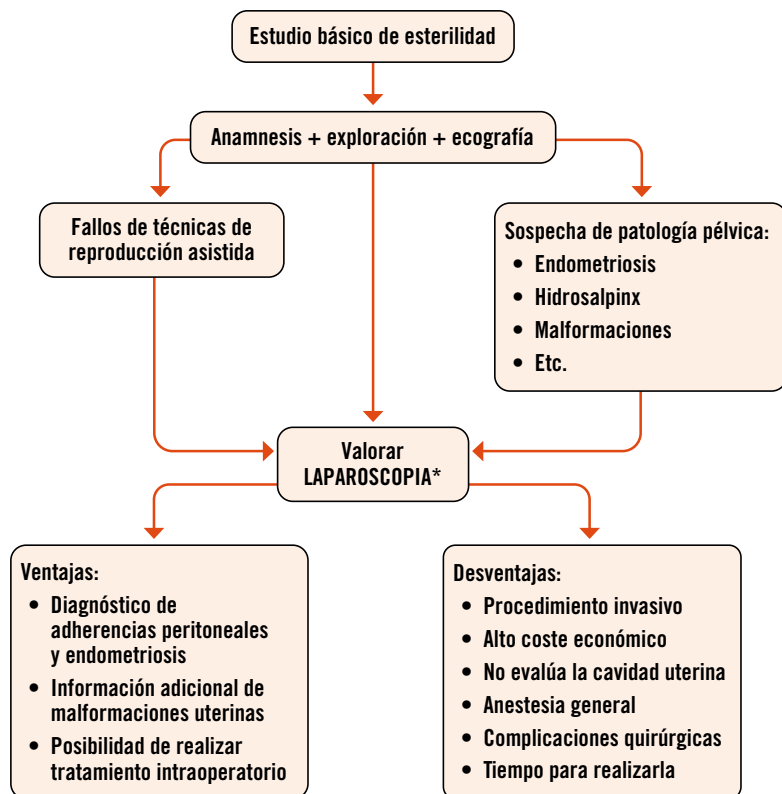
Recomendación de grado C

En mujeres jóvenes con esterilidad sin causa podría ofrecerse una LPS diagnóstica previa a la TRA.

Recomendación de grado A

Ante la sospecha de hidrosalpinx por ecografía, debe recomendarse una LPS con salpinguectomía, previa a la TRA.

RESPUESTA



* Teniendo en cuenta siempre los riesgos y los antecedentes de cirugías previas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alonso Zafra J. Estudios endoscópicos diagnósticos e indicaciones quirúrgicas en la disfunción reproductiva. Guía de Práctica Clínica SEF-SEGO; 2017.
- Guía de Práctica Clínica de Endometriosis: Manejo de la paciente con endometriosis durante la Edad Fértil. SEF 2018.
- National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. CG156. Guía NICE 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg156>.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2015;103(6):e44-50.

¿Cuándo está indicada la realización de una histeroscopia diagnóstica en el estudio de la disfunción reproductiva?

Bárbara Romero Guadix

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

Palabras clave: histeroscopia, infertilidad.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El papel de la histeroscopia (HSC) en medicina reproductiva es una práctica aún en debate. En manos expertas es un procedimiento seguro, efectivo y mínimamente invasivo, que permite no solo una evaluación del canal cervical y la cavidad uterina, sino también el eventual tratamiento de patologías intracavitarias que pueden afectar a la fertilidad.

Su indicación rutinaria durante el estudio básico de esterilidad es controvertida. Para las sociedades europea, americana y española (European Society of Human Reproduction and Embryology –ESHRE–, American Society for Reproductive Medicine –ASRM–, Sociedad Española de Fertilidad –SEF–) y el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE), la HSC no debe ser ofrecida como parte del estudio básico de esterilidad, sino que debería reservarse para confirmar dudas diagnósticas o en casos seleccionados. En la actualidad, no hay evidencia de alta calidad que apoye el uso rutinario de la HSC en la población general de mujeres subfértiles con una ecografía o histerosalpingografía normal en el estudio básico de fertilidad para mejorar las tasas de éxito reproductivo.

Previamente a las técnicas de reproducción asistida (TRA), existe controversia sobre si realizarse de rutina previa a una fecundación *in vitro* (FIV) a todas las pacientes o solo a las que presenten alteraciones de la cavidad o fallos repetidos de FIV. Algunos autores han encontrado por HSC anomalías endometriales y de la cavidad uterina hasta en el 25-38 % de las mujeres estériles, en particular cuando se han producido fallos previos de TRA, pudiendo contribuir su realización a mejorar los resultados reproductivos. Sin embargo, la evidencia es de baja calidad. En los últimos metaanálisis, si se incluyen todos los estudios, se sugiere que realizar una HSC antes de la FIV puede aumentar las tasas de embarazo y nacidos vivos; sin embargo, los resultados agrupados de los únicos dos ensayos con bajo riesgo de sesgo no mostraron un beneficio de la HSC antes de la FIV (Cochrane, 2019).

Sus indicaciones incluyen:

- Pólipos, septos > 1 cm y sinequias, que deben ser resecados, al igual que los miomas submucosos que protruyen en cavidad, aunque la calidad de la evidencia es baja.



- El 10-20 % de los abortos de repetición se relacionan con malformaciones uterinas congénitas, sobre todo el útero septo, cuyo tratamiento mejoraría las tasas de embarazo evolutivo. En cuanto a las sinequias intrauterinas, miomas, adenomiosis o pólipos, no está claro que sean causa de abortos de repetición. De todas maneras, pueden interferir en la implantación y parece que su exéresis puede reducir la posibilidad de aborto.
- En el fallo de implantación hay evidencias suficientes de la utilidad de la HSC, ya que se ha estimado que el 20-50 % de estas pacientes pueden presentar patología intracavitaria (evidente o “sutil”). Además de visualizar la cavidad para corregir los hallazgos, permitiría la valoración de una endometritis crónica.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado B

La HSC es la prueba *gold standard* para valorar las anomalías uterinas, puesto que permite el acceso directo a la cavidad.

Recomendación de grado B

La HSC no debería realizarse como estudio inicial de esterilidad, pues una ecografía vaginal detecta de forma más eficiente la existencia de patología a nivel uterino.

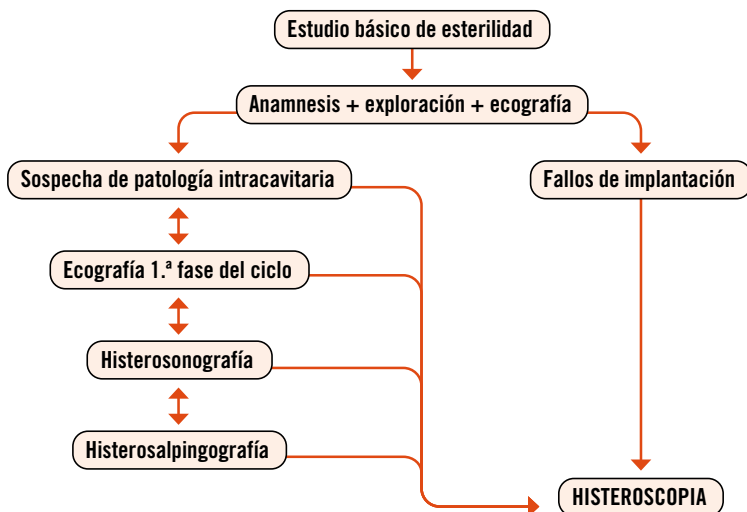
Recomendación de grado B

La HSC estaría especialmente indicada ante la sospecha de patología uterina susceptible, tras su tratamiento, de mejorar las expectativas de fertilidad.

Recomendación de grado B

En los casos de fallos de implantación, la evaluación diagnóstica debe incluir una HSC.

RESPUESTA



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cholkari-Singh A, Sasaki KJ. Hysteroscopy for infertile women: a review. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(3):353-62.
- Genovese F, Di Guardo F, Monteleone MM, D'Urso V, Colaleo FM, Leanza V, et al. Hysteroscopy as An Investigational Operative Procedure in Primary and Secondary Infertility: A Systematic Review. *Int J Fertil Steril*. 2021;15(2):80-7.
- Kamath MS, Bosteels J, D'Hooghe TM, Seshadri S, Weyers S, Mol BWJ, et al. Screening hysteroscopy in subfertile women and women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD012856.
- National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. CG156. Guía NICE 2013. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg156>.



II.2. Estudio básico de la disfunción reproductiva en el varón

¿Qué sensibilidad y especificidad tiene el seminograma básico en el estudio del varón? ¿Cuándo está indicado repetir un seminograma?

Lluís Bassas Arnau

Fundación Puigvert. Barcelona

Palabras clave: análisis de semen, infertilidad masculina, diagnóstico, espermatozoide.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El seminograma convencional aporta información muy útil sobre el estado funcional del testículo y de las glándulas del tracto genital masculino. Sin embargo, la capacidad de los parámetros seminales para diagnosticar la infertilidad masculina es limitada, a pesar de constituir la principal prueba de laboratorio disponible, y de que sea utilizada como herramienta de cribado inicial.

Los parámetros seminales se superponen notablemente entre pacientes fértiles e infértiles, y la sensibilidad (infértiles diagnosticados correctamente) de los parámetros seminales es inferior al 45 % cuando se aplican los límites de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 5.^a edición. Por su parte, la especificidad estaría entre el 80-90 %. Para mejorar las características metrológicas del seminograma es importante reducir su variabilidad total. Se ha propuesto también la creación de variables combinadas y la modificación de los límites de referencia en función de la necesidad de ser usada para cribado o bien como confirmación diagnóstica.

Las recomendaciones de diversas sociedades científicas sobre el número de especímenes que deben analizarse para establecer el diagnóstico seminal son discordantes. Mientras que la American Urological Association/American Society for Reproductive Medicine (AUA/ASRM), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y la OMS recomiendan confirmar los resultados iniciales en una segunda muestra por lo menos, otros organismos, como la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) o la European Association of Urology (EAU), y autores consideran que



es suficiente un solo análisis de buena calidad. El coeficiente de correlación intraclase de muestras repetidas indicaría que un solo seminograma suele ser suficiente para tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas en la amplia mayoría de los casos. De todos modos, aunque los valores medios de dos análisis consecutivos de un mismo individuo suelen ser parecidos, la proporción de especímenes discordantes (que pasan de patológico a normal o viceversa) puede llegar al 40 % de los casos. Por otra parte, son necesarias dos o más muestras para establecer los valores representativos propios de un paciente individual.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado C

La adhesión estricta a las normas preanalíticas y la aplicación de métodos robustos de análisis que mejoren la calidad de los resultados puede reducir la variabilidad del seminograma y mejorar en parte su utilidad diagnóstica.

Recomendación de grado B

La consideración del número de valores seminales que se desvían de la normalidad o la utilización de variables que integren distintos parámetros, como el total de espermatozoides móviles por eyaculado, aportan un mayor poder diagnóstico de la fertilidad masculina que la simple clasificación dicotómica basada en la presencia de una o más alteraciones en el seminograma.

Recomendación de grado B

Se acepta que los resultados de un solo análisis suelen ser suficientes para tomar decisiones terapéuticas, pero se recomienda repetir el seminograma si se encuentran alteraciones en uno o más parámetros, o si se pretende establecer los valores representativos de un paciente individual, así como para corregir los posibles factores de variabilidad que puedan afectar a los diversos parámetros seminales.

Recomendación de buena práctica clínica

La repetición estaría también indicada cuando la historia inicial revela factores de riesgo en el paciente, potencialmente causantes de infertilidad, y cuando los valores de los parámetros seminales se encuentren muy cerca de los límites inferiores de referencia (o en la zona intermedia, si se utilizan dos valores de corte), puesto que pequeños cambios en un nuevo seminograma pueden alterar los límites de decisión.

RESPUESTA

La eficacia del seminograma para diagnosticar la infertilidad masculina es baja, aunque algunas de las limitaciones se pueden reducir si se garantiza un estricto control de las condiciones preanalíticas y de los métodos de laboratorio. La evaluación cuantitativa del seminograma, tomando en consideración los distintos parámetros alterados, es mejor que la simple clasificación basada en una única variable.



El análisis de una sola muestra seminal suele ser suficiente para determinar la conducta diagnóstica y terapéutica, aunque se recomiendan nuevos análisis si se encuentran una o más anomalías u otros factores de riesgo asociados a la infertilidad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. Hum Reprod Update. 2017;23(6):660-80.
- Blickenstorfer K, Voelkle M, Xie M, Fröhlich A, Imthurn B, Leeners B. Are WHO Recommendations to Perform 2 Consecutive Semen Analyses for Reliable Diagnosis of Male Infertility Still Valid? J Urol. 2019;201(4):783-91.
- Gunalp S, Onculoglu C, Gurgan T, Kruger TF, Lombard CJ. A study of semen parameters with emphasis on sperm morphology in a fertile population: an attempt to develop clinical thresholds. Hum Reprod. 2001;16(1):110-4.
- Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al.; National Cooperative Reproductive Medicine Network. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. N Engl J Med. 2001;345(19):1388-93.

¿Qué límites en los parámetros clínicos y espermáticos aconsejan al clínico la derivación al andrólogo?

Lluís Bassas Arnau

Fundación Puigvert. Barcelona

Palabras clave: análisis de semen, infertilidad masculina, diagnóstico, anamnesis, examen físico.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Las directrices desarrolladas por algunas sociedades científicas (American Urological Association/American Society for Reproductive Medicine –AUA/ASRM–) recomiendan, en todos los cónyuges masculinos de parejas infértiles, una evaluación inicial, simultánea al estudio femenino, que incluya al menos la anamnesis reproductiva y un seminograma de buena calidad. Por otra parte, la European Association of Urology (EAU) recomienda, en la última edición de su guía de infertilidad masculina, realizar además un examen físico a todos los pacientes, a cargo de un facultativo con formación en Andrología Reproductiva. Otras sociedades (National Institute for Health and Care Excellence –NICE–, Sociedad Española de Fertilidad –SEF–) distinguen entre una evaluación inicial mínima basada únicamente en el seminograma y una evaluación óptima, recomendable, pero no obligatoria. En todo caso, si se encuentran factores de riesgo reproductivo, anomalías en examen físico o seminogramas alterados, deberá completarse el estudio mediante pruebas específicas, que se escogerán siguiendo un algoritmo de decisiones en función de los hallazgos. Hasta un 6 % de los pacientes estudiados por infertilidad pueden presentar enfermedades sistémicas graves, incluso sin repercusión en los parámetros seminales.

En la práctica clínica, los resultados del seminograma se usan a menudo como la principal herramienta de cribado inicial para decidir si es necesario un estudio andrológico más exhaustivo. Las pruebas diagnósticas de cribado deberían mostrar una elevada sensibilidad (infértiles con resultados patológicos), pero este no es el caso de los parámetros seminales, puesto que otros factores pueden contribuir al origen de la infertilidad. La disminución de los límites inferiores de referencia aplicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su 5.ª edición ha reducido aún más la sensibilidad del seminograma. En consecuencia, algunos varones con seminogramas anteriormente clasificados como patológicos pueden quedar excluidos de ulteriores estudios diagnósticos al ser reubicados en el grupo de normalidad al aplicarse los valores de referencia



actuales. Hay que reconocer aquí que los parámetros seminales se usan a menudo como pruebas confirmatorias para predecir los resultados de tratamientos reproductivos. Las pruebas de confirmación requieren de una elevada especificidad, con el fin de evitar la excesiva medicalización de los falsos positivos. Desafortunadamente, las propiedades metrológicas del seminograma no permiten aplicar los mismos valores de corte para ambas finalidades. Diversos autores han propuesto la utilización de dos puntos de corte o límites de decisión que definen tres grupos de valores: patológicos, indeterminados y normales. Es en la zona indeterminada en donde la evaluación andrológica y las pruebas complementarias cobran mayor valor. El Grupo de Interés en Andrología (SIGA) de la ESHRE ha defendido este punto de vista.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado B

La evaluación inicial de la infertilidad por factor masculino debe incluir una historia clínica y reproductiva, un examen físico general y genital, y al menos un análisis de semen realizado con métodos de alta calidad.

Recomendación de grado C

El examen completo a cargo del especialista en Andrología Reproductiva será obligado si se descubren factores de riesgo reproductivo o hallazgos patológicos en las exploraciones.

Recomendación de buena práctica clínica

En parejas con infertilidad persistente después de tratar el factor femenino patológico, esterilidad de causa desconocida, fracaso de las técnicas de reproducción asistida (TRA) y pérdidas gestacionales repetidas, debe considerarse la evaluación adicional del cónyuge masculino.

Recomendación de buena práctica clínica

Cuando el seminograma se utiliza para realizar un cribado diagnóstico, incluso los valores normales cercanos a los límites de referencia pueden justificar un examen andrológico más completo, especialmente si el paciente muestra circunstancias clínicas potencialmente causantes de subfertilidad.

RESPUESTA

La evaluación del varón infértil debe realizarse siempre que existan factores de riesgo reproductivo, alteraciones seminales o fracasos en las TRA. El estudio andrológico ideal debería realizarse en todos los pacientes, simultáneamente a la evaluación de la pareja femenina.

Cualquier anomalía, incluso leve, en uno o más parámetros seminales es indicación para una evaluación completa del factor masculino.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Björndahl L. What is normal semen quality? On the use and abuse of reference limits for the interpretation of semen analysis results. Hum Fertil (Camb). 2011;14(3):179-86.
- Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. Hum Reprod Update. 2010;16(3):231-45.
- Cruz N, Baena C. Primera consulta, historia clínica y exploración física. En: Cruz N (ed.). Tratado de andrología y medicina sexual, 1.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2011;146-152.
- EUA Guidelines on sexual and reproductive health: male infertility (28/05/2020). Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/#10>.

¿Cuándo está indicado un estudio de fragmentación del ADN espermático o una FISH de espermatozoides para ampliar el estudio del factor masculino?

Miguel Ruiz Jorro

CREA Medicina de la Reproducción. Valencia.

Palabras clave: FISH en espermatozoides, fragmentación del ADN espermático, aborto de causa masculina.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La presencia de alteraciones en el material genético del espermatozoide se relaciona con una reducción de su potencial reproductivo. En concreto, la existencia de aneuploidías y/o de roturas en el ADN se han relacionado con esterilidad, fallo de fecundación, bloqueo en el desarrollo embrionario, fallo de implantación, aborto y riesgo genético para la descendencia. La valoración de estos dos parámetros debería ser, por tanto, primordial en el estudio del factor masculino. Sin embargo, en el momento actual no existe un consenso unánime sobre su utilidad clínica. Hay dos motivos fundamentales: por una parte, la dificultad de valorar las consecuencias de las alteraciones nucleares del espermatozoide de forma independiente de las características funcionales del ovocito. Por otra, la fragmentación del ADN puede ser debida a causas muy distintas y tener consecuencias clínicas diferentes dependiendo de la extensión de la rotura y de que el daño afecte a una sola o a las dos cadenas de la molécula. Todo esto implica que la calidad de la evidencia médica, justificando la utilidad clínica de estas pruebas, sea moderada o baja.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado C

Se debe informar a los pacientes que un fallo testicular puede estar relacionado con mayor incidencia de aneuploidía espermática.

Recomendación de grado C

Se debe informar a los pacientes que una hibridación fluorescente *in situ* (FISH) en espermatozoides alterada puede dar lugar a una mayor incidencia de embriones aneuploides.



Recomendación de grado D

Se debe llevar a cabo una FISH en caso de sospecha de fallo testicular, alteraciones cromosómicas o determinados polimorfismos.

Recomendación de grado D

Se debe llevar a cabo una FISH en caso de oligozoospermia o teratozoospermia sin causas que las justifiquen.

Recomendación de grado D

Se debe llevar a cabo una FISH en caso de aborto de repetición, fallo de fecundación, fallo de implantación, aneuploidía embrionaria, fetal o en la descendencia.

Recomendación de grado B

Cuando está indicado, el estudio de la fragmentación de ADN espermático (FADN) puede mejorar el éxito reproductivo de forma natural o por reproducción asistida.

Recomendación de grado C

Se debe informar a los varones que determinados factores de riesgo (tabaco, café, ejercicio extremo, obesidad, síndrome metabólico, edad avanzada, exposición a sustancias gonadotóxicas, varicocele, inflamación urogenital...) pueden aumentar la tasa de FADN y reducir su potencial reproductivo.

Recomendación de grado B

Se debe informar a los pacientes con aborto de repetición o infertilidad idiopática que una FADN alterada puede reducir sus probabilidades de éxito reproductivo.

Recomendación de grado C

Se debe llevar a cabo una valoración de la FADN en caso de aborto de repetición, de forma natural o tras reproducción asistida.

Recomendación de grado D

Un test de FADN puede ayudar a elegir la realización de una u otra técnica de reproducción asistida.

Recomendación de grado C

Un test de FADN puede aportar información clínica en casos de fallo de inseminación artificial, fecundación *in vitro* (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Recomendación de buena práctica clínica

Ante una FISH o una FADN alterada es recomendable realizar un estudio andrológico clínico completo con el fin de identificar la etiología, gestionar los riesgos para la salud del paciente y su descendencia y valorar posibles opciones terapéuticas.

RESPUESTA

La FISH en espermatozoides y la fragmentación del ADN no son pruebas que deban ser solicitadas de inicio en el estudio de la fertilidad masculina, pero mejoran el diagnóstico cuando está indicada su valoración y, en determinados casos, permiten mejorar las opciones terapéuticas.

La FISH estaría indicada cuando se sospecha o confirma una disfunción en la espermatogénesis que pueda cursar con mayor incidencia de aneuploidía espermática, cuando existen alteraciones cromosómicas o determinados polimorfismos, teratozoospermia sin causa que la justifique y en casos de fallo de fecundación, fallo de implantación, aborto de repetición o aneuploidía embrionaria, fetal o en la descendencia.

La fragmentación de ADN estaría indicada en los que se sospecha una mayor producción de radicales libres (ROS) (varicocele, infección/inflamación de las glándulas accesorias de la vía seminal, hipertermia escrotal, factores relacionados con el estilo de vida, como exceso de ejercicio físico, tabaco, cafeína...), considerando antes la posibilidad de tratar la causa que la origina. También en edad paterna avanzada (> 45 años), astenozoospermia sin causa que la justifique, fallo de fecundación, fallo de implantación, bloqueo en el desarrollo embrionario y aborto de repetición. Estas dos últimas entidades parecen estar más relacionadas con roturas del ADN de doble cadena. Antes de solicitar esta prueba es fundamental considerar la calidad del gameto femenino, por el potencial reparador del ovocito de roturas en el ADN.

Ambas pruebas están también indicadas en caso de exposición a factores que puedan causar alteraciones meióticas o daño en el ADN, como determinados procesos neoplásicos (cáncer de testículo, linfomas...) o su tratamiento (radio o quimioterapia).

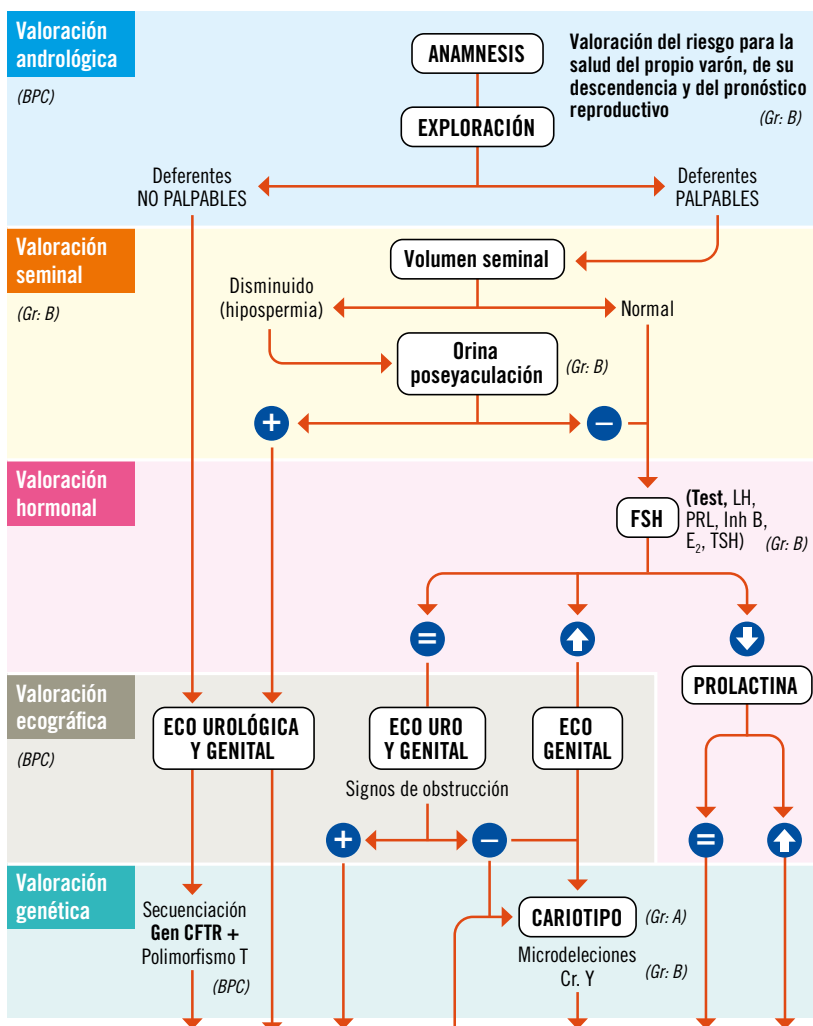
BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Esteves SC, Zini A, Matthew Coward R, Evenson DP, Gosálvez J, Lewis SEM, et al. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia*. 2021;53(2):e13874.
- Kuchakulla M, Narasimman M, Khodamoradi K, Khosravizadeh Z, Ramasamy R. How defective spermatogenesis affects sperm DNA integrity. *Andrologia*. 2021;53(1):e13615.
- Ramasamy R, Besada S, Lamb DJ. Fluorescent in situ hybridization of human sperm: diagnostics, indications, and therapeutic implications. *Fertil Steril*. 2014;102(6):1534-9.
- Tharakan T, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Hugh Jones T, Kadioglu A, et al. European Association of Urology Guidelines Panel on Male Sexual and Reproductive Health: A Clinical Consultation Guide on the Indications for Performing Sperm DNA Fragmentation Testing in Men with Infertility and Testicular Sperm Extraction in Nonazoospermic Men. *Eur Urol Focus*. 2021;S2405-4569(20)30319-9.

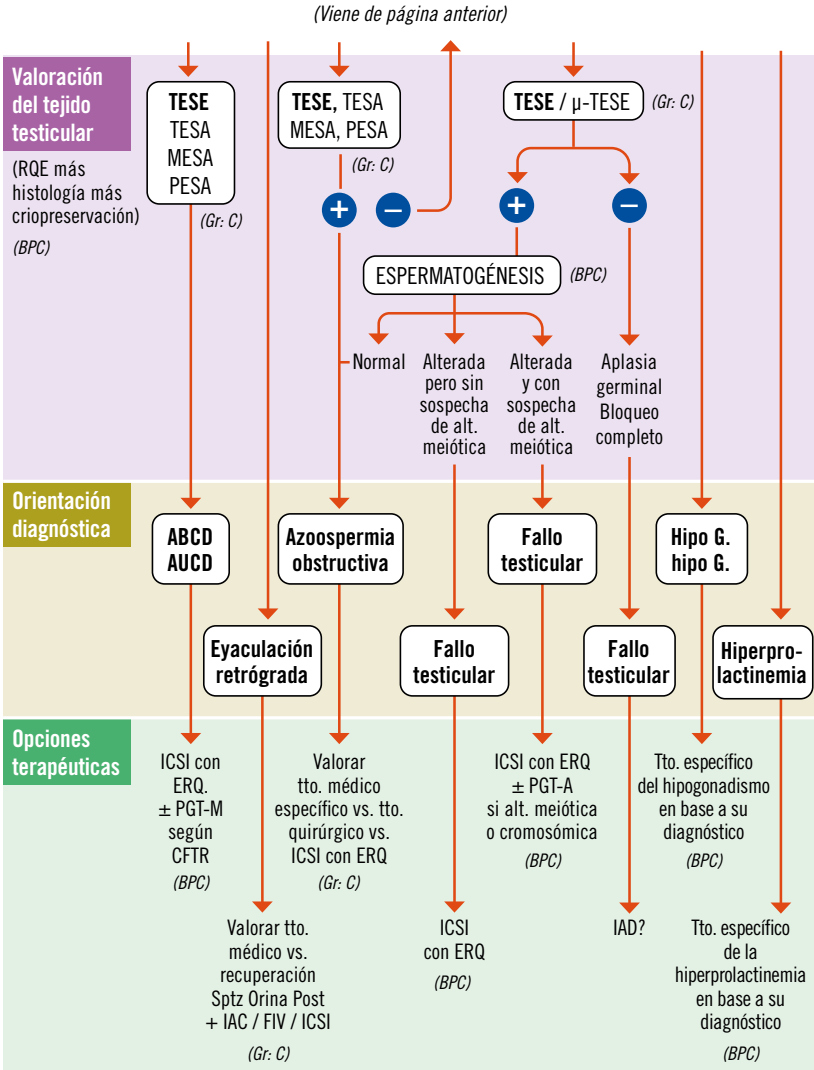
¿Cómo se debe realizar el estudio de una azoospermia?

Miguel Ruiz Jorro

CREA Medicina de la Reproducción. Valencia.



(Continúa en página siguiente)



ABCD: agenesia bilateral de conductos deferentes; **AUCD:** agenesia unilateral de conducto deferente; **BPC:** recomendación de buena práctica clínica; **CFTR:** gen del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; **Cr. Y:** cromosoma Y; **E₂:** estradiol; **ECO:** ecografía; **ERQ:** espermatozoides recuperados quirúrgicamente; **FIV:** fecundación *in vitro*; **FSH:** hormona foliculoestimulante; **PRL:** prolactina; **RQE:** recuperación quirúrgica de espermatozoides; **TESA:** aspiración testicular de espermatozoides; **TESE:** extracción testicular de espermatozoides; **Test:** testosterona; **PGT-A:** test genético preimplantación de aneuploidias; **PGT-M:** test genético preimplantación de enfermedades monogénicas; **TSH:** tirotropina.

Notas al algoritmo

- 1 La **valoración andrológica** en pacientes con azoospermia y el diagnóstico etiológico de la misma es fundamental para estimar posibles riesgos para la salud del paciente o de su descendencia, ya que la morbilidad y la mortalidad están aumentadas en caso de fallo testicular congénito. La anamnesis y la exploración física se centrarán en analizar factores relacionados con la función testicular o causantes de una posible obstrucción de la vía seminal. Se debe tener también en cuenta el factor femenino para considerar las diferentes opciones terapéuticas.
- 2 El **diagnóstico seminal** se debe confirmar en, al menos, dos muestras de semen correctamente obtenidas con análisis del sedimento poscentrifugación. Es fundamental el volumen seminal, el pH, la presencia de células de la línea espermática y la cantidad de leucocitos. Marcadores moleculares o bioquímicos específicos pueden ser de utilidad para orientar el diagnóstico.
- 3 La **valoración hormonal** está especialmente indicada cuando no hay sospecha inicial de obstrucción o de eyaculación retrógrada. De inicio, se debe analizar, al menos, hormona folículoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y testosterona. En caso de FSH y LH aumentadas o FSH y LH disminuidas, está indicado determinar la prolactina (PRL). Niveles aumentados de FSH, LH y testosterona pueden relacionarse con resistencia a andrógenos o con proceso neoplásico hipofisario, en cuyo caso la PRL estará también aumentada. En caso de hipogonadotropismo, se debe descartar hiperprolactinemia. Una ratio estradiol/testosterona aumentada puede indicar hipogonadismo funcional, que podría beneficiarse de tratamiento con inhibidores de la aromatasa.
- 4 La **valoración ecográfica** está indicada en la azoospermia por diversos motivos: la ecografía urológica (renal, vesical, prostática y vesicular) permite diagnosticar patología prostática que pudiera suponer obstrucción de la vía seminal (hiperplasia, quistes, fibrosis, quistes en vesículas seminales, etc.). Identifica, además, posibles alteraciones congénitas o agenesia a nivel renal, más frecuente en casos de agenesia de deferentes, especialmente si es unilateral. La ecografía genital (testicular, epididimaria y escrotal) permite identificar signos de obstrucción de la vía seminal (como dilatación o quistes a nivel epididimario), factores causantes de disfunción testicular, como el varicocele y, sobre todo, descartar procesos neoplásicos, especialmente a nivel testicular, significativamente más frecuentes en varones con azoospermia no obstructiva.
- 5 **Valoración genética.** El cariotipo en sangre periférica y el estudio de microdeleciones en el cromosoma Y (Yq) están especialmente indicados cuando no hay sospecha evidente de obstrucción de la vía seminal. La probabilidad de recuperación espermática es prácticamente nula en casos con deleciones completas de las subregiones AZFa o AZFb. En caso de deleciones limitadas a AZFc es posible obtener espermatozoides en, aproximadamente, la mitad de los casos. Se debe advertir que la descendencia masculina heredaría la delección y con ella el riesgo de infertilidad. La investigación de variantes patogénicas en el gen *CFTR* está indicada en casos de agenesia de deferentes.
- 6 La **valoración del tejido testicular** permite la recuperación quirúrgica de espermatozoides de testículo o epidídimo, el estudio histológico del tejido testicular y el análisis de alteraciones de la meiosis. La histología del tejido testicular se relaciona con la probabilidad de encontrar espermatozoides maduros en la biopsia. El estudio citológico puede detectar la presencia de células tumorales, por lo que está indicado hacer anatomía patológica al menos en la primera intervención de recuperación quirúrgica de espermatozoides. Además, es muy recomendable contar con la posibilidad de criopreservar los espermatozoides obtenidos para ser utilizados en tratamiento de reproducción asistida (TRA). Se puede intentar obtener espermatozoides de epidídimo (PESA, MESA) o de testículo. Si se va a hacer estudio histológico, la extracción quirúrgica del tejido testicular (TESE) ofrece mejor información que la aspiración percutánea.

nea (TESA). La obtención de múltiples fragmentos de diferentes zonas del testículo (TESE multifocal) mejora el pronóstico de recuperación espermática y el diagnóstico histológico.

- 7 La **“búsqueda de espermatozoides”** para intentar hacer un tratamiento de reproducción asistida con gametos propios hace que en más del 80 % de pacientes con azoospermia se alcance un **diagnóstico etiológico**, mientras que esto ocurre en menos del 25 % de los pacientes en los que hay espermatozoides suficientes para poder hacer una inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).
- 8 En la **agenesia bilateral de conductos deferentes (ABCD)** está indicado el estudio completo del gen *CFTR* más el polimorfismo T (poli-T), por la alta incidencia de variantes patogénicas (VP) (más del 80 % de pacientes). En caso de VP está indicado hacer el mismo estudio en la mujer y, en caso de presentar también alguna VP, estará indicado recomendar test genético preimplantación de enfermedades monogénicas (PGT-M) o bien diagnóstico prenatal. La **agenesia unilateral de conducto deferente (AUCD)** puede cursar con azoospermia si se asocia a patología secretora o excretora en el lado contralateral. Se asocia a agenesia renal con mayor frecuencia que la ABCD y presenta también una alta incidencia de variantes patogénicas en el gen *CFTR*.
- 9 En caso de **eyaculación retrógrada** confirmada, se puede valorar la posibilidad de tratamiento médico para conseguir eyaculación anterógrada. De lo contrario, si es posible recuperar espermatozoides móviles de la orina poseyaculación, se podrá plantear TRA, dependiendo del número de espermatozoides recuperables y del factor femenino.
- 10 Algunos casos de **azoospermia obstructiva** son susceptibles de tratamiento médico específico (procesos inflamatorios) o quirúrgico (resección transuretral de eyaculadores, reconstrucción microquirúrgica de la vía seminal...).
- 11 En caso de **azoospermia no obstructiva sin sospecha evidente de alteración meiótica** (hipoespermatogénesis, fibrosis/hialinización parcial de túbulos seminíferos...), está indicado ofrecer ICSI con espermatozoides recuperados quirúrgicamente, sin necesidad de PGT-A.
- 12 Si existe **sospecha evidente de alteración meiótica** (cromosomopatías, bloqueo madurativo...), estará indicado **ICSI más PGT-A** o bien diagnóstico prenatal, dada la mayor incidencia de aneuploidía espermática en estos casos.
- 13 En caso de **fallo testicular completo** (síndrome de solo células de Sertoli, bloqueo madurativo completo, hialinización o fibrosis tubular completa, etc.) o **sin posibilidad de recuperación de espermatozoides sanos**, está indicado desestimar la utilización de los propios gametos del paciente, pudiéndose optar por la inseminación con semen de donante (IAD).
- 14 La etiología del **hipogonadismo hipogonadotroppo** puede ser diagnosticada y tratada de forma específica. Lo mismo ocurre con la **hiperprolactinemia**.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Andrade DL, Viana MC, Esteves SC. Differential Diagnosis of Azoospermia in Men with Infertility. J Clin Med. 2021;10(14):3144.
- Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU Guidelines on male infertility. 2018. Disponible en: <http://www.uroweb.org/guidelines>.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. Management of obstructive azoospermia: a committee opinion. Fertil Steril. 2019;111(5):873-80.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Management of nonobstructive azoospermia: a committee opinion. Fertil Steril. 2018;110(7):1239-45.

¿Qué importancia tiene el factor masculino en los abortos de repetición?

Miguel Ruiz Jorro

CREA Medicina de la Reproducción. Valencia.

Palabras clave: aborto de causa masculina, FISH en espermatozoides, fragmentación del ADN espermático.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El ovocito y el espermatozoide contribuyen por igual en el genoma del embrión, por lo que es lógico pensar que el estudio de las posibles alteraciones genéticas o moleculares en el gameto masculino, así como alteraciones en su organización nuclear, podrían explicar algunos casos de pérdidas recurrentes de gestación. El estudio clínico de la posible repercusión del factor masculino en el aborto de repetición está generalmente limitado al análisis del cariotipo del paciente, pero un resultado alterado es muy infrecuente en varones normozoospermicos. El estudio espermático suele limitarse al seminograma, pero no hay una asociación clara entre los parámetros seminales convencionales del análisis de semen y el aborto.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado B

Se debe informar a los pacientes con aborto de repetición que la causa puede estar relacionada con una alteración en la información genética o molecular en el espermatozoide.

Recomendación de grado B

En caso de aborto de repetición, se debe realizar un cariotipo en sangre periférica al varón.

Recomendación de grado C

En caso de aborto de repetición, una hibridación fluorescente in situ (FISH) en espermatozoides puede aportar información sobre una posible etiología.

Recomendación de grado C

En caso de aborto de repetición, el estudio de la fragmentación de ADN en espermatozoides (FADN) puede aportar información sobre una posible etiología.

Recomendación de buena práctica clínica

Ante una FISH o una FADN alterada es recomendable realizar un estudio andrológico clínico completo con el fin de identificar la causa, gestionar los riesgos para la salud del paciente y su descendencia y valorar posibles opciones terapéuticas.

RESPUESTA

Cada vez hay más estudios que evidencian una relación entre las alteraciones genéticas y moleculares de los espermatozoides y el aborto de repetición.

Una FISH alterada se relaciona con espermatogénesis anómala, mayor riesgo de aneuploidía espermática y peores resultados reproductivos y, en concreto, con mayor incidencia de aborto. A día de hoy no se dispone de técnicas específicas para seleccionar espermatozoides euploides, si bien estos pacientes pueden beneficiarse del test genético preimplantatorio de aneuploidías (PGT-A), debiéndose valorar el factor femenino para orientar a los pacientes sobre la probabilidad de obtener embriones euploides.

La fragmentación del ADN espermático (FADN) se relaciona también con peores resultados reproductivos y, especialmente, con bloqueo en el desarrollo embrionario antes o después de la implantación y, por tanto, con aborto de repetición. Por ello, ante esta circunstancia, está indicado hacer un estudio sobre la integridad del ADN espermático y, en caso de resultar alterado, buscar la causa y tratarla de forma específica. Si esto no fuera posible, existen diferentes técnicas de laboratorio que han demostrado ser efectivas para seleccionar espermatozoides con más probabilidad de presentar ADN íntegro, pudiendo mejorar así el pronóstico reproductivo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Borges E Jr, Zanetti BF, Setti AS, Braga DPAF, Provenza RR, Iaconelli A Jr. Sperm DNA fragmentation is correlated with poor embryo development, lower implantation rate, and higher miscarriage rate in reproductive cycles of non-male factor infertility. *Fertil Steril*. 2019;112(3):483-90.
- Haddock L, Gordon S, Lewis SEM, Larsen P, Shehata A, Shehata H. Sperm DNA fragmentation is a novel biomarker for Early Pregnancy Loss. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):175-84.
- Ibrahim Y, Johnstone E. The male contribution to recurrent pregnancy loss. *Transl Androl Urol*. 2018;7(Suppl 3):S317-S327.
- Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciamp A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl*. 2017;19(1):80-90.



II.3. Papel de la ecografía en el diagnóstico de la disfunción reproductiva en la mujer

¿Cómo se debe interpretar un recuento de folículos antrales y cuál debe ser su sistemática?

Paloma Sánchez-Gómez Sánchez

Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Palabras clave: ecografía transvaginal 2D, ecografía transvaginal 3D, recuento de folículos antrales, RFA, reserva ovárica.

RESPUESTA

Sobre los determinantes del recuento folicular

1. Momento del ciclo: durante la fase folicular precoz, entre el 2.º-5.º día de ciclo.
2. Tamaño folicular: entre 2 y 10 mm de diámetro medio.
3. Fármacos: evitar la toma de anticonceptivos de forma continua. La administración de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) no afecta al recuento de folículos antrales (RFA).
4. Tecnología: ecografía transvaginal 2D o 3D.
5. Ambos métodos tienen una buena correlación con los niveles de hormona antimülleriana (AMH).

Recomendación de grado A

El RFA es uno de los marcadores de reserva ovárica de mayor aplicación clínica, debido a su eficacia, sencillez, rapidez y accesibilidad (**nivel de evidencia Ia**).

Sobre las consideraciones técnicas para su correcta realización

Ecografía 2D

1. Identificar ambos ovarios.
2. Realizar la ecografía desde el polo superior al inferior del ovario.
3. Realizar el recuento dos veces para asegurarnos de que no estamos obviando ninguna parte del ovario.
4. Se aconseja distinguir entre los folículos < 5 mm y los que son > 5 mm.



- Definir aquellos que son mayores de 10 mm, midiéndolos en tres planos y realizando la media de esas tres medidas.

Ecografía 3D

Permite una visión completa del ovario en los tres planos ortogonales; posteriormente aplicamos:

- Modo VOCAL (*Virtual Organ Computer-aided Analysis*): delimita el ovario y nos genera una imagen en 3D.
- Modo inverso: convierte las imágenes econegativas en *voxels* opacos, pudiendo ver con claridad los folículos presentes en el ovario.
- Modo sonoAVC: además de las ventajas del modo inverso, nos va a dar una medida automática de los folículos antrales, así como la visualización de volúmenes individuales de cada folículo, al que se le asigna un color específico.

Recomendación de buena práctica clínica

La implementación de los *softwares* descritos incrementa la precisión, disminuye la duración de la ecografía y mejora la reproductividad intra e interobservador, pudiéndose realizar un posprocesado en diferido.

Clasificación de la reserva ovárica en función del RFA

- Reserva ovárica normal: 5 a 10 folículos de 2-10 mm en cada ovario.
- Reserva ovárica baja: < 5 folículos de 2-10 mm en cada ovario.
- Reserva ovárica alta: > 10-12 folículos de 2-10 mm en cada ovario.

Recomendación de grado A

El número de folículos antrales se correlaciona con el grado de respuesta a la estimulación ovárica (**nivel de evidencia Ia**).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Broeckmans FJ, De Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Tre G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril*. 2010;94(3):1044-51.
- Deb S, Jayaprakasan K, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. Intraobserver and interobserver reliability of automated antral follicle counts made using three-dimensional ultrasound and SonoAVC. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(4):477-83.
- Peres Fagundes PA, Chapon R, Olsen PR, Schuster AK, Mattia MMC, Cunha Filho JS. Evaluation of three-dimensional SonoAVC ultrasound for antral follicle count in infertile women: its agreement with conventional two-dimensional ultrasound and serum levels of anti-Müllerian hormone. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):96.
- Tomas C, Nuojua-Huttunen S. Pre-treatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1997;12(2):220-3.

¿Cómo se debe realizar el estudio ecográfico en 2D del útero y del endometrio?

Paloma Sánchez-Gómez Sánchez

Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Palabras clave: ecografía transvaginal, ecografía 2D, sistemática de estudio.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En la actualidad, la ecografía constituye la prueba clave tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la paciente que acude a una Unidad de Reproducción Asistida. Por un lado, forma parte del primer nivel en el estudio básico de fertilidad, junto con la analítica hormonal de la mujer y el seminograma en el varón. Y, por otro lado, nos permite la monitorización de las distintas técnicas de estimulación de la ovulación y transferencia embrionaria, así como el diagnóstico de la gestación inicial y sus posibles complicaciones.

El médico especialista en reproducción debe obtener de la ecografía el mayor rendimiento posible, así como conocer y manejar los avances técnicos que están surgiendo en los últimos años.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de buena práctica clínica

Todo estudio básico de fertilidad requiere realizar un análisis del endometrio y del útero, siempre teniendo en cuenta el momento del ciclo en el que se encuentre la paciente. La IETA (*International Endometrial Tumor Analysis*) y la MUSA (*Morphological Uterus Sonographic Assessment*) han elaborado unas guías con el objetivo de estandarizar los términos y definiciones para describir los hallazgos ecográficos en el útero y las medidas para estandarizar las imágenes ecográficas, tanto normales como patológicas.

Ambas guías facilitan la protocolización de los informes ecográficos rutinarios en medicina de la reproducción y unifican los criterios para fines de investigación, lo que permite reducir la variabilidad intra e interobservador. Sin embargo, la relevancia clínica de algunos de los términos propuestos todavía no se ha evaluado en estudios clínicos prospectivos.

RESPUESTA

Por lo general, salvo cuando se objetivan grandes miomas o un útero muy aumentado de tamaño, donde podría ser necesaria la vía abdominal, la ecografía ginecológica se

realiza preferentemente por vía transvaginal. Existen ciertas circunstancias, como la virginidad, el vaginismo o la presencia de una estenosis vaginal importante, en las que se podría considerar la vía transrectal.

La sistemática de la ecografía consistiría:

1. En primer lugar, hay que identificar la vejiga y el cuello uterino.
2. El útero se analiza en el plano sagital del fondo al cuello uterino y en el plano transversal de cuerno a cuerno.
3. Una vez establecida una visión general del útero, la imagen se amplía para incluir solamente el cuerpo uterino. El aumento debe ser tan grande como sea posible, centrándose en el área de interés.
4. En general, el endometrio es fácil de visualizar. Las dificultades podrían surgir por las variaciones en la posición del útero (especialmente cuando está en retroversión) o con la rotación del mismo (por endometriosis, cirugías previas o presencia de adherencias). Este problema se puede solventar presionando el abdomen con la mano, repleccionando la vejiga o intentando identificar el canal endocervical y seguir su recorrido.
5. Si es posible, el ángulo de insonación entre el endometrio y el haz de ultrasonido debe ser de 90°.
6. Si existe disponibilidad, se debería hacer una ecografía 3D básica, que nos dará información sobre el contorno externo del útero y la morfología de la cavidad.

Tras la exploración, el informe a realizar debería incluir:

1. Útero:

- Posición uterina (verso flexión), contorno de la serosa (regular/lobulado) y medida (diámetro anteroposterior y transversal) fondo-cérvix.
- Miometrio: simetría de las paredes y ecogenicidad. Indicando las medidas de la pared anterior y posterior.
- Zona de unión endometrio-miometrial (JZ): regular o mal definida (en caso de que la JZ fuera irregular, interrumpida, no visible o no evaluable).
- Descripción de la patología miometrial, distinguiendo entre lesiones:
 - Bien definidas: miomas. Indicando número (1, 2, 3 o estimado en los casos que haya > 4 miomas), localización en el útero (anterior, posterior, fúndico, lateral-derecho, lateral-izquierdo, global), medidas (indicando el diámetro máximo de las lesiones principales) y ubicación en el miometrio utilizando la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO).

- Mal definidas: adenomiosis. Indicando su extensión, según el porcentaje de todo el volumen del miometrio que está implicado (< 50 % se informa como lesión localizada; > 50 % se reporta como difusa).

- Vascularización: uniforme o no uniforme.

2. Cavidad endometrial:

- Descripción de la cavidad uterina, así como la presencia o no de patología intracavitaria.
- Espesor endometrial: medida en su porción más gruesa perpendicular a la línea media endometrial, desde las interfases del miometrio-endometrio de los polos opuestos.
- Ecogenicidad: hiperecogénico, isoecogénico o hipoecogénico, según su comparación con la ecogenicidad del miometrio, así como su homogeneidad.
- Valoración de la línea media endometrial: lineal, no lineal o no definida.
- Vascularización: según el score de evaluación subjetiva de cantidad de flujo sanguíneo presente, que iría desde el 1 (no capta) hasta el 4 (capta de forma abundante).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Leone FP, Timmerman D, Bourne T, Valentin L, Epstein E, Goldstein SR, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(1):103-12.
- Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13.
- Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurement to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(3):284-98.

¿Qué papel juega la ecografía 3D en el estudio del volumen endometrial, las dismorfias uterinas y los posibles síndromes adherenciales?

Paloma Sánchez-Gómez Sánchez

Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Palabras clave: ecografía tridimensional, malformaciones uterinas, receptividad endometrial, adherencias uterinas.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Dentro de las causas de infertilidad femenina, el factor uterino tiene una prevalencia de un 10 %, por lo que su valoración será fundamental a lo largo de todo el proceso reproductivo. La evaluación morfológica de la cavidad uterina durante el diagnóstico y en el tratamiento, principalmente en el momento de la transferencia embrionaria, es fundamental.

Sabemos que el endometrio desempeña un papel fundamental en el proceso de la implantación, el cual implica una compleja interacción entre el endometrio y el blastocisto en desarrollo. En la evaluación inicial, la ecografía transvaginal 2D es una herramienta útil, rápida y accesible; sin embargo, es limitada en el diagnóstico de ciertas dismorfias uterinas. Para el estudio de la cavidad uterina podríamos realizar una histeroscopia o una histerosalpingografía (HSG). Para valorar el fondo uterino, una laparoscopia o una laparotomía. Sin embargo, la resonancia magnética (RM) y la ecografía 3D son capaces de evaluar simultáneamente ambos parámetros gracias a la visión frontal del útero, mediante la aportación del plano coronal, de una forma no invasiva.

Otro aspecto controvertido es el intento de definir el grado de receptividad endometrial mediante parámetros ecográficos para predecir el éxito de la implantación embrionaria. Clásicamente, las Unidades de Reproducción hemos usado el patrón y el grosor endometrial medidos mediante ecografía 2D, pero con la introducción de la ecografía 3D ha sido posible medir el volumen endometrial usando el programa VOCAL.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado B

Desde el primer estudio publicado en 1995 sobre la utilidad de la ecografía 3D en el diagnóstico diferencial de este tipo de dismorfias, han surgido múltiples estudios comparativos entre las distintas técnicas diagnósticas mencionadas en el apartado



anterior. En primer lugar, cuando se emplea la ecografía 2D en malformaciones uterinas solamente permite observar dos cavidades separadas en mayor o menor medida, por lo que para realizar un diagnóstico diferencial habría que recurrir a la HSG. Comparando la 3D con la 2D y la HSG, se ha demostrado que esta tecnología es superior y conclusiva (**nivel de evidencia IIa**). Al comparar la 3D con la laparoscopia y/o histeroscopia se mostró una sensibilidad y especificidad del 100 % en malformaciones, con un 96 % de concordancia con técnicas endoscópicas para todo tipo de anomalías müllerianas (**nivel de evidencia IIa**).

Respecto a su comparación con la RM, considerada hasta hace unos años como el patrón oro, son varios los trabajos que demuestran una alta concordancia diagnóstica entre ambas técnicas de una forma más accesible, con menor coste y mayor tolerancia para la paciente (**nivel de evidencia IIa**).

En cuanto al papel de la ecografía 3D en los síndromes adherenciales, la mayoría de los trabajos destacan su importancia en el estudio preoperatorio de la adhesiolisis histeroscópica, mejorando los resultados de la ecografía 2D intraoperatoria (**nivel de evidencia IIa**).

Recomendación de grado C

Respecto a la ecografía 3D en endometrio, los estudios que valoran su correlación con las posibilidades de embarazo hasta ahora tienen resultados contradictorios, con poco valor clínico frente a la información ya aportada por la ecografía 2D. Sin embargo, lo que sí han demostrado es que se necesita un volumen mínimo para conseguir gestación, poniendo el punto de corte en 2 ml; no se han encontrado gestaciones con volúmenes menores de 1 ml, aunque el aumento de volumen de 2-4 ml o mayor de 4 ml no se relaciona con mayor receptividad endometrial (**nivel de evidencia III**).

RESPUESTA

La ecografía tridimensional fue aceptada por la Food and Drug Administration (FDA) en 1998, pero ha sido en los últimos años cuando ha experimentado un gran desarrollo y ha comenzado a obtener mayor difusión, jugando un papel fundamental a día de hoy en el diagnóstico tanto en Ginecología como en Obstetricia. Sus puntos a destacar son que, por un lado, se trata de una técnica de imagen no invasiva que nos va a permitir la visualización de la cavidad y del contorno uterino, así como la obtención de parámetros cuantitativos, como la longitud del septo. A su vez, nos ofrece la posibilidad de revisar *off line* la exploración completa, lo que hace que sea menos operador-dependiente. Y como consecuencia de lo expuesto, está el tercer punto clave de la ecografía 3D, y es que presenta una alta reproducibilidad intra e interobservador. Además, una vez superada la curva de aprendizaje, es una técnica de fácil realización por parte de los ginecólogos, con un menor coste económico y tiempo de exploración comparado con la RM.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bermejo López C, Puente Águeda JM, Graupera Nicolau B, Alcázar Zambrano JL. Diagnóstico ecográfico de las malformaciones uterinas y anomalías del tracto genital inferior. Guía de Asistencia Práctica de la Sección de Ecografía Obstétrico-Ginecológica de la SEGO. 2021.
- Bonilla-Musoles F, Raga F, Blanes J, Osborne NG, Siles CH. The use of three-dimensional ultrasound in reproductive medicine: preliminary report. Hum Reprod Update. 1995;1:3-8.
- Burjoo A, Zhao X, Zou L, Liu X, Lei L, Zhang B, et al. The role of preoperative 3D-ultrasound in intraoperative judgement for hysteroscopic adhesiolysis. Ann Transl Med. 2020;8(4):55.
- Raga F, Bonilla-Musoles F, Casañ EM, Klein O, Bonilla F. Assessment of endometrial volume by three-dimensional ultrasound prior to transfer: clues to endometrial receptivity. Hum Reprod. 1999;14(11):2851-4.



II.4. El estudio del endometrio en el diagnóstico de la disfunción reproductiva en la mujer

¿Qué papel juega el microbioma vaginal y endometrial en la fertilidad natural y en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida?

Elkin Muñoz Muñoz

Clínica IVI-RMA. Vigo

Palabras clave: microbioma vaginal, microbioma endometrial, FIV, reproducción asistida, concepción natural.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En las últimas dos décadas y gracias a la secuenciación de la fracción del ARN ribosomal 16s, que permite la clasificación taxonómica de las bacterias (microbiota), se investiga la importancia del microbioma, nuestro “segundo genoma”, sobre la fertilidad, mediante estudios metagenómicos en el proyecto microbioma humano. Sin embargo, la sola presencia del ADN no confirma la existencia de una bacteria viva. Esta tecnología ha desplazado al cultivo tradicional con sus grandes limitaciones. Aunque la mayor atención se ha centrado en el medio vaginal, se sabe que el microbioma se extiende por la superficie de la cavidad endometrial. Patógenos conocidos, como *Mycoplasma tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, pueden causar infertilidad. También se cree que los cambios subclínicos en el microbioma de estados como la vaginosis bacteriana (VB) o la vaginitis aeróbica por *Proteobacteria/E. coli* son factores de riesgo de subfertilidad. La flora “normal” del tracto reproductivo incluye una variedad de más de 100 especies de *Lactobacillus* que promueven un ambiente saludable y de apoyo para el embrión en el periodo pre y periconcepcional. Establecer cuál es el impacto de una alteración en los componentes del microbioma sobre la función reproductiva no es fácil, especialmente cuando esa alteración permanece asintomática. La enorme variabilidad de la proporción de bacterias que componen la microbiota endometrial y vaginal hace difícil establecer un punto de corte normal, así como qué especies garantizan el normal funcionamiento reproductivo. La correlación entre la microbiota



vaginal y endometrial es un debate aún no resuelto. Finalmente, las pruebas genómicas de detección de la flora microbiana están aún poco validadas y los estudios disponibles incluyen un reducido número de pacientes.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

La especie predominante en la vagina es el *Lactobacillus*, aunque la vagina alberga una alta carga bacteriana.

La VB es significativamente más prevalente en mujeres con infertilidad.

El tratamiento con doxiciclina previamente a la transferencia embrionaria no se asocia con un incremento en las tasas de embarazo clínico.

Mujeres con microbiota vaginal disbiótica tienen una probabilidad de gestar con fecundación *in vitro* (FIV) 1,4 veces menor comparada con mujeres cuya configuración vaginal es eubiótica.

Las especies no *Lactobacillus* asociadas con pobre pronóstico reproductivo incluyen *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Atopobium vaginae* y especies de *G. vaginalis*.

El uso de probióticos orales permite restaurar un estado disbiótico vaginal a eubiótico, restaurando la predominancia de *Lactobacillus*.

Recomendación de grado C

La especie predominante en el endometrio eubiótico es el *Lactobacillus*.

La estimulación ovárica controlada y la administración de progesterona vaginal modifican el microbioma vaginal y endometrial.

Recomendación de grado D

Las pacientes con flora endometrial predominante de *Lactobacillus* (> 90 %) en el ciclo previo a la transferencia de embriones congelados presentan una mayor tasa de gestación comparada con aquellas con flora no dominada por *Lactobacillus*.

Pacientes con fallo de implantación o aborto recurrente tienen una flora endometrial sin predominio de *Lactobacillus*, incluyendo *Gardnerella*, *Atopobium* y *Bifidobacterium*.

Recomendación de grado B

Suplementar con probióticos vaginales desde el día de la punción hasta la transferencia embrionaria en fresco no mejora los resultados de la FIV.

RESPUESTA

El papel del microbioma se centra en los estudios que analizan su alteración y su repercusión sobre la fertilidad natural y los resultados de las técnicas de reproducción asistida (TRA). Las disbiosis clínicas, especialmente la vaginosis bacteriana, se asocian con



subfertilidad. La disbiosis del microbioma vaginal disminuye la tasa de gestación en FIV comparada con pacientes eubióticas.

No se ha demostrado el beneficio de la adición de probióticos en los resultados reproductivos, aunque sí en el restablecimiento del microbioma vaginal.

Las clasificaciones del microbioma endometrial en lactobacilo-predominantes o no presentan resultados contradictorios cuando se realizan ciclos con transferencia embrionaria diferida.

No se identifican estudios de correlación entre alteraciones no sintomáticas del microbioma vaginal o endometrial y la gestación natural.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bracewell-Milnes T, Saso S, Nikolaou D, Norman-Taylor J, Johnson M, Thum MY. Investigating the effect of an abnormal cervico-vaginal and endometrial microbiome on assisted reproductive technologies: A systematic review. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(5):e13037.
- Franasia JM, Scott RT Jr. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2015;104(6):1364-71.
- Gilboa Y, Bar-Hava I, Fisch B, Ashkenazi J, Voliovitch I, Borkowski T, et al. Does intravaginal probiotic supplementation increase the pregnancy rate in IVF-embryo transfer cycles? *Reprod Biomed Online*. 2005;11(1):71-5.
- Punzón-Jiménez P, Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet* 2021 Jun 10.

¿Son útiles los estudios de receptividad endometrial? ¿Cuándo estarían indicados?

Elkin Muñoz Muñoz

Clínica IVI-RMA. Vigo

Palabras clave: receptividad endometrial, ecografía, biopsia endometrial, medicina genómica.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El momento durante el cual el endometrio permite la implantación embrionaria de forma preferencial, es decir, cuando la receptividad del endometrio es máxima, se conoce como “ventana de implantación” y su duración es variable (30-36 horas, entre los días 20.º a 24.º de un ciclo menstrual regular). Existe una marcada controversia sobre las pruebas de determinación de la receptividad endometrial por varias razones: el tejido endometrial es activo, regenerándose con cada ciclo (alrededor de 28 días en mujeres eumenorreicas) y no pudiéndose asegurar la consistencia interciclo. Algunas pruebas dirigidas a valorar la receptividad no se realizan en el mismo ciclo en el que se llevará a cabo la transferencia embrionaria, por lo que son indirectas. Los ensayos de receptividad basados en “ómicas” solo están parcialmente estudiados y los resultados de su aplicación son muy dispares. El significado pronóstico y las implicaciones diagnósticas de los distintos ensayos comercializados sobre la probabilidad de embarazo clínico tienen un valor predictivo escaso. Se desconoce si la receptividad endometrial es similar en concepciones naturales que en técnicas de reproducción asistida.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

El grosor endometrial, medido el día de la descarga ovulatoria, es mayor en las mujeres que consiguen gestación mediante inseminación intrauterina y fecundación *in vitro* (FIV) con transferencia en fresco que en aquellas en las que no se alcanza el embarazo. El valor mínimo de grosor endometrial el día de la gonadotropina coriónica humana (hCG), que presenta mayor sensibilidad y menor heterogeneidad, aunque más baja especificidad en la predicción de gestación, es de 6 mm.

En los ciclos de transferencia de embriones congelados, el grosor endometrial el día de la adición de la progesterona es superior en mujeres que consiguen gestación, comparado con aquellas que no la logran.

No disponemos de datos suficientes para evaluar la relación entre el grosor endometrial y la tasa de nacido vivo.

Recomendación de grado A

No existen diferencias en el volumen endometrial medido el día de la aplicación de la hCG entre las mujeres que logran el embarazo y las que no.

Recomendación de grado C

El valor de corte de 2 ml de volumen endometrial el día de la inseminación, de la aplicación de la hCG y de la transferencia embrionaria, tiene una sensibilidad para embarazo clínico del 78,6, 93,3 y 93,5 %, respectivamente.

Recomendación de grado A

El patrón de triple línea el día de la aplicación de la hCG está asociado con mayor tasa de gestación en inseminación intrauterina, pero no en FIV con transferencia embrionaria en fresco. Tampoco la presencia o no del patrón de triple línea el día de inicio de la progesterona arroja diferencias en la tasa de gestación de los ciclos con transferencia de embriones congelados.

Recomendación de grado C

La biopsia endometrial para evaluar los criterios de Noyes en la fase media lútea no se correlaciona con la probabilidad de gestación en mujeres con esterilidad inexplicada.

Existe una muy pobre evidencia de la utilidad de otros marcadores, como la presencia de células NK uterinas o la presencia de pinópodos endometriales. Las células NK periféricas, en ausencia de patología autoinmune evidente, carecen de poder predictivo sobre los resultados de las técnicas de reproducción asistida (TRA).

Recomendación de grado A

El uso del test de receptividad endometrial (ERA, ER-Map...) en pacientes sin fallo de implantación, menores de 37 años y en su primer ciclo de FIV, en aras a diseñar una transferencia diferida personalizada óptima, no muestra beneficios en la tasa de gestación o de nacido vivo.

Recomendación de grado C

El uso de los test de receptividad endometrial en pacientes con fallo de implantación muestra resultados contradictorios.

RESPUESTA

Los estudios de receptividad endometrial son parte esencial de la evaluación de la mujer infértil.

El grosor endometrial es el parámetro de elección por su sensibilidad y más fácil de terminación.



La biopsia de endometrio, especialmente para análisis de dataje endometrial mediante criterios histológicos, carece de evidencia.

Los test de receptividad endometrial en la evaluación inicial de mujeres que van a realizar su primera FIV no han demostrado utilidad. En los fallos de implantación está pendiente de confirmarse su beneficio.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ben Rafael Z. Endometrial Receptivity Analysis (ERA) test: an unproven technology. Hum Reprod Open. 2021;2:1-6.
- Cozzolino M, Díaz-Gimeno P, Pellicer A, Garrido N. Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure. J Assist Reprod Genet. 2020;37(12):2989-97.
- Craciunas L, Gallos I, Chu I, Bourne T, Quenby S, Brosens J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019;25(2):202-23.
- Díaz-Gimeno P, Horcujadas JA, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Alamá P, Pellicer A, et al. A genomic diagnostic tool for human endometrial receptivity based on the transcriptomic signature. Fertil Steril. 2011;95(1):50-60.

¿Cómo se debe descartar una endometritis crónica y cuál sería su tratamiento?

Elkin Muñoz Muñoz

Clínica IVI-RMA. Vigo

Palabras clave: endometritis crónica, diagnóstico histológico, NGS, antibioticoterapia, esterilidad.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

No existen criterios universalmente aceptados en la definición de endometritis crónica, sin embargo, la infiltración de múltiples plasmocitos estromales endometriales parece ser el criterio más unánime en el diagnóstico. La principal causa de la endometritis crónica es la infección microbiana causada por especies de *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* y especies de *Staphylococcus*, especies de *Mycoplasma/Ureaplasma* (*Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*), especies de *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Gardnerella vaginalis* y *Corynebacterium*. En zonas endémicas, un agente causal es *Mycobacterium tuberculosis*. Con la aplicación de las nuevas técnicas de secuenciación (NGS) del ADN bacteriano es posible identificar y cuantificar la presencia de prácticamente cualquier bacteria. Esto ha llevado a usar esta técnica como diagnóstico cuando la sospecha de endometritis crónica se acompaña de cultivos negativos.

La histeroscopia ofrece signos indirectos, como hiperemia, micropólipos o edema intersticial endometrial, pero su valor es cuestionado (con pobres correlaciones con la histología o el cultivo) y por ser dependiente de la experiencia del histeroscopista.

Existe una enorme controversia sobre la prevalencia de la endometritis crónica tanto en pacientes fértiles como en estériles. Los rangos de variación son tan extensos (2,8-56,8 % en mujeres infértiles) que impiden su aplicación práctica para tomar decisiones. Sí existe un mayor consenso en su prevalencia en los grupos de pacientes con fracaso reproductivo, fallo recurrente de implantación y aborto de repetición. Existen pocas evidencias del beneficio del tratamiento de la endometritis crónica y su repercusión sobre el éxito reproductivo, aunque, en general, se acepta que el tratamiento con antibióticos orales puede ser beneficioso en pacientes con fallo de implantación y diagnóstico de endometritis crónica.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

La prevalencia de la endometritis crónica en mujeres estériles puede estar sobreestimada. Las pacientes con fallo de implantación y aborto recurrente parecen tener una prevalencia ligeramente mayor que las pacientes fértiles.

El método diagnóstico más aceptado es la inmunohistoquímica, que identifica las células plasmáticas estromales mediante la presencia de CD138 contadas por unidad de área. Están por confirmar los resultados diagnósticos de los estudios metagenómicos, aunque son promisorios.

Los hallazgos en la histeroscopia de hiperemia, micropólipos o edema intersticial son signos de alerta de endometritis, pero su exactitud en relación con la histología es solo del 67 %.

El tratamiento de la endometritis crónica puede mejorar el resultado de la fecundación *in vitro* (FIV) en pacientes con fallo de implantación. Tras el tratamiento, una biopsia de control debe siempre confirmar la resolución de la endometritis antes de proceder a una nueva transferencia embrionaria.

El tratamiento antibiótico de primera línea es: bien germen-específico, si el cultivo demuestra una determinada cepa y se ha realizado un antibiograma, o bien empírico con doxiciclina 200 mg/d durante 14 días o 1 g/d de ciprofloxacino + 1 g/d de metronidazol durante 14 días.

Recomendación de grado C

La identificación de patógenos endometriales asociados con endometritis crónica mediante estudios metagenómicos (NGS) es una alternativa promisoriosa para el diagnóstico de endometritis crónica.

RESPUESTA

La forma de descartar la endometritis crónica es mediante una biopsia endometrial analizada mediante inmunohistoquímica, en la búsqueda de células plasmáticas estromales, o mediante estudios metagenómicos. Su tratamiento debe ser germen-específico según cultivo y antibiograma o de forma empírica con doxiciclina 200 mg/d durante 14 días o 1 g/d de ciprofloxacino + 1 g/d de metronidazol durante 14 días. Como tratamiento alternativo se puede indicar levofloxacino 500 mg y tinidazol 1 g/d durante 14 días.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cicinelli E, Cicinelli R, Vitagliano A. Antibiotic therapy for chronic endometritis and its reproductive implications: a step forward, with some uncertainties. *Fertil Steril.* 2021;115(6):1445-6.
- Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, Sie-Go DM, Eijkemans RJ, Fauser BC, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451-6.
- Moreno I, Cicinelli E, García-Grau I, González-Monfort M, Bau D, Vilella F, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(6):602.e1-602.e16.
- Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezo Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018;110(1):103-12.



II.5. El estudio de la reserva funcional ovárica en el diagnóstico de la disfunción reproductiva en la mujer

**¿Qué utilidad tiene la hormona antimülleriana en la predicción de la reserva funcional ovárica?
¿Cuáles son sus rangos de normalidad?**

Ana Polo Ramos

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Fundació Puigvert. Barcelona

Palabras clave: hormona antimülleriana, rango de normalidad de la hormona antimülleriana.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En 2002, Seifer fue el primero en describir que los niveles de la hormona antimülleriana (AMH) estaban relacionados con la reserva ovárica (RO), pero es importante destacar que la RO (determinada por el número de folículos primordiales en el ovario) no equivale a “capacidad de respuesta a la estimulación ovárica”.

Una de las ventajas de esta hormona es que no se modifica durante el ciclo menstrual. Sin embargo, el embarazo, la supresión hipofisaria con agonistas o el uso de anticonceptivos orales (ACO), sí que pueden modificar su valor. De las desventajas, la falta de estandarización del método de determinación parece haberse solventado desde la automatización del mismo.

En cuanto a los valores de referencia, estos siguen siendo un punto controvertido debido a que en los estudios se han utilizado diferentes definiciones de baja RO y diferentes kits diagnósticos. Así mismo, la interpretación de esta hormona es todavía limitada en ciertas patologías, como la endometriosis (donde podría estar aumentada en pacientes con endometriomas de gran tamaño, no operadas), el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) (donde una AMH elevada se asocia con una respuesta reducida a la inducción de la ovulación), en caso de suplementación con vitamina D (efecto de la vitamina sobre la AMH según el estado ovulatorio de la mujer) o cuando existen ciertas características individuales (obesidad, tabaquismo, diferentes etnias).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

La AMH tiene un alto poder predictivo de RO tanto en baja como en alta respuesta. Se correlaciona con el número de ovocitos recuperados tanto en protocolos de agonistas como de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Desde 2010 se considera mejor predictor que la inhibina, la hormona foliculoestimulante (FSH) basal, el estradiol o la edad sola, siendo su reproductividad intercíclica más fiable que la FSH, el estradiol, la inhibina o el recuento de folículos antrales (RFA) **(nivel de evidencia Ia)**. Su utilidad es comparable al RFA, aunque en estudios multicéntricos donde puede existir variabilidad interoperador o intercentros la AMH se ha mostrado superior como biomarcador de RO **(nivel de evidencia Ib)**.

Recomendación de grado B

La AMH presenta fluctuaciones durante el ciclo menstrual, siendo la amplitud de las mismas proporcional a su nivel basal. Su variabilidad diaria o intracíclica tiene un impacto limitado en la dosificación individualizada de la gonadotropina, no variando el rendimiento ovocitario en más de un ovocito (± 1) en el 95 % de los casos. En el segundo y tercer trimestre de gestación, el uso prolongado de ACO o de análogos de la GnRH disminuye los valores de AMH **(nivel de evidencia IIa)**.

Recomendación de grado A

La suplementación con vitamina D disminuye la AMH en pacientes con SOP disovuladoras, mientras que la aumenta en mujeres normoovuladoras sin SOP **(nivel de evidencia Ia)**.

Recomendación de grado A

Las mujeres con SOP, a pesar de poder tener unos niveles elevados de AMH, pueden necesitar dosis más altas de medicación para lograr la ovulación **(nivel de evidencia IIa)**.

Recomendación de grado C

La AMH está disminuida en obesas, fumadoras, consumidoras de alcohol y mujeres negras e hispanas (en estas últimas es un 25 % más baja que en mujeres caucásicas con las mismas edades). Actualmente existen varios valores de corte para predecir la baja y la alta respuesta a la estimulación ovárica convencional.

Recomendación de grado A

El ensayo automatizado para medir AMH ofrece una buena correlación con la edad y con el RFA en mujeres en edad reproductiva, proporcionando una medida reproducible del pool de folículos reclutables **(nivel de evidencia Ia)**.

Recomendación de grado C

La AMH no debería utilizarse de forma excluyente para los tratamientos de estimulación ovárica, sino de forma conjunta con otros parámetros (edad, RFA, IMC).

RESPUESTA

La AMH es una glicoproteína producida por las células de la granulosa de los folículos preantrales y antrales desde el nacimiento hasta la menopausia. Es el marcador de RO que más tempranamente se modifica en la secuencia de eventos asociados con el envejecimiento ovárico.

En la actualidad, es el marcador de RO de primera elección, con ventajas reconocidas sobre otros marcadores. Es una exploración no invasiva e independiente del observador, con valores reproducibles, útiles y con alta sensibilidad. No tiene variaciones circadianas clínicamente relevantes, ni durante el ciclo menstrual, lo que permite determinarla en cualquier momento del día y del mes, siendo este hecho de gran utilidad en la práctica clínica.

Antes del primer ciclo de fecundación *in vitro* (FIV) nos ayuda a predecir la respuesta ovárica, identificando subgrupos de pacientes y permitiendo adecuar la estrategia terapéutica.

Así, en el subgrupo de mujeres con alta reserva ovárica se podrá minimizar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Y en el subgrupo de pacientes bajas respondedoras se podrá aconsejar sobre el tratamiento más adecuado, el pronóstico, el riesgo de cancelación y las alternativas.

Sin embargo, no debe emplearse para decidir si realizar o no la técnica de reproducción asistida, ya sea FIV o inseminación artificial, sobre todo en mujeres jóvenes o cuando existe divergencia entre AMH y RFA.

Actualmente debe determinarse mediante kits automatizados, debido a su mayor estabilidad, reproducibilidad en el tiempo y precio. Sus rangos de normalidad hay que valorarlos en el contexto de la edad:

TABLA I. Valores de referencia de AMH según grupos de edad

Grupos de edad	Niveles de AMH
De 25-29 años	3,3 (3,0-3,9) ng/ml
De 30-34 años	2,8 (2,3-3,5) ng/ml
De 35-39 años	2,0 (0,3-3,2) ng/ml
De 40-44 años	1,1 (0,7-2,1) ng/ml
De 45-50 años	0,2 (0,1-0,5) ng/ml



Y en el contexto del tipo de respuesta esperada, así como en el número de ovocitos metafase II (MII) esperables tras punción:

TABLA II. Relación entre AMH y respuesta ovárica y número de ovocitos MII

Niveles de AMH	Tipo de respuesta	Número de MII
De 0,1 a 0,3 ng/ml	Respuesta baja (+++)	De 0 a 3
De 0,4 a 0,6 ng/ml	Respuesta baja (++)	De 4 a 5
De 0,6 a 1,1 ng/ml	Respuesta baja (+)	De 6 a 7
De 1,2 a 3 ng/ml	Respuesta óptima	De 8 a 14
Superior a 3 ng/ml	Respuesta alta	Superior a 14

A nivel práctico, los criterios de Bolonia (2011) y de POSEIDON (2016) definen el nivel de corte para la baja respuesta en $< 0,5$ - $1,1$ ng/ml y $< 1,2$, respectivamente.

En nuestro entorno clínico, para predecir la baja o la alta respuesta ovárica utilizamos estos niveles de corte:

Baja respuesta (+)	< 1 - $1,1$ ng/ml
Muy baja respuesta (++)	$< 0,6$ ng/ml
Muy "muy" baja respuesta (+++)	$< 0,3$ ng/ml
Respuesta alta	> 3 ng/ml

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ESHRE Reproduction Endocrinology Guideline Group. Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. Guideline of The European Society of Human Reproduction and Embryology. 2019.
- Moridi I, Chen A, Tal O, Tal R. The association between Vitamin D and Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(6):1567.
- Mumford SL, Legro RS, Diamond MP, Coutifaris C, Steiner AZ, Schlaff WD, et al. Baseline AMH Level Associated with Ovulation Following Ovulation Induction in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(9):3288-96.
- Tieg AW, Sun L, Scott RT Jr, Goodman LR. Comparison of pregnancy outcomes following intrauterine insemination in young women with decreased versus normal ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2020;113(4):788-796.e4.
- Younis JS, Nelson SM. Does large endometrioma per se increase AMH level. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(4):691-3.

¿Qué utilidad tienen los marcadores de reserva funcional ovárica en la predicción de la respuesta folicular, en el cálculo de la dosis de inicio de gonadotropinas y en la predicción de embarazo?

Ana Polo Ramos

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Fundació Puigvert. Barcelona

Palabras clave: marcadores ováricos, predicción de respuesta folicular, cálculo de la dosis de inicio, predicción de embarazo.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Los marcadores de reserva funcional ovárica (RO) son de utilidad para predecir la respuesta folicular y para estratificar a las pacientes en altas, normo y bajas respondedoras. Sin embargo, incluso disponiendo de todos ellos, la variabilidad entre mujeres y/o entre ciclos en ocasiones lleva a una respuesta ovárica no esperada. No todos los marcadores son igual de eficaces, por lo que el clínico, teniendo en cuenta la tasa de falsos positivos y negativos de cada uno de ellos, decide qué prueba es la más apropiada en su entorno clínico o si la combinación de alguno de ellos mejora la predicción de la respuesta ovárica. Se suele individualizar la dosis de hormona foliculoestimulante (FSH) utilizando las características de la paciente que predicen la RO, como la edad o el índice de masa corporal (IMC) y los biomarcadores de RO, como la FSH basal, el estradiol, la inhibina, la hormona antimülleriana (AMH) o el recuento de folículos antrales (RFA). Pero aún no se ha encontrado el marcador ideal que permita personalizar el tratamiento, mejorando las tasas de nacidos vivos y reduciendo los costes en comparación con una dosis estándar de FSH. Los marcadores de RO, como la AMH y el RFA, son débiles predictores independientes de resultados cualitativos, como la implantación, el embarazo o el recién nacido vivo.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

Para predecir la baja y la alta respuesta a la estimulación ovárica se recomienda el uso de la AMH o del RFA en lugar de otras pruebas de reserva ovárica (**nivel de evidencia Ia**).

El RFA no se asocia con predicción de respuesta, ni con recuperación ovocitaria, ni con recién nacido vivo en estudios donde existe variabilidad interoperador entre centros **(nivel de evidencia Ib)**.

La AMH y el RFA tienen una alta precisión en la predicción de la respuesta ovárica. La FSH basal y la inhibina B tienen cierto valor predictivo para la respuesta ovárica, sin embargo, para una predicción precisa es necesario utilizar niveles de corte muy altos. La edad también tiene cierto valor predictivo, pero la evaluación de la respuesta ovárica esperada por la edad no es suficientemente fiable. El estradiol basal y el IMC por sí solos no son predictores de la respuesta ovárica **(nivel de evidencia Ia)**.

Recomendación de grado B

La predicción de las categorías de respuesta ovárica mediante la AMH o el RFA por sí solos son fiables. Estos marcadores son de utilidad para estratificar los tipos de protocolo según el tipo de respuesta prevista (alta, normal o baja). Así mismo, el tratamiento a medida según AMH mejora resultados y reduce complicaciones y costes. La AMH también ha demostrado su valor en la elección de una dosis de inicio **(nivel de evidencia IIa)**.

Recomendación de grado A

Se han propuesto seleccionar dosis de inicio de forma individualizada mediante algoritmos predictivos usando modelos con diferentes variables (FSH basal, RFA, AMH y edad) o según valores de AMH y/o RFA; la dosis inicial de FSH seleccionada en función de la reserva ovárica se asocia a un aumento de la proporción de pacientes con una respuesta óptima, pero no se ha encontrado que la individualización de la dosis en ningún subgrupo de pacientes (alta, normo y baja respondedora) influya en las tasas de gestación, de nacidos vivos o de embriones criopreservados. En las altas respondedoras sí que ayudan a reducir la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárico moderado y grave **(nivel de evidencia Ia)**.

Recomendación de grado A

La mayoría de estudios no encuentran relación entre AMH o RFA y calidad embrionaria o gestación. Esto es debido a que son marcadores de cantidad y no de calidad ovocitaria y que para predecir gestación existen otros factores importantes que interfieren, como la edad, la calidad seminal, la dificultad en la transferencia embrionaria, etc. En casos de alta reserva ovárica, la AMH se correlaciona mejor con la respuesta ovárica y con el número de ovocitos recuperados que el RFA, la FSH o la inhibina B. En estos casos de buen pronóstico, la AMH se correlaciona con tasa de gestación clínica (reflejando la disponibilidad de más ovocitos/blastocistos, no mejor calidad) **(nivel de evidencia Ib)**.

Recomendación de grado A

La AMH tiene una débil asociación con las tasas de implantación y de embarazo clínico, pero tiene utilidad clínica en el asesoramiento de las mujeres que se someten a una

fecundación *in vitro* (FIV) en relación al pronóstico en el subgrupo de bajas respondedoras y de las complicaciones en el subgrupo de las altas respondedoras (**nivel de evidencia Ia**).

RESPUESTA

La utilidad de los marcadores de RO es crucial para la predicción del número de ovocitos. Este está relacionado con el pool de folículos primordiales. La AMH y el RFA son un reflejo del potencial ovárico, mientras que las hormonas hipofisarias (FSH) y ováricas (estradiol e inhibina), no son una medida directa del mismo. La AMH y el RFA predicen el tipo de respuesta ovárica y orientan hacia un protocolo individualizado estratificado. La predicción de la respuesta ovárica proporciona información sobre las posibilidades de éxito, los riesgos de cancelación del ciclo y las posibles complicaciones. Nos ayudan a calcular la dosis de inicio de gonadotropina para optimizar la recuperación ovocitaria y maximizar la eficacia. Combinados con la edad y el IMC pueden darnos una predicción óptima de gestación. En los últimos años, con la estandarización del método diagnóstico, la AMH se está convirtiendo en el biomarcador de referencia, debido a su objetividad y a la comodidad de realizar la prueba en cualquier momento del ciclo menstrual.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ESHRE Reproduction Endocrinology Guideline Group. Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. Guideline of The European Society of Human Reproduction and Embryology. 2019.
- Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J, et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). Cochrane Database Syst Rev. 2018;2(2):CD012693.
- Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2015;103(1):119-30.
- Van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Eijkemans MJC, Mochtar MH, van Golde RJT, Hoek A, et al.; OPTIMIST study group. Individualized FSH dosing based on ovarian reserve testing in women starting IVF/ICSI: a multicentre trial and cost-effectiveness analysis. Hum Reprod. 2017;32(12):2485-95.

III. PATOLOGÍAS MÁS FRECUENTES EN MEDICINA REPRODUCTIVA

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

IX	
VIII	
VII	
VI	
V	
IV.6	
IV.5	
IV.4	
IV.3	
IV.2	
IV.1	
III.3	
III.2	
III.1	
II.5	
II.4	
II.3	
II.2	
II.1	
I.2	
I.1	



III.1. Amenorrea

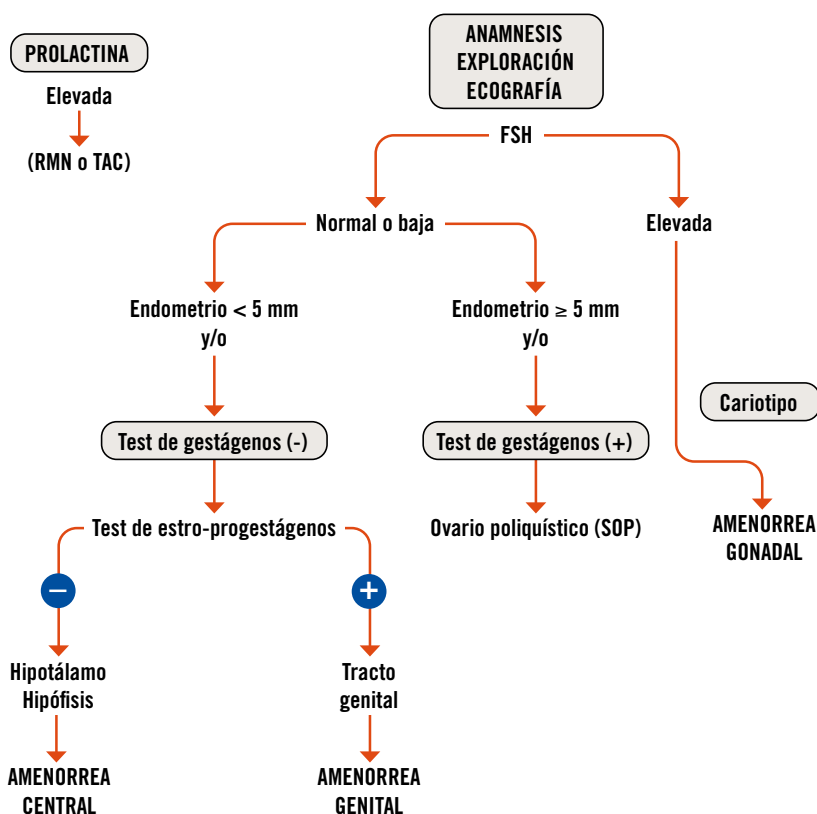
¿Cómo se debe afrontar el estudio de la amenorrea?

Delia Rosa Báez Quintana

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife

Palabras clave: amenorrea, prolactina, disgenesia gonadal.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS



FSH: hormona foliculoestimulante; RMN: resonancia magnética nuclear; TAC: tomografía axial computarizada.



En muchas ocasiones se tiende a hacer demasiado complejo el estudio de la amenorrea. El abordaje sistematizado simplifica el diagnóstico. Se recomienda, por este orden, valorar: tracto de salida de la menstruación, himen, vagina y útero; ovario; hipófisis e hipotálamo; ambiente; determinación de hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), prolactina, estradiol, tirotropina (TSH) (hipo o hipertiroidismo) y hormona antimülleriana (AMH). La β -gonadotropina coriónica humana (β -hCG) descarta el embarazo.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

El abordaje actual de la amenorrea debe hacerse desde la simplicidad y la rapidez para establecer un diagnóstico etiológico y actuar en consecuencia (**nivel de evidencia IV y recomendación de buena práctica clínica**).

RESPUESTA

Plantear, una vez establecido el diagnóstico, “el sexo sentido” en las disgenesias gonadales y tratar en consecuencia. No se justifican pruebas complejas de valoración hipotalámica. La valoración de la AMH y de los andrógenos servirá para realizar el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Swyer y el síndrome de Morris. Puede plantearse donación de ovocitos en el primero.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Speroff L, Taylor H, Pal L, Seli, E. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 9.ª ed. Ed. Wolters Kluwer. 2020.

¿Cuál sería la conducta terapéutica en la paciente con hipogonadismo hipogonadotro y deseo reproductivo?

Delia Rosa Báez Quintana

Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife

Palabras clave: hipogonadismo hipogonadotro, amenorrea.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El hipogonadismo hipogonadotro es una situación de ausencia de función gonadal por falta de actividad en el eje hipotálamo-hipofisario (grupo I de la OMS). Es el caso de la paciente con amenorrea central que presenta niveles bajos de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH).

La etiología puede ser funcional u orgánica. En ambos casos es prioritario tratar la causa de origen antes de plantearse un tratamiento de reproducción. Un diagnóstico etiológico, descartando un origen orgánico, metabólico o neurológico, es fundamental para un correcto abordaje terapéutico. Si la base es un trastorno de la conducta alimentaria, es mejor el abordaje psicológico y psiquiátrico antes de tratar la anovulación. Solo con la adquisición del peso adecuado pueden restaurarse los ciclos menstruales normales. Si se detectan factores estresantes es mejor tratarlos (**nivel de evidencia IV**).

La causa de la esterilidad en estas pacientes es un problema ovulatorio. El deseo reproductivo obliga a instaurar ciclos ovuladores, bien mediante la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) con bombas de infusión si el funcionamiento hipofisario es normal, o bien con la inducción de la ovulación mediante la administración de FSH y LH. Las dosis de inicio deberán ser bajas, con una monitorización cuidadosa, para tratar de inducir un desarrollo monofolicular y evitar el embarazo múltiple (**nivel de evidencia IV**). Si el nivel de estrógenos endógenos es suficiente, pueden intentarse ciclos con citrato de clomifeno (**nivel de evidencia IV**), aunque son pocos los investigadores que defienden su uso y solo en la anorexia nerviosa.

La SAE (Sociedad Americana de Endocrinología) se manifiesta en contra del uso de kisspeptina y leptina para el tratamiento de la infertilidad (**nivel de evidencia IV**). Puede hacerse un intento de terapia cognitiva, dado que no daña y puede restaurar los ciclos ovuladores en algunos casos (**nivel de evidencia IV**).



CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

La mayoría de los estudios solo admiten un **nivel de evidencia III o IV** y rangos de sugerencia como el uso de bomba de infusión de GnRH o, de manera más práctica y directa, la estimulación ovárica con gonadotropinas.

Nivel de evidencia III

No es recomendable intentar conseguir el embarazo en mujeres con índices de masa corporal (IMC) inferiores a 18, porque este se asocia a un mayor riesgo obstétrico (fetos pequeños para la edad gestacional, parto pretérmino y aumento del número de cesáreas por pesos extremadamente bajos).

Nivel de evidencia III

Se necesita un soporte de fase lútea con progesterona por los niveles bajos de LH y, en los casos de inducción con bomba, si se suspende su aplicación tras la ovulación.

Nivel de evidencia Ib

Es conveniente recordar que si se administra LH recombinante o efecto LH-like (mediada por hCG), existe una “ventana óptima” de LH plasmática que se debe situar entre $> 1,2$ mUI/ml (umbral de LH) y < 5 mUI/ml (“techo” de LH).

Nivel de evidencia Ia

Las estimulaciones de las mujeres con hipogonadismo hipogonadotrofo requieren de la descarga ovulatoria con gonadotropina coriónica humana (hCGr), nunca con agonistas de GnRH.

RESPUESTA

En mujeres con IMC superior a 18 debe plantearse el desarrollo monofolicular con FSH + LH o la gestación espontánea. Si no se logra la gestación habiéndose demostrado la ovulación, se optaría por iniciar ciclos de Inseminación artificial si los parámetros espermáticos son normales o a ciclos de fecundación *in vitro* con inyección intracitoplásmica de espermatozoides (FIV/ICSI). Las dosis de inicio deberán oscilar entre 75-150 UI de hMG-HP o 75-150 de FSHr + 75 UI de LHr. En caso de no lograrse una respuesta suficiente, se incrementarían la dosis a razón de 75 UI/día cada semana. Es preceptivo siempre desencadenar la ovulación con 250 µg de hCGr. Se precisa suplementar la fase lútea. No se necesita en estos ciclos el concurso de análogos de la GnRH. Si el útero es muy pequeño, pueden plantearse algunos ciclos previos de tratamiento con terapia estrogénica durante 3-6 meses y seguir luego con terapia combinada estro-progestagénica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Balash J, Fabregues F. Is luteinizing hormone needed for optimal ovulation induction? Curr Opin Obstet Gynecol. 2002;14(3):265-74.



- Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Tabarelli C, Ferlini F, Perri T, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle stimulating hormone. *Fertil Steril*. 2003;80(2):390-7.
- Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413-39.
- Gordon CM. Clinical practice. Functional Hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med*. 2010;363(4):365-71.
- Kumbak B, Kahraman S. Women with hypogonadotropic hypogonadism: cycle characteristic and results of assisted reproductive techniques. *Acta Obstet Gynecol*. 2006;85(12):1453-57.



III.2. Síndrome de ovario poliquístico

¿Qué es el síndrome de ovario poliquístico y qué pruebas son necesarias para su diagnóstico?

Enrique Pérez de la Blanca Cobos

Hospital Quirónsalud Málaga

Palabras clave: anovulación, síndrome de ovario poliquístico, SOP, criterios de Rotterdam, amenorrea, oligomenorrea.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una endocrinopatía frecuente, caracterizada por alteraciones ovulatorias y metabólicas (hiperandrogenismo, obesidad, insulinoresistencia) asociadas de forma variable a diversos fenotipos. Es un diagnóstico de exclusión basado en un consenso: los criterios de Rotterdam fueron establecidos en 2003 por representantes de la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) y la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) para intentar mejorar definiciones previas que, sin tener en cuenta el aspecto ecográfico de los ovarios, obligaban a la constatación de un hiperandrogenismo que no siempre es fácil de evidenciar.

La valoración ecográfica también presenta gran variabilidad en función de diversas circunstancias, como, por ejemplo, la toma de anovulatorios. Las pacientes con hiperandrogenismo clínico o bioquímico presentan con frecuencia a largo plazo problemas de tipo metabólico o cardiovascular, por lo que su valoración es también importante a nivel preventivo.

En ninguna de las clasificaciones se consideran como elementos diagnósticos ni la insulinoresistencia, ni el clásico cociente hormona foliculoestimulante/hormona luteinizante (LH/FSH), ni la obesidad, pero en todas se pone énfasis en la necesidad de hacer un diagnóstico diferencial con otros procesos clínicos de sintomatología parecida: hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia y enfermedad tiroidea.

Dado que nuestro interés radica sobre todo en los problemas reproductivos, creemos más útil adoptar aquella clasificación que incluya necesariamente los criterios relacionados con las alteraciones ovulatorias o con particularidades en la estimulación de la ovulación. Así, en el ámbito de la endocrinología reproductiva, nos parecen más adecuados los criterios de Rotterdam.



CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de buena práctica clínica

Según el consenso de Rotterdam, para diagnosticar un SOP han de cumplirse dos de los siguientes criterios:

- Oligoovulación o anovulación.
- Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.
- Ovarios ecográficamente poliquísticos.

Han de excluirse otras etiologías (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos y síndrome de Cushing). Los ovarios observados ecográficamente por vía transvaginal deben tener, para ser considerados como poliquísticos, 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro y/o un volumen superior a 10 ml.

Recomendación de buena práctica clínica

El SOP es un síndrome, por lo que ninguna manifestación clínica aislada es suficiente para su diagnóstico. Es además un diagnóstico de exclusión que exige diferenciar procesos con síntomas parecidos. En mujeres diagnosticadas de SOP con factores de riesgo (amenorreicas, obesas o con antecedentes familiares) debemos descartar también la presencia de diabetes tipo II, insulinoresistencia, dislipemias y síndrome metabólico.

RESPUESTA

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un estado hiperandrogénico con oligoanovulación que no puede explicarse por otras causas. Es la endocrinopatía más frecuente entre las mujeres de edad fértil, con una prevalencia que oscila en la literatura entre el 5-20 %. Es de causa multifactorial, genética, con influencia ambiental, presenta una heredabilidad del 70 % en gemelos. Afecta a la salud y a la calidad de vida de la mujer desde la adolescencia (problemas estéticos derivados del acné, hirsutismo y/o sobrepeso), a sus funciones reproductiva y cardiovascular y a su riesgo oncológico.

En relación con la reproducción, se asocia con alteraciones ovulatorias que provocan infertilidad y con procesos que implican riesgo obstétrico, como hipertensión y diabetes gestacionales. Por ello, la Ginecología y la Endocrinología Reproductiva tienen un importante papel que cumplir en la salud global de estas mujeres.

Una mujer será diagnosticada de SOP si cumple los criterios de Rotterdam. Se estima que el 20 % de las causas femeninas de esterilidad o subfertilidad se deben al factor ovulatorio y este, a su vez, es subsidiario al SOP en el 80 % de los casos.



En pacientes subfértiles con sospecha de anovulación y guiados por la clínica, debemos indagar la existencia de un SOP observando si se cumplen, al menos, dos de los criterios de Rotterdam mediante:

- La exclusión en mujeres amenorreicas u oligomenorreicas de otras causas de anovulación, solicitando, en caso necesario, una progesterona sérica en fase media lútea, FSH y estradiol basales, prolactina (PRL) y tirotropina (TSH).
- La observación ecográfica detallada y realizada en un momento adecuado, sin toma previa de anovulatorios y preferentemente por vía transvaginal, en busca de los criterios morfológicos establecidos como típicos.
- La existencia de hirsutismo, con o sin acné, excluyendo principalmente mediante la clínica que el origen sea un hiperandrogenismo tumoral ovárico o extraovárico, y recurriendo en caso necesario a la determinación del índice de testosterona libre, niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), prueba de supresión con dexametasona o niveles de 17-hidroxiprogesterona. En función de los resultados solicitaremos los estudios de imagen pertinentes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Rasquin Leon LI, Mayrin JV. Polycystic Ovarian Disease. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81(1):19-25.

¿Cómo se puede diagnosticar y tratar una resistencia periférica a la insulina?

Juan Carlos García Lozano

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Palabras clave: síndrome de ovarios poliquísticos, SOP, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes, metformina.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un trastorno endocrino complejo en el que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria son una característica central del síndrome. Sin embargo, los test de resistencia a la insulina (*clampe* euglicémico, CIGMA, test HOMA...) no forman parte del diagnóstico del SOP, ni se recomienda su realización de forma rutinaria, dada su dudosa utilidad clínica (no exenta de riesgos), quedando su uso relegado a los ensayos clínicos. Las pacientes con SOP tienen mayor riesgo de obesidad, de intolerancia a la glucosa, de diabetes tipo 2 y de diabetes gestacional. El cribado y diagnóstico de estas situaciones resulta muy importante para poder establecer medidas preventivas y de tratamiento. Las medidas terapéuticas que produzcan un aumento de la sensibilidad a la insulina suelen ser eficaces en el tratamiento del SOP.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado C

En las mujeres con SOP, el 75 % de las pacientes delgadas y el 95 % de las pacientes con sobrepeso presentan una resistencia a la insulina. Un metaanálisis que incluye 40 estudios (Kakoly, 2018) objetivó un aumento del riesgo de intolerancia a la glucosa, de diabetes tipo 2 y de diabetes gestacional en las pacientes con SOP (**nivel de evidencia III**). Este aumento de riesgo parece independiente del índice de masa corporal (IMC).

No disponemos de evidencia suficiente para recomendar una estrategia de cribado concreta. Las guías internacionales recomiendan cribado de intolerancia a la glucosa y diabetes en el momento del diagnóstico del SOP y cada año o 3 años en base a los factores de riesgo. Se consideran factores de riesgo el sobrepeso/obesidad, la diabetes gestacional previa, la historia familiar de diabetes y la raza asiática. Las guías generales recomiendan el cribado en adolescentes con IMC > 25 kg/m² o algún factor de riesgo, como es el propio SOP.



Los métodos de cribado pueden incluir la glucemia en ayunas, la sobrecarga oral de glucosa y la HbA1c. La sobrecarga oral de glucosa es la prueba más cara e incómoda, pero permite el diagnóstico de la intolerancia a la glucosa con la posibilidad de adoptar medidas de prevención de la diabetes tipo 2. En la población general, la tasa de desarrollo de diabetes tipo 2 en aquellos individuos con intolerancia a la glucosa está en torno al 5,7 % anual. Teniendo en cuenta el mayor riesgo de diabetes gestacional en las mujeres con SOP, se recomienda un test de sobrecarga oral de glucosa antes del embarazo o al inicio del embarazo y en las semanas 24-28.

Recomendación de grado A

Las medidas de estilo de vida saludable (ejercicio, dieta, medidas conductuales) se han mostrado beneficiosas para disminuir el nivel de insulina en ayunas y mejorar el test de tolerancia oral a la glucosa (**nivel de evidencia Ia**). No disponemos de evidencia sobre un tipo de dieta que sea mejor que otra, por lo que se recomienda una dieta equilibrada con reducción calórica.

Aunque con limitaciones en la calidad de evidencia, se ha demostrado que el ejercicio físico produce mejores resultados glucémicos y reproductivos en las mujeres con SOP. El mecanismo de acción se relaciona con la disminución de la resistencia a la insulina.

La metformina es un fármaco insulino-sensibilizante ampliamente utilizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y se ha indicado durante décadas en el SOP. Sin embargo, no existe una evidencia sólida de la utilidad de la metformina sobre los defectos metabólicos del SOP. Los beneficios sí parecen evidentes en las mujeres con IMC ≥ 25 kg/m² (**nivel de evidencia Ia**). En otros grupos de pacientes se sabe que la metformina puede prevenir el desarrollo de la diabetes tipo 2, en base a lo que se recomienda su uso, junto a los cambios en el estilo de vida.

Recomendación de buena práctica clínica

Aunque se han comunicado beneficios metabólicos, hormonales y ovulatorios con el uso de inositoles, especialmente con el mioinositol, actualmente no se dispone de evidencia suficiente para recomendar su indicación como prioritaria.

RESPUESTA

Recomendación de grado C

Se recomienda el cribado de intolerancia a la glucosa y diabetes en el momento del diagnóstico del SOP y cada año o cada 3 años, en función de los factores de riesgo.

Recomendación de grado C

Entre los test de cribado, sería preferible la sobrecarga oral de glucosa, que permite el diagnóstico de la intolerancia a la glucosa.



Recomendación de grado A

Los cambios en el estilo de vida, incluyendo dieta y ejercicio, deberían recomendarse en las pacientes con SOP y sobrepeso, en aras a reducir el IMC, la obesidad central y mejorar la resistencia a la insulina.

Recomendación de grado A

Se debe recomendar el uso de metformina, junto a medidas de estilo de vida, en las mujeres con SOP e IMC ≥ 25 kg/m².

Recomendación de grado D

El uso de metformina en las mujeres con SOP e intolerancia a la glucosa podría prevenir el desarrollo posterior de una diabetes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cooney LG, Dokras A. Cardiometabolic Risk in Polycystic Ovary Syndrome: Current Guidelines. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(1):83-95.
- Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update.* 2018;24(4):455-67.
- McCartney CR, Marshall JC. Clinical Practice. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(1):54-64.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moral L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-79.



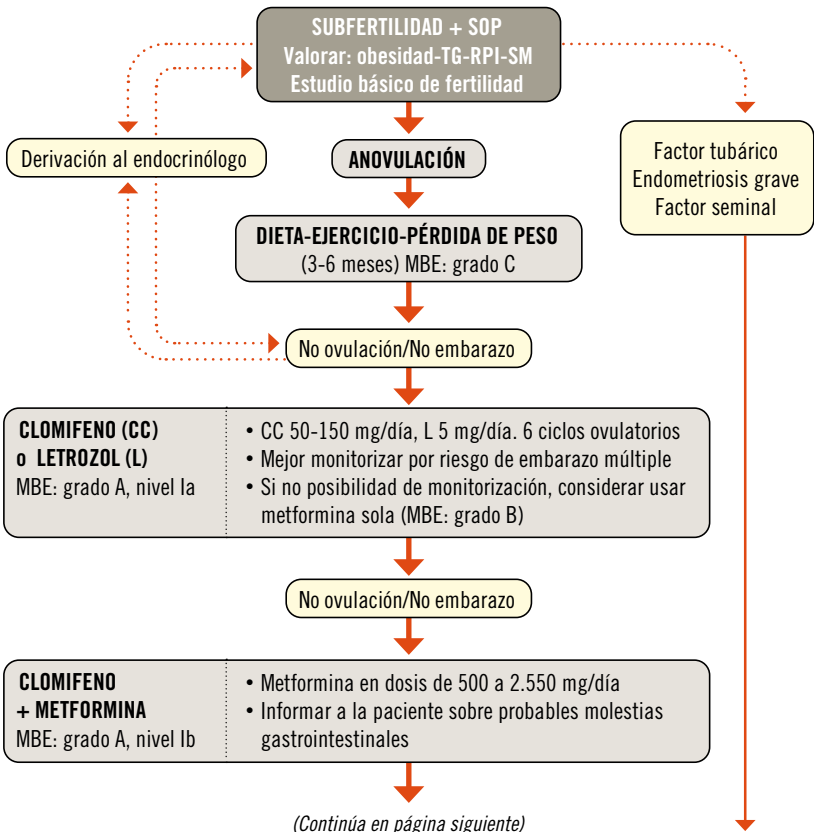
¿Cómo se debe tratar la subfertilidad subsidiaria al síndrome de ovario poliquístico?

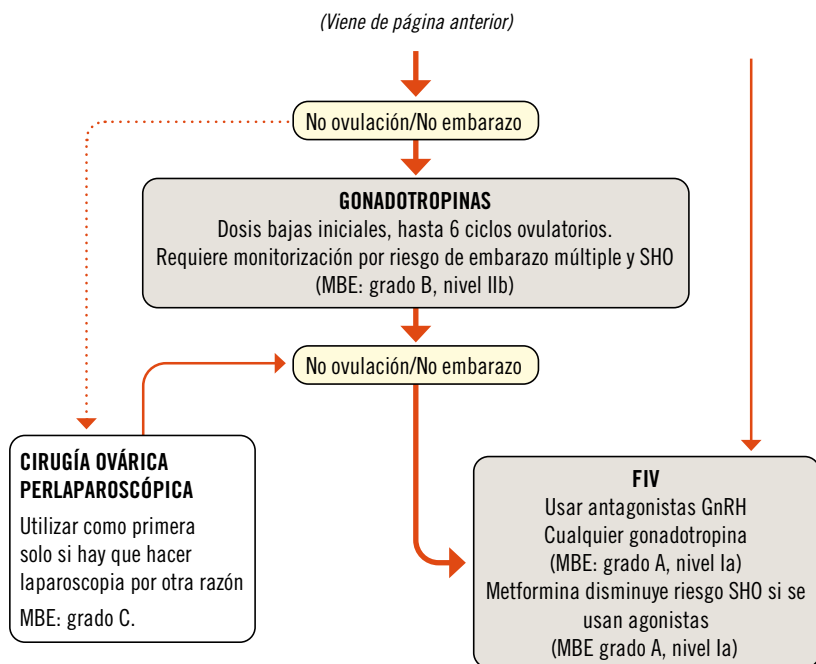
Enrique Pérez de la Blanca Cobos

Hospital Quirónsalud Málaga

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico, SOP, inducción de la ovulación, citrato de clomifeno, metformina, gonadotropinas, FIV.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS





CC: citrato de clomifeno; **FIV:** fertilización *in vitro*; **MBE:** medicina basada en la evidencia; **RPI:** resistencia periférica a la insulina; **SHO:** síndrome de hiperestimulación ovárica; **SM:** síndrome metabólico; **SOP:** síndrome de ovario poliquístico; **TG:** tolerancia a la glucosa.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):687-708.
- Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2(2):CD001122.



III.3. Endometriosis

¿Qué es la endometriosis y qué incidencia tiene en la disfunción reproductiva?

María Carrera Roig

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Palabras clave: endometriosis, infertilidad, endometrioma, endometriosis peritoneal, DIE, endometriosis infiltrativa profunda, etiopatogenia.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

- La definición clásica de endometriosis es histológica. Esto requiere la extirpación de las lesiones y la realización de una laparoscopia que, a menudo, ya no es el primer escalón terapéutico.
- El único sistema de clasificación de la endometriosis que ha mostrado una correlación con el pronóstico reproductivo es el *Endometriosis Fertility Index* (EFI) y requiere la realización de una laparoscopia.
- No se conoce en profundidad la etiopatogenia de la infertilidad asociada a endometriosis.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Sobre la definición de endometriosis

- La definición de la endometriosis es histológica y se basa en el hallazgo de glándulas y estroma endometrial funcional fuera de su localización habitual en la cavidad uterina que produce una reacción inflamatoria crónica. Pueden encontrarse lesiones de endometriosis en cualquier localización pélvica o extrapélvica (**recomendación de buena práctica clínica**).
- Las localizaciones más frecuentes de la endometriosis son pélvicas y se distinguen tres fenotipos principales que a menudo coexisten: endometriosis peritoneal, ovárica e infiltrativa profunda (**recomendación de buena práctica clínica**).
- La clasificación de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tiene un bajo valor pronóstico sobre la posibilidad de gestación posterior y requiere la realización de una laparoscopia de estadiaje (**nivel de evidencia II**).



- El EFI sí presenta una buena correlación con el pronóstico reproductivo, pero requiere nuevamente la realización de una cirugía de estadiaje (**nivel de evidencia I**).

Sobre la incidencia de la endometriosis en la disfunción reproductiva

- La consistencia de la asociación causal entre la endometriosis y la infertilidad ha sido claramente demostrada (**nivel de evidencia III**).
- La prevalencia de lesiones endometriósicas en la laparoscopia de mujeres infértiles se sitúa por encima del 30 % (**nivel de evidencia III**).
- Las pacientes con endometriosis tienen una reducción de la fecundidad natural de un 15-20 % a un 2-10 % (**nivel de evidencia III**).
- Además, las pacientes con endometriosis obtienen peores resultados en la fecundación *in vitro* (FIV) (**nivel de evidencia I**).

RESPUESTA

Sobre la definición de endometriosis

Es preferible referirse a la endometriosis de forma global como enfermedad más que como conjunto de lesiones, ya que esto permite establecer una asociación entre los hallazgos y las manifestaciones clínicas en forma de dolor e infertilidad. Por ello, recientemente, se ha propuesto hablar de fenotipos de endometriosis, es decir, peritoneal, ovárica (endometrioma) e infiltrativa profunda, en lugar de recurrir a la clasificación clásica de la ASRM.

Sobre la incidencia de la endometriosis en la disfunción reproductiva

La asociación entre endometriosis y disfunción reproductiva ha sido claramente establecida, aunque los mecanismos patogénicos no han sido completamente dilucidados. Entre los propuestos figuran:

- Cambios inflamatorios crónicos en el líquido peritoneal que afectan a la calidad del ovocito, a la foliculogénesis y a la unión del ovocito con el espermatozoide. Estudios de secuenciación de ARN de una sola célula han identificado alteraciones en la biosíntesis y el metabolismo esteroideo de los ovocitos, aumento del estrés oxidativo en el microambiente folicular y alteraciones del ciclo celular que llevan a un incremento del ritmo apoptótico a nivel de la granulosa.
- Defectos mecánicos que afectan fundamentalmente a las trompas.
- Disminución del tejido funcional ovárico, bien por la presencia de endometriomas, bien por la cirugía de los mismos.
- Alteración de la receptividad endometrial secundaria a procesos inflamatorios en el endometrio eutópico y a la producción local de estrógenos con resistencia a la progesterona.
- Alteraciones del peristaltismo miometrial.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Borghese B, Santulli P, Marcellin L, Chapron C. Définition, description, formes anatomocliniques, pathogenèse et histoire naturelle de l'endométriose, RPC Endométriose CNGOF-HAS. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie. 2018;46(3):156-67.
- Carrera M, Domínguez JA, Pérez Milán F, Gris JA, Caballero M, Álvarez C, et al. Manejo de la paciente con endometriosis durante la edad fértil. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. 2018.
- Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;51:25-33.

Estrategia diagnóstica en la endometriosis: ¿qué utilidad tienen el CA-125, la ecografía y la laparoscopia?

María Carrera Roig

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Palabras clave: marcadores biológicos, CA-125, ecografía, RMN, laparoscopia, endometriosis.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

- En la actualidad no disponemos de un marcador biológico que nos permita realizar el diagnóstico de endometriosis ni seguir su evolución de forma adecuada.
- A pesar de que el diagnóstico de confirmación de la endometriosis se sigue considerando histológico, la laparoscopia es una técnica invasiva que se utilizaba cada vez menos con fines diagnósticos. La mejora tecnológica de los ecógrafos permite, en muchas ocasiones, un diagnóstico fiable de esta enfermedad.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Sobre el CA-125

- No se debe utilizar el CA-125 con fines diagnósticos, ya que no ha demostrado su utilidad. En casos seleccionados se podría utilizar con fines pronósticos en el seguimiento de algunas pacientes (**recomendación de grado A**).

Sobre la ecografía

- La ecografía se debe considerar una técnica de imagen válida para el diagnóstico de la endometriosis ovárica. En caso de duda diagnóstica se puede complementar con un estudio de Doppler-color (**recomendación de grado A**).
- En caso de sospecha diagnóstica de endometriosis infiltrativa profunda se debe considerar la ecografía transvaginal como primer escalón diagnóstico y reservar la resonancia magnética nuclear (RMN) para los casos no concluyentes (**recomendación de grado A**).

Sobre la laparoscopia

- No se debería realizar una laparoscopia para confirmar un diagnóstico de sospecha de endometriosis (**recomendación de grado B**).



RESPUESTA

Sobre el CA-125

Se han propuesto muchos marcadores biológicos distintos para el diagnóstico precoz y seguimiento de la endometriosis, en sangre, orina y fluido endometrial, pero, hasta la fecha, ninguno ha demostrado una clara utilidad ni para el diagnóstico precoz ni para el seguimiento. El más estudiado ha sido el CA-125. Además de no ser específico de la endometriosis, ya que también se eleva en otras patologías ováricas, presenta una sensibilidad global del 50 % y una especificidad del 72 %, lo que hace que no resulte útil en el diagnóstico de esta patología.

Sobre la ecografía

Para la descripción de los criterios ecográficos del endometrioma, se sigue la nomenclatura recomendada por la International Ovarian Tumor Analysis (IOTA). Los signos ecográficos de la endometriosis ovárica están bien establecidos. La sensibilidad global de la ecografía en el diagnóstico de la endometriosis es del 93 % (IC95 %: 0,87-0,99) y la especificidad es superior al 99 % (IC95 %: 0,92-0,99). Además, la presencia de un endometrioma debe considerarse un signo centinela, ya que en algunos casos puede existir endometriosis profunda asociada que debe buscarse ante dicho hallazgo. Con respecto al diagnóstico de la endometriosis infiltrativa profunda, no se han encontrado diferencias de precisión diagnóstica entre la ecografía transvaginal y la RMN en ninguna localización, aunque los resultados son más heterogéneos para las lesiones situadas en rectosigma. Como principal limitación de la ecografía cabe destacar que es operador-dependiente y que el nivel de experiencia influye de forma decisiva en la fiabilidad diagnóstica.

Sobre la laparoscopia

Desde hace más de dos décadas la laparoscopia se ha considerado la vía de abordaje de elección para la visualización directa de las lesiones, así como para su extirpación. Sin embargo, desde hace años se ha asistido a una clara disminución de la realización de laparoscopias diagnósticas en pacientes infértiles y con síntomas sugestivos de endometriosis. Esto es debido, por un lado, a que es una técnica invasiva que requiere una anestesia general y cirujanos entrenados y, por otro, a que las técnicas de diagnóstico por imagen no invasivas han ido mejorando su rendimiento. Además, es poco probable que los hallazgos laparoscópicos modifiquen la actitud terapéutica en estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carrera M, Domínguez JA, Pérez Milán F, Gris JA, Caballero M, Álvarez C, et al. Manejo de la paciente con endometriosis durante la edad fértil. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. 2018.
- Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I, et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16(5):500-5.

¿Cuál es el componente genético familiar e inmunológico de la endometriosis?

María Carrera Roig

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Palabras clave: endometriosis, inmunología, células NK, apoptosis, mediadores inflamatorios.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

- El componente hereditario de la endometriosis se ha demostrado en diversos estudios de agregación familiar. No obstante, tras el análisis de más de 76 genes candidatos en estudios de segregación, no se han conseguido identificar marcadores genéticos que puedan contribuir al diagnóstico precoz de esta enfermedad.
- Aunque se han descrito distintas alteraciones inmunológicas en las pacientes con endometriosis, el papel último del sistema inmune en la patogénesis de esta enfermedad aún no ha sido completamente elucidado.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Componente genético y familiar de la endometriosis

- La endometriosis es una enfermedad con componente hereditario que, a su vez, está influenciado por diversos factores genéticos y ambientales (**nivel de evidencia III**).
- Estudios de asociación de genoma completo han permitido encontrar asociaciones significativas entre determinados *loci* y la presencia de endometriosis (**nivel de evidencia I**).
- Están descritos varios polimorfismos, estudiados e identificados, como potenciales marcadores del riesgo de desarrollo de endometriosis (**nivel de evidencia II**).

Componente inmunológico de la endometriosis

- El sistema inmunológico parece jugar un papel importante en la patogénesis de la endometriosis. Existe evidencia procedente de estudios experimentales de una disminución de la actividad de los linfocitos T, así como de la citotoxicidad de las células NK. Así mismo, se ha demostrado una activación de linfocitos B policlonales, con un incremento de la producción local de anticuerpos, activación de macrófagos y cambios en la concentración de mediadores de la inflamación (**nivel de evidencia IV**).



RESPUESTA

Componente genético y familiar de la endometriosis

Diversos estudios de agregación familiar han puesto de manifiesto el carácter hereditario de la endometriosis. No obstante, aún no están completamente identificados los genes implicados. Mediante técnicas de asociación de genoma completo; seis de los ocho *loci* descritos con más frecuencia en la literatura se han correlacionado de forma significativa con la presencia de endometriosis. También se ha demostrado una asociación más intensa con estadios avanzados de la enfermedad. Se han identificado cinco polimorfismos (IFNG, GSTM1, GSTP1 y dos de WNT4) significativamente asociados a la presencia de endometriosis y que podrían constituir el primer paso hacia la identificación de marcadores genéticos del riesgo de desarrollo de la endometriosis. Además, se han identificado patrones anómalos de metilación y acetilación en las pacientes con endometriosis que podrían predisponer al desarrollo de la enfermedad.

Componente inmunológico de la endometriosis

Desde el desarrollo de la teoría de la menstruación retrógrada por Sampson en 1927, se considera que una respuesta inmune aberrante en el peritoneo debe contribuir a la implantación y proliferación de células endometriales ectópicas. Se ha propuesto que las células endometriales eludirían la apoptosis activando el sistema Fas-FasL de linfocitos T y células NK. Las células estromales, a su vez, expresarían una mayor cantidad de metaloproteinasas que contribuirían a la implantación y supervivencia de estas células. En las pacientes con endometriosis hay un mayor número de macrófagos activados en el líquido peritoneal, lo que conduce a una mayor producción de citoquinas que, sin embargo, muestran una disminución de la actividad fagocítica. Las NK peritoneales también muestran una disminución de su actividad. Además, se ha demostrado una activación policlonal de linfocitos B similar a la que ocurre en algunas enfermedades autoinmunes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. Hum Reprod Update. 2020 Jan 1;26(1):73-102.
- Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. Hum Reprod Update. 2014;20(5):702-16.
- Riccio L da GC, Santulli P, Marcellin L, Abrão MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;50:39-49.

¿Qué influencia tiene la adenomiosis en la disfunción reproductiva y cuáles serían sus métodos de diagnóstico?

María Carrera Roig

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Palabras clave: adenomiosis, ecografía 3D, RMN, rendimiento diagnóstico.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

- No se conocen con exactitud los mecanismos etiopatogénicos de la disfunción reproductiva asociada a la adenomiosis.
- Aunque clásicamente se ha considerado que el diagnóstico de la adenomiosis ha de ser histológico, en la actualidad se realiza habitualmente mediante métodos de imagen, principalmente la ecografía 3D y la resonancia magnética nuclear (RMN). No hay consenso claro acerca de cuál de los dos tiene una mayor fiabilidad diagnóstica.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Influencia de la adenomiosis en la disfunción reproductiva

- La adenomiosis se caracteriza por la presencia en el miometrio de células endometriales y estroma asociada a hipertrofia e hiperplasia de las fibras musculares (**recomendación de buena práctica clínica**).
- No ha sido posible establecer el efecto negativo de la adenomiosis sobre la probabilidad de embarazo espontáneo (**nivel de evidencia III**).
- La adenomiosis afecta negativamente a los resultados de la fecundación *in vitro* (FIV) reduciendo la probabilidad de implantación (OR: 0,55; IC95 %: 0,49-0,88), de embarazo clínico (OR: 0,73; IC95 %: 0,60-0,90) y de nacido vivo (OR: 0,59; IC95 %: 0,42-0,82). Así mismo, incrementa el riesgo de aborto (OR: 2,20; IC95 %: 1,53-3,15) (**nivel de evidencia I**).
- Por tanto, la adenomiosis o su sospecha por técnicas de imagen debe considerarse un factor de riesgo en la obtención de embarazo y nacido vivo tras FIV (**recomendación de grado A**).

Métodos de diagnóstico de la adenomiosis

- La precisión diagnóstica de la ecografía transvaginal en el diagnóstico de la adenomiosis es alta y comparable a la de la RMN (**nivel de evidencia I**).
- Dado que la ecografía transvaginal es más coste-efectiva y su rapidez y disponibilidad es mayor, se puede considerar el primer escalón diagnóstico y reservar la RMN para los casos en los que persistan dudas diagnósticas (**recomendación de grado A**).

- De los criterios ecográficos MUSA, solamente cuatro han sido validados para el diagnóstico ecográfico de la adenomiosis: engrosamiento miometrial asimétrico, presencia de quistes miometriales, líneas subendometriales ecogénicas y anomalías de la zona de unión endometriometrial (**nivel de evidencia I**).

RESPUESTA

Influencia de la adenomiosis en la disfunción reproductiva

Entre los mecanismos relacionados con la disfunción reproductiva causada por la adenomiosis, se han sugerido los siguientes: la alteración anatómica de la cavidad uterina y de la unión útero-tubárica, los trastornos de la peristalsis tubárica y de la contractilidad miometrial, la alteración de la receptividad endometrial y la modificación en la producción y eliminación endometrial de radicales libres.

Métodos de diagnóstico de la adenomiosis

La RMN se ha considerado de forma tradicional la prueba de imagen más precisa en el diagnóstico de la adenomiosis, con criterios bien establecidos, como son: la presencia de áreas de baja intensidad miometriales, de focos puntiformes de alta intensidad o el grosor de la zona de unión endometriometrial ≥ 12 mm. Sin embargo, se dispone de pocos trabajos que correlacionen la RMN con la histología, siendo ya antiguos. Además, la RMN es una prueba más costosa y que no se encuentra universalmente disponible. Un metaanálisis recientemente publicado por Liu *et al.* muestra una sensibilidad y una especificidad combinadas para la ecografía transvaginal de 0,81 (IC95 %: 0,77-0,84) y de 0,87 (IC95 %: 0,81-0,91), con un área bajo la curva ROC (AUROC) de 0,88 (IC95 %: 0,85-0,91), y para la RMN, una sensibilidad de 0,71 (IC95 %: 0,61-0,80) y una especificidad de 0,91 (IC95 %: 0,78-0,96), con un AUROC de 0,83 (IC95 %: 0,79-0,86). Los criterios ecográficos sugeridos por el grupo MUSA (engrosamiento asimétrico, presencia de quistes miometriales, islotes hiperecóticos, sombras en forma de aspa, líneas subendometriales ecogénicas, vascularización translesional y anomalías de la zona de unión endometriometrial —*Junction Zone*—) han de ser validados en estudios prospectivos para poder ser incluidos en una sistemática exploratoria de carácter universal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carrera M, Domínguez JA, Pérez Milán F, Gris JA, Caballero M, Álvarez C, et al. Manejo de la paciente con endometriosis durante la edad fértil. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. 2018.
- Liu L, Li W, Leonardi M, Condous G, Costa FDS, Mol BW, et al. Diagnostic Accuracy of Transvaginal Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging for Adenomyosis. J Ultrasound Med. 2021 Jan 27.
- Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive Diagnosis of Adenomyosis: A Structured Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy in Imaging. J Minim Invasive Gynecol. 2020;27(2):408-418.e3.

¿Existe algún tratamiento médico que disminuya la progresión de una endometriosis en una paciente joven que aún no tiene un deseo reproductivo?

Laura de la Fuente Bitaine

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Palabras clave: endometriosis, prevención, recurrencia, tratamiento médico.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La endometriosis es una enfermedad crónica, cuya evolución es variable e imprevisible. La evolución natural de la enfermedad es compleja de establecer, en especial en pacientes asintomáticas, en las que no está claro que exista un riesgo de evolución a enfermedad sintomática.

En pacientes sometidas a una segunda cirugía tras una primera intervención por endometriosis, se ha descrito progresión de la enfermedad de hasta en un 50 % a los 5 años. Ni la edad de la paciente ni el tipo de lesión endometriósica han podido establecerse claramente como factores predictivos del riesgo de recurrencia.

Los tratamientos propuestos para reducir la progresión de la enfermedad pretenden actuar sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad: reducir el estímulo estrogénico; bloquear el ciclo menstrual para evitar menstruación retrógrada y limitar la acción de factores paracrinós, provocar la decidualización y la atrofia endometrial. Estos tratamientos permiten igualmente controlar el dolor en pacientes sintomáticas.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado C

La endometriosis asintomática no progresa necesariamente y la conducta expectante es una opción de tratamiento.

Recomendación de grado A

Los anticonceptivos combinados orales (ACO) constituyen la primera línea de tratamiento, incluso en pacientes asintomáticas. Su efecto de bloqueo del ciclo ovárico se complementa con una reducción del flujo menstrual que puede ser total si el ACO se toma de forma continua, por lo que esta pauta sería la de elección. Los ACO son efectivos para el control del dolor tanto en las pacientes intervenidas como en las que no lo han sido.

El metaanálisis de Muzii (2016), así como trabajos posteriores, demostraron un mejor control de la recurrencia de la dismenorrea en pacientes intervenidas con pauta de ACO continua durante 12 meses en comparación con la pauta clásica.

Si consideramos exclusivamente el riesgo de recurrencia de endometriomas en pacientes operadas de endometriosis, el metaanálisis de Wattanayingcharoencha (2021) no encontró reducción significativa del riesgo al analizar estudios aleatorizados (6 RCT con 675 pacientes), pero sí al evaluar 16 estudios de cohortes (3.089 pacientes) con diferentes pautas: ACO cíclico y continuo, análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel (LNG) o gestágenos, frente a una conducta expectante.

Recomendación de grado D

El tipo de ACO de elección sería aquel con dosis bajas de estrógenos, ya que inducen un menor desarrollo endometrial, siendo las diferentes vías de administración igualmente efectivas. Los gestágenos son una alternativa eficaz para el tratamiento del dolor en la endometriosis (Brown, 2011), aunque pueden asociarse a patrones de sangrado menstrual irregular.

El dienogest, por su acción antigonadotrópica y ausencia de efecto androgénico, es un gestágeno con menos efectos secundarios que otros y de gran utilidad en el control de los síntomas de la endometriosis.

El DIU-LNG provoca una marcada reducción del sangrado menstrual, con un buen control del dolor, por lo que es una alternativa eficaz a los ACO, con una aceptable disminución del riesgo de recurrencia de la sintomatología (Abou-Setta, 2013).

Los análogos de GnRH requieren de una terapia estrogénica de refuerzo (*add-back*) para evitar osteoporosis y otros efectos del hipoestronismo, y no pueden mantenerse con seguridad más allá de los 6 meses. Por ello, a pesar de ser igualmente eficaces en el control de recidivas (**nivel de evidencia Ia**), su uso es limitado.

RESPUESTA

El tratamiento médico de la endometriosis cumple la doble función de reducir la sintomatología y prevenir la progresión de la enfermedad. Los ACO son el tratamiento de elección, siendo la pauta continua la más eficaz en el control de los síntomas. Los gestágenos, en sus diferentes presentaciones, serían la segunda línea de abordaje.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carrera M, Domínguez JA, Pérez Milán F, Gris JA, Caballero M, Álvarez C, et al. Manejo de la paciente con endometriosis durante la edad fértil. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. 2018.
- Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2020;11(11):CD003678.
- Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Oxf Engl. 2014;29(10):2190-8.
- Wattanayingcharoencha R, Rattanasiri S, Charakorn C, Attia J, Thakkinstant A. Postoperative hormonal treatment for prevention of endometrioma recurrence after ovarian cystectomy: a systematic review and network meta-analysis. BJOG. 2021;128(1):25-35.

¿Tiene algún sentido resear quirúrgicamente los endometriomas ováricos antes de realizar una FIV/ICSI? ¿Qué técnica quirúrgica es la más adecuada para tratar una endometriosis?

Laura de la Fuente Bitaine

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Palabras clave: endometrioma, quistectomía, cirugía, FIV.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En pacientes con endometriomas que van a realizar ciclo de fecundación *in vitro* (FIV), las ventajas de una posible cirugía previa al ciclo que se han propuesto serían:

- La posibilidad de confirmar la histología del quiste.
- Evitar el riesgo de malignización (estimado en un 0,9 %).
- Facilitar la punción folicular, ya que en determinados casos puede ser muy compleja o resultar imposible acceder a algunos folículos.
- Evitar un posible riesgo infeccioso u otra complicación derivada de la punción accidental de un quiste, siendo uno de los riesgos el vertido de su contenido al líquido folicular por un supuesto efecto tóxico.
- Prevenir complicaciones, como la rotura de un quiste, en especial durante el embarazo.
- Permitir un abordaje quirúrgico de otros focos endometriósicos.
- La presencia de endometriomas se asocia a la obtención de un menor número de ovocitos en la punción (metaanálisis Hamdan, 2013). Igualmente, podría mermar la calidad ovocitaria a través una acción tóxica local y un incremento del estrés oxidativo. Sánchez *et al.* (2017) describen menor tasa de ovocitos maduros y menor tasa de fecundación.

Sin embargo, los argumentos en contra de la cirugía tienen un peso mayor:

- La quistectomía se asocia a una reducción de la reserva ovárica. Varios metaanálisis han demostrado una reducción de los niveles de hormona antimülleriana (AMH) posquirúrgicos. Esta disminución de la reserva ovárica se explicaría por la pérdida de folículos adyacentes a la cápsula del quiste, por lesión vascular, por reacción inflamatoria y por la fibrosis secundaria a la cirugía.
- Varios metaanálisis muestran una disminución del número de ovocitos obtenidos al comparar pacientes con endometriomas, con y sin cirugía, si bien no se han logrado demostrar diferencias en la tasa de gestación o de recién nacido vivo (**nivel de evidencia Ia**).

- La punción accidental de un endometrioma es poco frecuente y rara vez se asocia a infección.
- Existe controversia sobre el posible efecto perjudicial del endometrioma sobre los folículos adyacentes. Estudios en ovodonación de donantes con endometriosis han evidenciado peores tasas de embarazo más allá de la existencia o no de endometrioma.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

La quistectomía afecta negativamente a la respuesta ovárica a la estimulación, ya que reduce la reserva ovárica, lo que ha sido demostrado comparando niveles de AMH antes y después de la intervención (metaanálisis Raffi, 2012).

RESPUESTA

En pacientes con un endometrioma aislado se recomienda realizar directamente ciclo de FIV y posponer la cirugía, por el riesgo de reducir la reserva ovárica. La quistectomía previa a la FIV ha de limitarse a situaciones excepcionales: crecimiento rápido del quiste, sospecha de malignidad, dolor no controlable con otros tratamientos, dificultad en la punción (lo que se suele asociar a quistes de gran tamaño). Se discute si podría tener algún interés ante fracasos previos de FIV atribuibles a mala calidad ovocitaria.

La técnica quirúrgica de elección es la quistectomía excisional laparoscópica. El metaanálisis de Dan demostró una menor tasa de recurrencia del dolor y mayor probabilidad de gestación que cuando se realizaba una simple coagulación. La hemostasia ha de ser especialmente cuidadosa para respetar el tejido circundante. La vaporización con láser, especialmente en un único acto (drenaje del contenido quístico y ablación de la cápsula), está demostrando mejores resultados en la salvaguarda de la reserva ovárica.

La punción-aspiración del quiste seguida de escleroterapia es una alternativa efectiva para reducir temporalmente el tamaño del quiste. Series limitadas describen mejores tasas de recién nacido vivo en pacientes que se sometieron a escleroterapia previa a FIV frente a pacientes con endometriomas que no lo hicieron. El riesgo de recidiva del quiste descrito en revisiones sistemáticas es elevado.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carrera M, Domínguez JA, Pérez Milán F, Gris JA, Caballero M, Álvarez C, et al. Manejo de la paciente con endometriosis durante la edad fértil. Guía de práctica clínica basada en la evidencia. 2018.
- Miquel L, Preaubert L, Gnisci A, Resseguier N, Pivano A, Perrin J, et al. Endometrioma ethanol sclerotherapy could increase IVF life birth rate in women with moderate-severe endometriosis. PLoS One. 2020;15(9):e0239846.
- Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, Edi-O'sagie E, Akhtar M. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(4):1043-57.
- Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):3146-54.

¿Influyen los tratamientos de reproducción asistida en las recidivas o en la progresión de una endometriosis?

Laura de la Fuente Bitaine

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Palabras clave: endometriosis, FIV, inseminación, progresión.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La preocupación por el efecto de los tratamientos de reproducción asistida (TRA) sobre la evolución de la endometriosis deriva de que se trata de una enfermedad estrógeno-dependiente y que la ovulación se ha postulado como origen etiopatogénico de la aparición de los endometriomas. Los TRA implican una situación suprafisiológica en cuanto a los niveles de estradiol por la inducción del desarrollo folicular múltiple.

Por otra parte, la evolución de la endometriosis es variable, por lo que poder determinar hasta qué punto los cambios observados después de un TRA se deben o no a la evolución natural de la enfermedad es un desafío. Se han descrito en laparoscopias realizadas a los 6-12 meses de una primera intervención laparoscópica casos de progresión de la enfermedad, estabilización o incluso regresión en pacientes sin tratamiento adicional. A la evolución natural de la enfermedad hay que añadir el sesgo que podría introducirse, en caso de gestación, en la valoración a largo plazo de la progresión de la enfermedad. En efecto, si bien, en general, el embarazo tiene una acción protectora, se han descrito casos de complicaciones graves (hemoperitoneo espontáneo...).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado C

La evidencia clínica sobre la influencia de los TRA es de baja calidad y procede de estudios observacionales retrospectivos. El número de casos es limitado (el mayor incluye 189 mujeres; Benaglia, 2010). Además, los pocos estudios prospectivos disponibles tienen un periodo de seguimiento limitado (máximo de 6 meses). Somigliana *et al.* publicaron una revisión sistemática en 2019 en la que incluían 16 estudios, concluyendo que, si bien las publicaciones de casos puntuales fueron preocupantes en un inicio, las series de casos publicadas ofrecen datos tranquilizadores.

Los tratamientos de fecundación *in vitro* (FIV) no empeoran el dolor asociado a la endometriosis ni parecen aumentar el riesgo de recurrencia, aunque los casos de endo-



metriosis profunda podrían tener peor evolución por ser más sensibles a estrógenos (**nivel de evidencia III**). Con respecto a los endometriomas, existe controversia sobre la posibilidad de que crezcan como consecuencia de la estimulación ovárica. Tan solo un estudio (Seyhan, 2007) evidenció un mínimo aumento de tamaño, mientras que otros dos estudios del grupo de Benaglia no reportaron cambios.

Curiosamente, los tratamientos de inseminación artificial (IA) sí parecen asociarse a un incremento del riesgo de recurrencia, aunque esta afirmación procede de dos series de pocos casos y retrospectivas. D'Hooge interpretaba estos resultados como la exposición reiterada a la agresión ovulatoria y a la menstruación retrógrada que a menudo se extiende más en el tiempo (varios meses de tratamientos de IA) que en los ciclos de FIV. Por otra parte, en los ciclos de FIV, los niveles muy elevados de estradiol se mantienen durante un periodo corto y se compensan durante la fase lútea con niveles suprafisiológicos de progesterona.

RESPUESTA

Los ciclos de FIV, a pesar de inducir un desarrollo folicular múltiple con niveles de estradiol que pueden multiplicar por 10 los de un ciclo natural, no parecen afectar negativamente a la enfermedad. No se ha descrito un empeoramiento de la valoración del dolor, ni de la progresión de la enfermedad, ni un franco incremento de volumen de los endometriomas.

Aunque las referencias en la literatura recogen una casuística muy limitada, de diseño diferente y casi siempre retrospectiva, se ha descrito un incremento del riesgo de recurrencia en pacientes con endometriosis sometidas a IA. Este argumento podría contribuir a optar por un tratamiento directo de FIV en estas pacientes, en las que la IA es ya de por sí una indicación controvertida.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod.* 2011;26(9):2368-72.
- D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril.* 2006;86(2):283-90.
- Seyhan A, Urman B, Turkogeldi E, Ata B. Do endometriomas grow during ovarian stimulation for assisted reproduction? A three-dimensional volume analysis before and after ovarian stimulation. *Reprod Biomed Online.* 2018;36(2):239-44.
- Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Paffoni A, Vercellini P. Ovarian stimulation and endometriosis progression: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(2):185-94.

IV. TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

IX	
VIII	
VII	
VI	
V	
IV.6	
IV.5	
IV.4	
IV.3	
IV.2	
IV.1	
III.3	
III.2	
III.1	
II.5	
II.4	
II.3	
II.2	
II.1	
I.2	
I.1	



IV.1. Inseminación artificial (pareja/donante)

¿Qué indicaciones actuales tiene la inseminación artificial, tanto conyugal como con semen de donante?

Jesús Zabaleta Jurío

Hospital Universitario de Navarra

Palabras clave: esterilidad femenina, esterilidad masculina, inseminación artificial conyugal, inseminación artificial con semen de donante.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En comparación con la fecundación *in vitro* (FIV), la inseminación artificial (IA) es un procedimiento simple y barato cuya tasa de embarazo ha permanecido prácticamente inalterada, alrededor del 10-20 %, desde la década de los 70. Es una técnica heterogénea en cuanto a indicaciones, protocolos y recursos, por lo que su eficacia es controvertida, tanto por el riesgo de embarazo múltiple como porque en algunas circunstancias clínicas la probabilidad de embarazo es similar a la de la conducta expectante.

En el caso de la inseminación con semen de pareja, sus indicaciones están a caballo entre la conducta expectante y la FIV. Disponemos de múltiples estudios que analizan ambas alternativas frente a la inseminación, con resultados contradictorios. Es complicado extraer conclusiones sobre la utilidad de esta técnica porque existen múltiples factores que pueden influir en el resultado final. Los estudios publicados son mayoritariamente retrospectivos y con frecuencia presentan resultados discordantes debido a diferencias en los criterios de inclusión y los diferentes protocolos de estimulación. Los protocolos más agresivos se asocian con una mayor probabilidad de embarazo, pero indefectiblemente, con una mayor tasa de embarazo múltiple.

En el análisis de los factores que influyen en el éxito de la técnica destaca la edad de la paciente. En general, se considera que las técnicas de inseminación con semen de donante son ineficientes a partir de los 40 años; el límite de edad para realizar tratamiento con inseminación artificial con semen de la pareja se suele establecer en 38 años.

Así mismo, se mantiene la controversia sobre las indicaciones de la técnica, el número total de espermatozoides móviles necesarios para lograr el éxito, el papel de la estimu-



lación ovárica y su indicación en esterilidad de larga evolución (más de 3 años). Además de las indicaciones clásicas por motivos estrictamente médicos, en el escenario histórico actual la inseminación intrauterina es una técnica asociada a otros problemas de fertilidad, como la asistencia a tratamientos de mujeres sin pareja masculina, parejas con riesgo de infecciones de transmisión seminal o con problemas de disfunción eréctil.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

- **Inseminación con semen de donante:** es un método de tratamiento bien establecido, fundamentalmente en parejas de mujeres, mujeres sin pareja y parejas en las que hay un factor masculino severo. Dada la naturaleza de las indicaciones, los estudios realizados analizan aspectos concretos dentro de pacientes sometidas a inseminación. Una revisión Cochrane comparó los resultados de las rutas de inseminación (intracervical versus intrauterina) sin encontrar evidencia suficiente a favor de una u otra al comparar las tasas de embarazo y de recién nacido vivo (**nivel de evidencia Ia**).

- **Factor masculino leve-moderado:** es difícil sugerir un punto de corte universal de los parámetros seminales para indicar o contraindicar la IA con semen de pareja, ya que los criterios de inclusión, métodos de evaluación y tasa de embarazo varían considerablemente entre los diferentes estudios. La mayoría de autores sugiere el uso del recuento de espermatozoides móviles totales con un punto de corte entre 3 a 5 millones (**nivel de evidencia III**).

Un metaanálisis encontró que por debajo de 1 millón de espermatozoides móviles totales la IA con semen de pareja tiene una eficacia similar a la de las relaciones sexuales programadas (**nivel de evidencia Ia**).

Una revisión Cochrane no encontró evidencia suficiente para recomendar a favor o en contra de la inseminación intrauterina versus relaciones sexuales programadas en parejas con esterilidad por factor masculino (**nivel de evidencia Ia**).

- **Esterilidad de origen desconocido:** una revisión Cochrane no pudo encontrar evidencia sobre si la inseminación intrauterina mejora la tasa de hijo vivo acumulada versus la actitud expectante en las parejas con esterilidad de origen desconocido. Sin embargo, en mujeres con baja probabilidad de embarazo espontáneo probablemente el tratamiento con inseminación intrauterina en ciclos estimulados asocia una mayor tasa de hijo vivo que la actitud expectante o el coito programado (**nivel de evidencia Ia**).

Antes de iniciar tratamientos con IA conyugal en pacientes jóvenes de buen pronóstico (por ejemplo, estimación de tasa de embarazo mayor del 30 % en 1 año), se debería valorar mantener una conducta expectante (**recomendación de buena práctica clínica**).

- **Endometriosis leve:** en las pacientes con esterilidad de origen desconocido no se realiza laparoscopia de forma rutinaria como parte del proceso de diagnóstico, por lo que muchas pacientes con endometriosis leve no son diagnosticadas y en los estudios quedan incluidas en el grupo de esterilidad de origen desconocido.

En pacientes con endometriosis de grado I o II, la inseminación intrauterina puede ser una alternativa razonable a la FIV (**nivel de evidencia Ib**). Las pacientes con endometriosis leve parecen tener una menor tasa de embarazo en ciclos de inseminación que las pacientes con esterilidad de origen desconocido.

- **Factor tubárico leve:** un metaanálisis estudió el efecto de la obstrucción tubárica unilateral en la tasa de embarazo de los ciclos de IA con estimulación ovárica controlada comparada con la de las pacientes con permeabilidad bilateral o con esterilidad de origen desconocido. Objetivó que, en los casos de obstrucción proximal unilateral, la tasa de embarazo no se ve afectada. Sin embargo, en las pacientes con obstrucción unilateral distal la tasa de embarazo está disminuida (**nivel de evidencia Ia**). Estas diferencias pueden reflejar las limitaciones diagnósticas inherentes de la histerosalpingografía o diferencias en las patologías subyacentes.

RESPUESTA

Los criterios para indicar tratamiento de inseminación con semen de la pareja no tienen una sólida evidencia que respalde su uso. La mayoría de los estudios están respaldados por niveles de evidencia III-IV, salvo aspectos puntuales de alguna de las indicaciones.

En la mayoría de estudios, el incremento de tasa de embarazo sobre la actitud expectante viene dado por la asociación de la estimulación ovárica controlada. En estos casos hay un incremento de embarazos múltiples, por lo que varias guías de práctica clínica desaconsejan su uso.

Las indicaciones para realizar inseminación artificial con semen de la pareja son:

- Esterilidad de origen desconocido.
- Endometriosis leve.
- Factor masculino leve.
- Factor tubárico leve.
- Incapacidad o gran dificultad en conseguir eyacular en la vagina.
- Parejas serodiscordantes en un programa de lavado de semen para varón VIH seropositivo.

Las indicaciones para la inseminación con semen de donante son:

- Parejas en las que el varón tiene una azoospermia sin posibilidad de obtención de espermatozoides testiculares.



- Parejas con fracaso de la inyección intracitoplasmática (ICSI) por alteraciones graves en la calidad seminal.
- Mujeres solas (sin pareja masculina) que solicitan un tratamiento de reproducción.
- Parejas de mujeres que solicitan tratamiento de reproducción.
- Parejas con enfermedades hereditarias no diagnosticables mediante diagnóstico genético preimplantacional.
- Parejas serodiscordantes para enfermedades de transmisión sexual que no desean lavado seminal.
- Parejas con incompatibilidad Rh asociada con afectación severa.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlen BJ, Veltman-Verhulst SM. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3(3):CD001838.
- Cissen M, Bensdorp A, Cohlen BJ, Repping S, De Bruin JP, Van Wely M. Assisted reproductive technologies for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD000360.
- Kim YJ, Park CW, Ku SY. Indications of intrauterine insemination for male and non-male factor infertility. Semin Reprod Med. 2014;32(4):306-12.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril. 2020;113(2):305-22.

¿Es recomendable la valoración tubárica para realizar una inseminación con semen de donante en una mujer sin pareja masculina o con fertilidad desconocida?

Jesús Zabaleta Jurío

Hospital Universitario de Navarra

Palabras clave: histerosalpingografía, inseminación artificial, diagnóstico por imagen, pruebas de permeabilidad tubárica.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El valor de las pruebas de función tubárica en mujeres asintomáticas que van a realizar tratamientos de inseminación con semen de donante es controvertido.

A favor de realizar estas pruebas está el hecho de que para que la inseminación sea efectiva la mujer debe tener al menos una trompa permeable. Sería, por lo tanto, ineficiente realizar inseminaciones en mujeres con un factor tubárico grave.

Los argumentos en contra son, por un lado, que la prevalencia de disfunción tubárica grave es baja (en torno al 3 %) y, por otro, que la sensibilidad y la especificidad de la técnica están en torno al 65 y 83 %, respectivamente. Por ello, en conjunto, el valor predictivo positivo de la técnica en pacientes mayoritariamente sanas es limitado.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

- Se debe realizar una anamnesis dirigida para valorar el riesgo de disfunción tubárica a todas las pacientes que van a iniciar tratamientos con inseminación artificial con semen de donante (**recomendación de buena práctica clínica**).
- Si la paciente tiene antecedentes médicos con riesgo de daño tubárico, se deben realizar pruebas de función tubárica antes de iniciar los tratamientos de inseminación con semen de donante. Sin embarazo se ha publicado una baja incidencia de hallazgos patológicos en mujeres sin antecedentes (**nivel de evidencia III**).
- En estudios observacionales se muestra que la tasa de éxito de los ciclos de inseminación se asocia negativamente con el número de ciclos previos, siendo menor a partir del tercer o cuarto ciclo (**nivel de evidencia III**).



RESPUESTA

En mujeres sin antecedentes de factores de riesgo se puede iniciar el tratamiento con inseminación artificial con semen de donante sin realizar pruebas de función tubárica.

Si no se consigue embarazo en los dos-tres primeros ciclos de inseminación, se debería ofrecer la valoración de la función tubárica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Nash D, Haning RV Jr, Shapiro SS. The value of hysterosalpingography prior to donor artificial insemination. *Fertil Steril*. 1979;31(4):378-80.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems*. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013.
- Stovall DW, Christman GM, Hammond MG, Talbert LM. Abnormal findings on hysterosalpingography: effects on fecundity in a donor insemination program using frozen semen. *Obstet Gynecol*. 1992;80(2):249-52.
- Swart P, Mol BW, Van der Veen F, Van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1995;64(3):486-91.

¿Cuál es el límite de ciclos coste-eficaces en inseminación artificial?

Jesús Zabaleta Jurío

Hospital Universitario de Navarra

Palabras clave: inseminación intrauterina, coste-efectividad, número de ciclos.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La mayoría de las pacientes que consiguen el embarazo mediante inseminación artificial (IA) lo logran en los primeros ciclos. No obstante, no existe un consenso claro en el número de ciclos a realizar, sobre todo ante la alternativa de indicar directamente un tratamiento de fecundación *in vitro* (FIV). En la actualidad, distintos investigadores defienden apelar a las técnicas de FIV como tratamiento de primera línea, obviando los ciclos de inseminación. Los argumentos que defienden son la mayor eficacia del tratamiento FIV, el menor tiempo hasta conseguir el embarazo y el mayor control sobre el embarazo múltiple.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

- Disponemos de varios estudios aleatorizados que comparan la realización de 3-4 ciclos de IA versus uno de FIV en mujeres menores de 35 años, sin que encuentren diferencias significativas. El análisis de coste-eficacia de estos estudios sugiere que, en mujeres jóvenes, es más coste-eficaz comenzar con tratamientos de inseminación que con FIV (**nivel de evidencia Ib**).
- Disponemos también de un estudio aleatorizado que compara la IA en mujeres de 38-42 años versus FIV. Este estudio objetivó que, en estos rangos de edad, la FIV se asocia a tasas superiores de embarazo y recién nacido que la realización de ciclos de IA (**nivel de evidencia Ib**).

RESPUESTA

Para las parejas menores de 35 años que cumplen los criterios adecuados, el mejor tratamiento inicial es realizar 3-4 ciclos estimulados de IA. En caso de no conseguirse embarazo en estos intentos, lo indicado es realizar una FIV.

Para la mayoría de las parejas mayores de 38 años con problemas de fertilidad, el mejor tratamiento inicial es la FIV. Habría que analizar de forma individualizada en



este apartado de edad a las mujeres sin pareja masculina o parejas de mujeres con fertilidad no probada.

En parejas con indicación para realizar inseminaciones no se dispone de suficiente evidencia para recomendar un número máximo de ciclos, aunque el 90 % de los embarazos con IA se registrarán en los 3-4 primeros (**nivel de evidencia III**).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. Hum Reprod Update. 2018;24(3):300-19.
- Goldman MB, Thornton KL, Ryley D, Alper MM, Fung JL, Hornstein MD, et al. A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: the Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). Fertil Steril. 2014;101(6):574-81.e1-2.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013.
- Schorsch M, Gómez R, Hahn T, Hoelscher-Obermaier J, Seufert R, Skala C. Success Rate of Inseminations Dependent on Maternal Age? An Analysis of 4246 Insemination Cycles. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2013;73(8):808-11.

¿Qué protocolo terapéutico (estimulación y fase lútea) se debe utilizar para la inseminación artificial en una disfunción reproductiva sin causa aparente o ante un factor masculino leve?

Juan Carlos García Lozano

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Palabras clave: inseminación artificial, estimulación ovárica, ciclo natural, fase lútea.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Los tratamientos de inseminación artificial (IA) se pueden realizar en ciclo natural o mediante estimulación ovárica. Los fármacos utilizados en la estimulación ovárica son el citrato de clomifeno, los inhibidores de la aromatasa (como el letrozol) y las gonadotropinas. El objetivo de la estimulación ovárica en los ciclos de IA es conseguir un número superior de folículos maduros para aumentar así las posibilidades de embarazo. Sin embargo, esta estrategia puede conllevar un incremento de embarazos múltiples que para algunos autores llega a ser inaceptable, por lo que proponen la alternativa de la IA en ciclo natural.

Por otro lado, otros autores señalan que la realización de IA con estimulación ovárica y criterios estrictos de cancelación podría reducir las tasas de embarazo múltiple al 10 %, manteniendo unas tasas aceptables de embarazo.

A la hora de valorar los diferentes fármacos, se deben tener en cuenta su eficacia, los efectos secundarios, el riesgo de embarazo múltiple, el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, su coste o su facilidad de uso.

La estimulación ovárica con gonadotropinas puede estar asociada a una fase lútea deficiente como consecuencia de los niveles suprafisiológicos de estradiol que producen inhibición de la hormona luteinizante (LH).

Si bien la suplementación de la fase lútea en los ciclos de fecundación *in vitro* (FIV) ha demostrado mejorar las tasas de embarazo y de recién nacido, en el caso de los tratamientos de IA es un tema controvertido, aunque, no obstante, ampliamente utilizado.



CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

- **IA en ciclo estimulado versus IA en un ciclo natural:** según la revisión Cochrane de 2020, la IA en ciclo estimulado tiene tasas de nacidos vivos superiores a las de las inseminaciones en ciclo natural (OR: 2,07; IC95 %: 1,22-3,5; 4 ERC; 396 pacientes) (**nivel de evidencia Ia**). No se encontraron diferencias en tasas de embarazo múltiple.
- **IA en ciclo estimulado con gonadotropinas versus IA con agentes orales (citrato de clomifeno, letrozol):** un metaanálisis reciente (Zolton, 2020) revisa ocho ensayos aleatorizados y controlados (ERC) que incluyen 2.989 pacientes, encontrando una mayor tasa de embarazo clínico en las pacientes estimuladas con gonadotropinas con respecto a las que utilizaron tratamiento oral (RR: 1,09) (**nivel de evidencia Ia**). Cinco estudios informaron de la tasa de recién nacido por paciente, no encontrando diferencias significativas entre los dos grupos. En cuanto a la tasa de recién nacido por ciclo de IA, esta fue superior en el grupo que recibió gonadotropinas (RR: 1,38) (**nivel de evidencia Ia**).

Cuando se utilizaron criterios estrictos de cancelación, el uso de gonadotropinas no resultó en una mayor tasa de nacidos vivos ni de embarazos múltiples. Cuando no se utilizaron criterios estrictos de cancelación, la tasa de nacidos vivos aumentó en la misma proporción que la de embarazo múltiple (**nivel de evidencia Ia**). Un metaanálisis de red (Danhof, 2020) que incluyó 26 estudios llega a la misma conclusión. El análisis de comparación indirecta que se realiza en este metaanálisis de red sugiere que las gonadotropinas podrían tener una mayor probabilidad de recién nacido, seguida del letrozol y el citrato de clomifeno, con un grado de evidencia bajo. En el momento actual, en España, la estimulación ovárica con letrozol no está incluida en ficha técnica, quedando su indicación relegada al uso compasivo.

- **Suplementación de fase lútea:** un metaanálisis que incluye 11 ERC (Green, 2017) llega a la conclusión de que la suplementación de la fase lútea con progesterona aumenta la tasa de recién nacido vivo en los ciclos de IA con gonadotropinas (RR: 1,77). Sin embargo, no se vio beneficio en los ciclos con citrato de clomifeno (**nivel de evidencia Ia**).

RESPUESTA

- Se debe recomendar la realización de ciclo de IA con estimulación ovárica frente al ciclo natural (**recomendación de grado A**).
- Las gonadotropinas consiguen mayores tasas de embarazo, pero con riesgo de tasas más elevadas de embarazo múltiple (**nivel de evidencia Ia**). Se recomienda una dosis de inicio con gonadotropinas de 75 UI o menor, en aras a disminuir el riesgo de embarazo múltiple (**recomendación de grado A**).



- Se debe recomendar la estimulación ovárica con criterios estrictos de cancelación. En este caso, el citrato de clomifeno, el letrozol y las gonadotropinas presentan la misma eficacia (**nivel de evidencia Ia**).
- Sería recomendable la suplementación de fase lútea con progesterona en los ciclos de IA con estimulación gonadotrópica, no siendo necesaria en los ciclos con citrato de clomifeno (**recomendación de grado A**).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ayeleke RO, Asseler JD, Cohlen BJ, Veltman-Verhulst SM. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2020;3(3):CD001838.
- Danhof NA, Wang R, Van Wely M, Van der Veen F, Mol BWJ, Mochtar MH. IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020;26(1):1-15.
- Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SM, Lewis TD, Healy MW, Terry N, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2017;107(4):924-933.e5.
- Zolton JR, Lindner PG, Terry N, DeCherney AH, Hill MJ. Gonadotropins versus oral ovarian stimulation agents for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2020;113(2):417-25.

¿Cuándo se debe cancelar un ciclo de inseminación artificial por riesgo de hiperestimulación o de embarazo múltiple?

Juan Carlos García Lozano

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Palabras clave: inseminación artificial, embarazo múltiple, síndrome de hiperestimulación ovárica, estimulación ovárica.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La inseminación artificial (IA) es el tratamiento más utilizado en las parejas con esterilidad de origen desconocido, siendo con frecuencia el tratamiento de primera línea. Una revisión Cochrane de 2007 ya señaló que los ciclos de IA estimulados con gonadotropinas obtenían mejores resultados. Sin embargo, en la revisión Cochrane de 2020 no está claro que la inseminación con estimulación ovárica mejore las tasas acumuladas de recién nacido vivo, manteniendo tasas aceptables de embarazo múltiple en comparación con el coito programado.

La estimulación ovárica mejora las tasas de embarazo en los ciclos de IA, pero no está exenta de riesgos, como el embarazo múltiple y, con mucha menor probabilidad, el síndrome de hiperestimulación ovárica.

Los datos sobre la tasa de embarazo múltiple en los ciclos de IA son muy dispares, oscilando en la literatura entre el 10 y el 40 %. El registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) de 2018 informó de una tasa de embarazo múltiple en mujeres menores de 40 años del 11,6 %, siendo del 1,4 % la de embarazo de tres o más sacos gestacionales.

Existe una relación directamente proporcional entre el número de folículos desarrollados, la tasa de embarazo clínico y la tasa de embarazo múltiple. Según un metaanálisis (Zolton 2020), el uso de gonadotropinas en ciclos de IA sin criterios estrictos de cancelación aumenta la tasa de embarazo en la misma medida que aumenta la tasa de múltiples. Hoy en día se considera que tasas de embarazo múltiple en IA que superen el 10 % son inaceptables y se debería optar por ciclos de IA con desarrollo monofolicular.

Sería necesario establecer el número de folículos a partir del cual se consigue la máxima tasa de embarazo minimizando el riesgo de embarazo múltiple.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Hasta el momento, disponemos de pocos estudios que establezcan la relación entre el número de folículos desarrollados en los ciclos de IA con estimulación ovárica y la tasa de embarazo múltiple. En una revisión de 2018 (Cohlen *et al.*, 2018), como parte de un trabajo colaborativo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomiendan con un grado de evidencia moderado que, con el fin de prevenir altas tasas de embarazos múltiples, se deben cancelar los ciclos de IA con más de dos folículos mayores de 15 mm o más de cinco folículos mayores de 10 mm en el momento de administrar la gonadotropina coriónica humana (hCG). Esta recomendación se basa a su vez en una revisión de 2008 (Van Rumste *et al.*, 2008). Esta revisión incluyó 14 estudios entre 1991 y 2006 (11.599 ciclos de IA), 11 de los cuales fueron retrospectivos, uno prospectivo y dos ensayos aleatorizados y controlados (ERC). El crecimiento multifolicular se correlacionó significativamente con una mayor tasa de embarazo con respecto al desarrollo monofolicular (15 % vs. 8,4 %). En comparación al desarrollo de un único folículo dominante, la tasa de embarazo aumentó con el desarrollo de dos, tres o cuatro folículos maduros en un 5, 8 y 8 %, respectivamente. A su vez, la tasa de embarazo múltiple se incrementó en un 6, 14 y 10 %, respectivamente.

En un ERC en 2015 (Peeraer *et al.*, 2015), que incluyó un total de 330 mujeres, 657 ciclos y en el que se establecieron como criterios de cancelación la presencia de más de dos folículos ≥ 14 mm, se objetivó una tasa de recién nacido del 13,8 % con una tasa de embarazo múltiple del 6,5 % en el grupo de pacientes que utilizó gonadotropinas frente a las pacientes que utilizaron citrato de clomifeno. La tasa de recién nacido fue del 8,7 % y la tasa de embarazo múltiple del 3,6 %.

En un metaanálisis de red (Danhof *et al.*, 2020), el análisis del subgrupo con criterios estrictos de cancelación, que incluyó tres ERC con 1.203 pacientes en total, muestra que se pueden reducir las tasas de embarazo múltiple sin comprometer las tasas de recién nacidos. Los criterios de cancelación fueron más de dos folículos en uno de los estudios y más de tres folículos en los otros dos (**nivel de evidencia Ia**). Un ERC (Dankert 2007) que incluye 135 pacientes y 406 ciclos encuentra una tasa de embarazo múltiple del 6 % utilizando como criterio de cancelación más de tres folículos ≥ 14 mm. En otro ERC (Danhof 2018) con 738 pacientes y 2.374 ciclos, la tasa de embarazo múltiple en los ciclos con tres folículos fue hasta 8 veces mayor que en los ciclos monofoliculares, pero la tasa de embarazo múltiple por embarazo conseguido fue menor al 5 %.

En cuanto al síndrome de hiperestimulación ovárica en inseminación artificial, hoy en día es muy excepcional, ya que el objetivo del protocolo de estimulación es conseguir un número pequeño de folículos dominantes. La monitorización adecuada del ciclo permitirá identificar cualquier hiperrespuesta temprana y la cancelación del ciclo (evitando la administración de hCG) u optar por reconvertirlo en un ciclo de fecundación *in vitro* (FIV).



RESPUESTA

- Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, manteniendo unas tasas aceptables de recién nacidos, se recomienda cancelar los ciclos de IA con más de dos folículos periovulatorios o más de cinco folículos mayores de 10 mm (**recomendación de grado A**).
- Podría ser aceptable utilizar como criterio de cancelación más de tres folículos dominantes porque, a pesar de que se ha demostrado que aumenta la tasa de embarazo múltiple, esta se mantendría por debajo del 10 % (**recomendación de buena práctica clínica**).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bergh C, Kamath MS, Wang R, Lensen S. Strategies to reduce multiple pregnancies during medically assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2020;114(4):673-9.
- Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Hum Reprod Update*. 2018;24(3):300-19.
- Danhof NA, Wang R, Van Wely M, Van der Veen F, Mol BWJ, Mochtar MH. IUI for unexplained infertility-a network meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(1):1-15.
- Van Rumste MM, Custers IM, Van der Veen F, Van Wely M, Evers JL, Mol BW. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008;14(6):563-70.



IV.2. FIV/ICSI

¿Qué perfiles de respuesta podemos encontrar en las pacientes sometidas a FIV/ICSI?

Carmina Vidal Martínez

Clínica IVI-RMA. Valencia

Palabras clave: normorresponderas, FIV, baja respuesta, alta respondedora, AMH.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Clásicamente se ha clasificado a las mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada como normorrespondedoras, bajas y altas respondedoras por las implicaciones que comporta el número de folículos en crecimiento y ovocitos obtenidos en la tasa de éxito del ciclo y en la de complicaciones, como el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). La baja respuesta al tratamiento comporta un menor número de ovocitos maduros, por lo que las posibilidades de éxito son reducidas y el número de embriones sobrantes menor que en un ciclo con normorrespuesta. Por el contrario, una respuesta elevada al tratamiento conlleva un mayor número de ovocitos maduros recuperados, mayor número de embriones disponibles, pero predispone al SHO potencialmente grave.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado C

- Para definir alta o excesiva respuesta a la estimulación ovárica, la mayoría de los autores incluyen un número superior a 14 o 21 ovocitos obtenidos. El mayor número de ovocitos obtenido incrementa la posibilidad de tener un mayor número de embriones, mayor número de embriones de buena calidad, y con ello una mayor posibilidad de tener embriones sobrantes, lo que incrementaría la posibilidad de tener un recién nacido vivo tras la utilización de los embriones criopreservados. Si bien algunos autores han descrito un descenso de las posibilidades de gestación en estas pacientes, una publicación que incluye un histórico de 15.000 pacientes de 2018 indica que la probabilidad acumulada de recién nacido vivo no alcanza una meseta y, por el contrario, se sigue incrementando cuanto mayor es el número de ovocitos obtenido, incluso más allá de los 27 ovocitos, si bien las tasas de síndrome de hiperestimulación ovárica fueron considerablemente más elevadas en los casos con más de 25 ovocitos con transferencia en fresco.

Recomendación de buena práctica clínica

- Podemos hablar de baja respuesta, según la definición aportada por la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) tras el “Consensus Meeting de Bologna” siempre que se cumplan dos de los siguientes criterios: edad > 39 años o cualquier otro factor de riesgo de baja respuesta, tal como la cirugía ovárica previa, ciclo previo de fecundación *in vitro* (FIV) con menos de cuatro ovocitos recuperados y alteración del test de reserva ovárica: recuento de folículos antrales (RFA) < 5-7 y hormona antimülleriana (AMH) < 0,5-1 ng/ml (3,5-8 pmol/l).
- En 2016, el grupo POSEIDON (*Patient Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number*) propuso estratificar en cuatro grupos a las pacientes con reserva ovárica pobre en FIV, según la edad (mayor o menor de 35) y la tasa de aneuploidía esperada, biomarcadores ováricos (RFA mayor y menor a 5 y AMH mayor o menor de 1,2 ng/ml), y considerando como respuesta ovárica pobre inesperada a la estimulación convencional en un ciclo previo de FIV cuando se han obtenido menos de cuatro ovocitos recuperados y entre 4-9 (pacientes consideradas subóptimas), para facilitar la evaluación de estrategias que podrían generar un mayor éxito del FIV para subgrupos específicos de pacientes y aconsejar sobre el pronóstico del tratamiento con mayor precisión.
- Se han correlacionado las tasas acumuladas de nacidos vivos (CLBR) durante 18 meses (56 %) y varios ciclos de FIV/ICSI (inyección intracitoplasmática) con los grupos mencionados de pacientes con mal pronóstico para FIV con resultados peores atribuibles principalmente al efecto de la edad. Las pacientes jóvenes malas respondedoras inesperadas (grupo 1) alcanzaron un CLBR de alrededor del 65 %, mientras que las jóvenes malas respondedoras esperadas (grupo 3) solo alcanzaron un 59 % de CLBR. En comparación, las respondedoras pobres inesperadas de mayor edad (grupo 2) alcanzaron un CLBR de solo el 42 % y las respondedoras pobres esperadas de mayor edad (grupo 4) solo el 39 %. En las jóvenes respondedoras normales con una reserva ovárica normal fue del 72 % y el de las respondedoras normales de mayor edad fue del 58 %.

RESPUESTA

Según el perfil de la respuesta ovárica, clasificamos:

- Pobres respondedoras: tres o menos ovocitos recuperados.
- Respondedoras subóptimas: cuatro a nueve ovocitos.
- Normorrespondedoras: 10-14 ovocitos.
- Hiperrespondedoras: 15 o más ovocitos.

La edad de la mujer es el parámetro constante en la baja respuesta y el mejor factor pronóstico de tasa de niño nacido vivo.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod. 2011;26(7):1616-24.
- Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in assisted reproductive technology' and its proposed marker of successful outcome. F1000Res. 2016;5:2911.
- Leijdekkers JA, Eijkemans MJC, Van Tilborg TC, Oudshoorn SC, Van Golde RJT, Hoek A, et al. Cumulative live birth rates in low-prognosis women. OPTIMIST study group. Hum Reprod. 2019; 34(6):1030-41.
- Polyzos NP, Drakopoulos P, Parra J, Pellicer A, Santos-Ribeiro S, Tournaye H, et al. Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including ~15,000 women. Fertil Steril. 2018;110(4):661-670.e1.

¿Es necesaria la administración de actividad LH/hCG en la estimulación ovárica para la fecundación *in vitro* de la paciente supuestamente normorrespondedora? ¿Y en una baja respondedora?

Carmina Vidal Martínez

Clínica IVI-RMA. Valencia

Palabras clave: hMG altamente purificada, LH recombinante, FSH recombinante, normorrespondedora, baja respondedora.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La suplementación con hormona luteinizante (LH) estimula la conversión de colesterol en andrógenos en las células de la teca para promover el crecimiento folicular, lo que tendría una teórica influencia positiva promoviendo la sensibilización folicular a la hormona foliculoestimulante (FSH). Es necesaria en pacientes con hipogonadismo hipofisario; sin embargo, en pacientes normogonadotropas hay controversia sobre la necesidad de su empleo en su formato LH recombinante asociado a FSHr o como hMG-HP (gonadotropina menopáusica humana) con actividad LH-hCG inducida, tanto en monoterapia como en combinación con FSH.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

A) En normorrespondedoras:

- En ciclos con supresión hipofisaria con agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) en mujeres normogonadotrópicas se han encontrado menores concentraciones de estradiol, menor calidad ovocitaria y embrionaria y una mayor frecuencia de pérdidas gestacionales precoces con el empleo de FSHr frente a aquellas estimuladas con hMG o la combinación de ambas (Fleming, 1996; Weestergaard, 2000) (**recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib**), así como mejores tasas de recién nacido vivo (4 %) con hMG en

ciclos con protocolo largo con agonistas (Al-Inany, 2008; Coomarasamy, 2008) **(nivel de evidencia Ia).**

- En ciclos con antagonistas GnRH (GnRHant) (Bosch, 2008; Devroey, 2012) no evidenciaron diferencias significativas en cuanto a tasa de gestación clínica evolutiva entre FSHr y hMG-HP en monoterapia **(nivel de evidencia Ib)**. En un metaanálisis (Bordewijk, 2019) se concluye que las tasas de recién nacido vivo son significativamente menores con FSHr que con hMG **(nivel de evidencia Ia)**.
- El perfil endocrino en ciclos con hMG y FSHr presenta diferencias, siendo los niveles de progesterona séricos (P4) mayores en el grupo FSHr (Bosch *et al.*, 2008; Devroey *et al.*, 2012) y los de estradiol (E2) mayores en el grupo hMG. Aunque en la mayoría de los estudios se obtiene un menor número de ovocitos totales con el uso de hMG en monoterapia que con FSHr (Bosch, 2008; MERIT, 2006; MEGASET, 2012; MEGASET HR, 2017), el número de ovocitos maduros obtenido es comparable en ambos grupos **(nivel de evidencia Ia)**.
- Con respecto a la suplementación a la FSHr con LHR, no se han encontrado diferencias en los ciclos largos con GnRHa (Kolibianakis, 2006) ni con GnRHant (Griesinger, 2005; Bosch, 2010) **(recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib)**. Leher (2014) demuestra que no se obtiene mayor número de ovocitos en pacientes normorrespondedoras al añadir LHR, pero observa un beneficio del 9 % adicional en la tasa de gestación clínica con respecto a FSHr **(nivel de evidencia Ia)**.
- En donantes de ovocitos con ciclos con GnRHant, Acevedo *et al.* (2004) encontraron un mayor número de ovocitos maduros, tasa de fecundación, embriones de buena calidad y tasa de implantación en el grupo que recibió FSH + LHR frente FSHr; sin embargo, Melo (2009) no encuentra diferencias significativas en ningún parámetro de la estimulación ni en las receptoras entre FSHr vs. FSHr + hMG-HP o solo hMG-HP; solo un mejor coste/efectividad en los ciclos que recibieron hMG-HP **(nivel de evidencia Ia)**.
- En el estudio MERIT se compararon FSHr vs. hMG en protocolo largo con agonistas GnRH, obteniéndose un 27 % de gestaciones evolutivas hMG versus al 22 % obtenido con FSHr **(recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib)** por ciclo iniciado, sin diferencias significativas. Destaca un 23 % de concentración de progesterona mayor el último día de estimulación en el grupo de FSHr **(nivel de evidencia Ib)**.

B) Bajas respondedoras (BR):

- En el metaanálisis de 2014, en bajas respondedoras, hay un beneficio de +0,75 ovocitos y mayores tasas de embarazo al añadir LHR, con un incremento del 30 % en la tasa de gestación clínica **(nivel de evidencia Ia)**. El estudio de Humaidan y cols. (2017) indica que no se obtienen más ovocitos con FSHr + LHR que con

monoterapia con FSHr ni diferencia en tasa de nacido vivo, pero un análisis estratificado posterior indica que las BR severas y medias podrían tener beneficio en tasa de nacido vivo y menor aborto, no así las leves (**nivel de evidencia Ib**).

- Drakopoulos (2017) y Taronger (2018) comparan la utilización de hMG-HP+colifolitropina alfa con gonadotropina aislada. Frente a rFSH, el protocolo combinado no aumenta las tasas de embarazo en curso en pacientes jóvenes con baja respuesta, aunque se obtuvieron más embriones supernumerarios criopreservados. Frente a hMG-HP, no se probó la no inferioridad del protocolo combinado siendo la diferencia en las tasas de gestación y nacido vivo entre los grupos de tratamiento de -5 % [IC 95 %: (-15,1; 5,0)] a favor de hMG-HP. Diferencias que pueden ser relevantes para la práctica clínica en pacientes con baja respuesta ovárica (**nivel de evidencia Ib**).

RESPUESTA

El uso de hMG en monoterapia es igual de eficaz que la FSH en normorrespuesta con antagonistas y puede disminuir el riesgo de segmentación del ciclo por elevación de la P4. Con ciclos con supresión hipofisaria con agonistas de la GnRH y en mujeres con BR previa, entre 36-39 años o esperada baja respuesta, suplementar con LHR/hMG-HP podría mejorar los resultados.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alviggi C, Conforti A, Esteves SC, Andersen CY, Bosch E, Buhler K, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review. *Fertil Steril*. 2018;109:644-64.
- Bordewijk EM, Mol F, van der Veen F, M Van Wely M. Required amount of rFSH, HP-hMG and HP-FSH to reach a live birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2019 Jun 1;2019(3):hoz008.
- Leher P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone(r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus rhFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:17.
- Orvieto R. HMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in ovarian stimulation for IVF: does the source of LH preparation matter? *Reprod Biomed Online*. 2019;39(6):1001-6.
- van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb; 2011(2): CD005354.

¿Cuál sería la dosis de inicio de gonadotropinas en las pacientes sometidas a FIV/ICSI en función de su edad y de su reserva ovárica? ¿Con qué parámetros se calcula la dosis de inicio?

Carmina Vidal Martínez

Clínica IVI-RMA. Valencia

Palabras clave: hormona antimulleriana, baja respuesta, recuento de folículos antrales, dosis de inicio, gonadotropinas, alta respuesta.

La respuesta a la estimulación ovárica (EOC) y el número de ovocitos obtenido por ciclo es clave en el éxito de la fecundación *in vitro* (FIV), tanto en la tasa de nacido vivo en fresco como en la acumulada, incluyendo las distintas transferencias de embriones vitrificados. Diferentes marcadores de reserva ovárica han sido utilizados para establecer la dosis de inicio de la EOC, siendo actualmente la hormona antimülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales (RFA) los dos más empleados y con mayor evidencia. Además, el peso de la paciente y el índice de masa corporal (IMC) son marcadores útiles para la selección de la dosis de inicio en los tratamientos de estimulación para FIV.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

En la actualidad se considera una baja respuesta a la EOC cuando se recuperan menos de tres ovocitos por ciclo de EOC, respuesta subóptima entre 4-9 ovocitos y más de 10 ovocitos normorrespuesta, siendo considerada una hiperrespuesta por la mayoría de los autores la obtención de ≥ 15 ovocitos.

La edad es un marcador de respuesta ovárica y el que mejor se relaciona con la tasa de embrión euploide y, por tanto, de éxito, precisando menor número de ovocitos en mujeres de ≤ 35 años que en las de mayor edad para obtener el éxito.

Recomendación de grado A

La AMH es el marcador de reserva ovárica que más se correlaciona con la respuesta ovárica (**nivel de evidencia Ia**). Es independiente de las gonadotropinas y permanece más consistente entre diferentes ciclos menstruales (Bosch *et al.*, 2015), considerándose adecuada reserva ovárica con $\geq 1,2$ ng/ml a 3 ng/ml (**nivel de evidencia Ib**). Debemos tener en cuenta que con los nuevos test automáticos la variabilidad observada

se ha reducido considerablemente y no modificará las dosis de inicio que se elijan. Medir la AMH bajo el uso de anticonceptivos puede disminuir su resultado. El recuento de folículos antrales de 2 a 10 mm por ecografía se considera normal ≥ 5 . Es, junto con la AMH, el mejor parámetro de reserva ovárica (**nivel de evidencia Ia**). Otros factores relevantes para tener en cuenta son el peso, el IMC y la respuesta ovárica en ciclo previo.

Las dosis de inicio en la estimulación de la fase lútea pueden ser las mismas que en la folicular temprana.

≤ 35 años
+ IMC: 18-25 o < 60 kg
+ ≥ 15 folículos antrales
+ AMH: $> 3,5$ ng/ml

150 UI/día hMG-HP o FSHr alfa/beta o urofollitropina + antagonistas GnRH
(100-125 UI/día si antecedente de hiperrespuesta)

100 mcg corifollitropina alfa + antagonistas GnRH
(continuar si es necesario con la GND que se desee)

10 mcg/día FSHr delta o posología individualizada (peso/AMH)* + antagonistas GnRH
(7-8 mcg/día FSHr delta* si antecedente de hiperrespuesta o reducir 20 %-30 % la dosis si posología individualizada)

Grado A
Nivel Ib

≤ 35 años
+ 8-14 folículos antrales
+ AMH: 1,2 a 3,5 ng/ml

225 UI/día hMG-HP o FSHr alfa/beta o urofollitropina + antagonistas GnRH

150 mcg corifollitropina alfa seguida de hMG + antagonistas GnRH

15 mcg/día follitropina delta o posología individualizada (peso/AMH)*
+ antagonistas GnRH

Grado A
Nivel Ib

≤ 35 años
+ < 8 folículos antrales
+ AMH: $< 1,2$ ng/ml

300 UI/día hMG-HP o FSHr alfa/beta o urofollitropina + antagonistas GnRH

150 mcg corifollitropina alfa seguida de hMG-HP + antagonistas GnRH

20 μ g/día follitropina delta o posología individualizada (peso/AMH)*
+ antagonistas GnRH

Grado A
Nivel Ib

150 UI FSHr + 75 Lhr o 75 hMG-HP + antagonistas/agonistas GnRH

Grado D

(Continúa en página siguiente)

(Viene de página anterior)

> 35 años
o IMC > 25 o > 60 kg
+8-12 folículos antrales
+AMH: 1,2-3,5 ng/ml

225 UI/día hMG-HP o FSHr alfa/beta o urofollitropina + antagonistas GnRH

150 mcg corifollitropina alfa seguida de hMG + antagonistas GnRH

15 mcg/día follitropina delta o posología individualizada (peso/AMH)*
+ antagonistas GnRH

Grado A
Nivel Ib

225 UI/día FSHr + 75UI LHR o 75UI hMG-HP + antagonistas/agonistas GnRH

Grado D

> 35 años
o IMC > 32
+ < 8 folículos antrales
+ AMH: < 1,2 ng/ml

300 UI/día hMG-HP o FSHr alfa/beta o urofollitropina o + antagonistas GnRH

20 µg/día follitropina delta o posología individualizada (peso/AMH)*
+ antagonistas GnRH

Grado A
Nivel Ib

150 mcg corifollitropina alfa seguida de 300 UI/día hMG-HP + antagonistas GnRH

300 UI FSHr + 75-150 LHR/hMG-HP + antagonistas/agonistas GnRH

150 UI/día hMG-HP + 150 UI/día FSHr

20 µg/día follitropina delta o posología individualizada (peso/AMH)* + 75 hMG +
antagonistas GnRH

Grado D

* Posología individualizada de ficha técnica de la follitropina delta.

AMH (pmol/l)	< 15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥ 40
Dosis diaria fijada de REKOVELLE	12	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,11	0,10
	mcg						mc/kg				

La concentración de AMH se expresará en pmol/l y se redondeará al entero más cercano. Si la concentración de AMH está en ng/ml, debe convertirse la concentración a pmol/l multiplicando por 7,14 (ng/ml x 7,14 = pmol/l) antes del uso.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Arce JC, Larsson P, García-Velasco JA. Establishing the follitropin delta dose that provides a comparable ovarian response to 150 IU/day follitropin alfa. Reprod Biomed Online. 2020 Oct;41(4):616-22.
- Bosch E, Broe S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020;2020(2):hoaa009.
- Humaidan P, La Marca A, Alviggi C, Esteves SC, Haahr T. Future Perspectives of POSEIDON Stratification for Clinical Practice and Research. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:439.
- La Marca A, Tolani AD, Capuzzo M. The interchangeability of two assays for the measurement of anti-Müllerian hormone when personalizing the dose of FSH in in-vitro fertilization cycles. Gynecol Endocrinol. 2021;37(4):372-6.
- Tadros T, Tarasconi B, Nassar J, Benhaim JL, Taieb J, Fanchin R. New automated antimüllerian hormone assays are more reliable than the manual assay in patients with reduced antral follicle count. Fertil Steril. 2016;106(7):1800-6.

Además de los agonistas y antagonistas de la GnRH, ¿existen otros soportes para controlar el pico prematuro de LH en los ciclos de FIV/ICSI?

Alfredo Guillén Antón

Clínica IVI Madrid

Palabras clave: antagonista, acetato de medroxiprogesterona, progestágenos, estimulación ovárica, PPOS.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En el comienzo de la fecundación *in vitro* (FIV) nos limitábamos a recuperar el ovocito de un ciclo natural. Posteriormente, la estimulación ovárica permitió la recuperación de varios ovocitos, aumentando las posibilidades. La estimulación de múltiples folículos puede ir acompañada de un pico prematuro de hormona luteinizante (LH) y de la ovulación precoz antes de la punción. Los primeros agentes utilizados para prevenir este pico endógeno de LH fueron los agonistas, y posteriormente los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Las evidencias con respecto a los antagonistas han hecho que su uso sea mayoritario. Estos fármacos tienen desventajas, entre ellas la vía de administración, además del coste.

Dos trabajos seminales demostraron la supresión de la LH con progesterona endógena en estimulación en fase lútea (Kuang, 2014; Wang, 2016). Posteriormente surgió el uso de progestágenos orales simultáneamente con gonadotropinas hasta el *triggering*. Así ha surgido un nuevo concepto, PPOS (*Progestin Primed Ovarian Stimulation*).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

A pesar del poco tiempo transcurrido desde las primeras publicaciones, el concepto es tan atractivo que ya se empieza a acumular evidencia. Ha sido publicada la primera revisión sobre PPOS (Ata *et al.*, 2021).

Recomendación de grado A

- Al comparar la eficacia de los progestágenos frente a antagonistas de la GnRH (**nivel de evidencia Ib**) se puede concluir que la duración de la estimulación, el consumo de gonadotropinas, el número de ovocitos obtenidos y en metafase II (MII) es similar.

- Con respecto a las tasas de recién nacido vivo comparando PPOS vs. antagonistas, los modelos con donación de ovocitos nos muestran tasas de recién nacido vivo similares (Giles, 2021; Yildiz, 2019) (**nivel de evidencia Ib**), aunque hay otros trabajos con diferentes metodologías, como el número de ovocitos por receptora o el día de transfer, que muestran resultados contrarios (Begueira, 2019; Martínez, 2019).

Recomendación de grado C

Con respecto a los diferentes progestágenos utilizados, se ha comparado la medroxiprogesterona 10 mg/d, la didrogesterona 20 mg/d y la progesterona micronizada 200 mg/d, aunque todavía con resultados similares y evidencia limitada (**nivel de evidencia III**).

Faltan todavía estudios de coste-efectividad para confirmar el ahorro que puede suponer el uso de progestágenos frente a agonistas de la GnRH, aunque el uso de los primeros implica la vitrificación y el *transfer* diferido.

RESPUESTA

La utilización de fármacos diferentes a los antagonistas o agonistas de la GnRH abre un escenario que es principalmente más cómodo al evitar la vía parenteral, probablemente más coste-efectivo, con resultados similares en cuanto al número de ovocitos y ovocitos maduros, y tasas de recién nacido vivo en receptoras. Con estos datos, grandes programas de donación de ovocitos ya están realizando ciclos de PPOS en sus donantes. El uso de estos agentes implica una alteración de la receptividad endometrial que no es pieza clave en las donantes de ovocitos.

El uso de PPOS en pacientes irá tomando fuerza en aquellos casos en los que no se realizará un *transfer* en fresco. La estrategia de “*freeze-all*” va siendo más frecuente (incluso en algunos centros es la norma), tanto por la gran cantidad de ciclos de test genético preimplantacional (PGT) como en aquellos en los que el riesgo de hiperestimulación ovárica (SHO) hace recomendar el *trigger* con agonista.

En definitiva, un escenario más “*patient-friendly*” se abre paso poco a poco con la PPOS. Si a esto le unimos el *random-start* o los ciclos de *dual-stimulation*, en los próximos años vamos a ver cambios importantes en los paradigmas clásicos de la estimulación ovárica controlada.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ata B, Capuzzo M, Turkogeldi E, Yildiz S, La Marca A. Progestins for pituitary suppression during ovarian stimulation for ART: a comprehensive and systematic review including meta-analyses. Hum Reprod Update. 2021;27(1):48-66.
- Giles J, Alama P, Gamiz P, Vidal C, Badia P, Pellicer A, et al. Medroxyprogesterone acetate is a useful alternative to a gonadotropin-releasing hormone antagonist in oocyte donation: a randomized, controlled trial. Fertil Steril. 2021:S0015-0282(21)00160-6.



- Kuang Y, Chen Q, Fu Y, Wang Y, Hong Q, Lyu Q, et al. Medroxyprogesterone acetate is an effective oral alternative for preventing premature luteinizing hormone surges in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril. 2015;104(1):62-70.
- La Marca A, Capuzzo M. Use of progestins to inhibit spontaneous ovulation during ovarian stimulation: the beginning of a new era? Reprod Biomed Online. 2019;39(2):321-31.

¿Cómo debe llevarse a cabo la técnica de la transferencia embrionaria?

Alfredo Guillén Antón

Clínica IVI Madrid

Palabras clave: transferencia embrionaria, *transfer*, catéter, reposo, *transfer* ecoguiado.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La variabilidad en los protocolos de transferencia es una de las trabas principales entre los diferentes centros e incluso dentro de la misma institución entre los distintos ginecólogos. Evidentemente la seguridad en la identificación de los pacientes y embriones es también de importancia crítica.

Entre los aspectos técnicos controvertidos debemos abordar si realizar la transferencia con control ecográfico mejora los resultados. También debemos asegurar que la localización del embrión en el interior de la cavidad uterina es la más adecuada. La dificultad de la transferencia y el tipo de catéter también podrían tener influencia en los resultados. Y finalmente, los pacientes siempre deben tener claras las instrucciones postransferencia y si el reposo aumenta las posibilidades de éxito.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- El control ecográfico de la transferencia proporciona más seguridad a los médicos y a los pacientes, de forma que es la práctica habitual. En una revisión sistemática, Brown J. *et al.*, en 2016, incluyeron 21 estudios con 6.218 mujeres. La transferencia guiada por ecografía se asoció a un aumento de la tasa de recién nacido vivo/gestación evolutiva comparado con transferencia “a ciegas” (*clinical touch embryo transfer*) con una *odds ratio* (OR): 1,47; IC95 %: 1,30-1,65 (**nivel de evidencia Ib**).
- El lugar de colocación de los embriones fue estudiado por Coroleu *et al.* (2002). La recomendación es la unión del tercio inferior con los dos tercios superiores, y estos resultados han sido corroborados en estudios posteriores más recientemente (**nivel de evidencia Ib**).
- Con respecto al tipo de catéter que se utiliza, parece que la literatura nos demuestra (**nivel de evidencia Ia**) que la utilización de catéteres blandos mejora los resultados (Buckett, 2006). Obviamente, el nivel de dificultad de la transferencia tiene relación con el tipo de catéter utilizado.



- Buscando que la transferencia difícil se convierta en fácil, Arora *et al.*, en 2018, llevaron a cabo una revisión de 15 trabajos e identificaron la estenosis cervical como el principal factor para un *transfer* difícil y que la dilatación cervical previa era el método más comúnmente usado para facilitar el acceso y con mejor resultado (**nivel de evidencia Ib**).
- El reposo después del *transfer* es una cuestión que preocupa mucho a los pacientes. En una revisión reciente (2016) se incluyeron cuatro estudios aleatorizados con 757 pacientes y se concluyó que el reposo no aumenta la tasa de gestación clínica ni de recién nacido vivo, de acuerdo con publicaciones previas (**nivel de evidencia Ib**).

RESPUESTA

El *transfer* embrionario es el paso final del tratamiento de fecundación *in vitro* (FIV) y es crítico para el resultado final. El protocolo ha de ser reproducido de manera precisa y sistemática. La variabilidad entre los diferentes protocolos, e incluso entre ginecólogos, afecta a los resultados.

La paciente deberá acudir con la vejiga moderadamente llena y se debe proceder a la identificación. La paciente se colocará en posición ginecológica y, tras la introducción del espéculo, se procederá a la limpieza/aspiración atraumática del moco del cérvix.

Bajo control ecográfico abdominal se procederá al acceso al cuello, bien directamente con el catéter o tras la colocación de la camisa en el canal cervical.

La progresión del catéter por la cavidad uterina tendrá que ser seguida mediante control ecográfico abdominal.

Con una presión suave del émbolo de la jeringa que lleva acoplada el catéter, se depositará el embrión en la unión del tercio inferior con los dos tercios superiores de la cavidad uterina.

La retirada posterior del catéter será lenta e inmediatamente se comprobará en el laboratorio que el embrión no permanece en el catéter. Si esto ocurriera, se repetirá el proceso.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Brown J, Buckingham K, Buckett W, Abou-Setta AM. Ultrasound versus 'clinical touch' for catheter guidance during embryo transfer in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD006107.
- Buckett WM. A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertil Steril*. 2006;85(3):728-34.
- Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Martínez F, Parriego M, Hereter L, et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod*. 2002;17(2):341-6.
- Craciunas L, Tsampras N. Bed rest following embryo transfer might negatively affect the outcome of IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human Fertility*. 2016;19(1):16-22.

¿Existen en el siglo XXI excepciones a la transferencia selectiva de un embrión?

Alfredo Guillén Antón

Clínica IVI Madrid

Palabras clave: SET (*single embryo transfer*), *transfer* único, blastocisto.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El embarazo múltiple es uno de los principales riesgos de las técnicas de reproducción asistida. Se puede prevenir y prácticamente evitar si los especialistas en fertilidad nos comprometemos con la política de transferencia selectiva de un embrión (SET) en estadio de blastocisto.

Con respecto a cómo interpretamos el éxito de un tratamiento de reproducción asistida, debemos tener como objetivo el recién nacido vivo a término sin complicaciones a ser posible.

La edad materna avanzada, el tiempo de esterilidad, el número de tratamientos realizados previamente, la carga psicológica y hasta la situación económica pueden afectar a la decisión de pacientes y especialistas sobre el número de embriones a transferir.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- La comparación de la tasa de recién nacido por transferencia en fresco de uno o dos embriones fue estudiada por McLernon *et al.* en su metaanálisis favoreciendo a la transferencia doble (OR: 0,50; IC95 %: 0,39-0,63). Sin embargo, cuando se transfería un primer embrión congelado, la tasa de recién nacido vivo era similar (OR: 0,85; IC95 %: 0,62-1,15) (**nivel de evidencia Ia**).
- Con respecto a los resultados perinatales, Grady *et al.* realizaron una revisión y concluyeron que el SET se asoció con menos prematuridad (RR: 0,37; IC95 %: 0,25-0,55) y menos recién nacidos de bajo peso (RR: 0,25; IC95 %: 0,15-0,45) (**nivel de evidencia Ia**).
- Evidentemente debemos mantener el SET en pacientes con patología (cardiopatías, diabetes, hipertensión) o historia obstétrica compleja, cirugías uterinas previas o edad materna muy avanzada.



Recomendación de grado B

- La cuestión es si el SET se puede extender más allá de las pacientes jóvenes y con buen pronóstico. El uso de SET en pacientes de edad avanzada fue evaluado por Ubaldi *et al.*, que demostraron que la eficacia no se ve comprometida y se consigue mayor seguridad, reduciendo morbilidad materna y perinatal asociada a gestaciones múltiples (**nivel de evidencia IIa**).

RESPUESTA

Las complicaciones y riesgos de las gestaciones múltiples se pueden minimizar decidiendo el *transfer* único. Debido a las mejoras en los programas de criopreservación, junto a la adopción del concepto de tasa acumulada, la estrategia de SET ha ido tomando posiciones garantizando resultados óptimos. El SET garantiza no comprometer los resultados de un ciclo completo de FIV/ICSI, y la evidencia parece extenderse a todo tipo de pacientes. Viendo los resultados actuales, no está justificada la transferencia de más de un embrión salvo por expreso deseo de la paciente tras recibir un asesoramiento correcto. Evidentemente debemos de informar a las pacientes de las ventajas de la transferencia de un embrión (SET) y de los riesgos de los embarazos múltiples.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cutting R. Single embryo transfer for all. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;53:30-7.
- Dahan MH, Tannus S. Believing that transferring more embryos will result in increased pregnancy rates: a flawed concept: a SWOT analysis. *Middle East Fertil Soc J.* 202;25:32.
- Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;97(2):324-31.
- McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, De Neubourg D, Dumoulin JC, et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ.* 2010;341:c6945.

¿Cuál es el coste global de los embarazos múltiples?

Alfredo Guillén Antón

Clínica IVI Madrid

Palabras clave: embarazo múltiple, embarazo gemelar, prematuro, complicaciones, SET.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Las tasas de embarazo limitadas en los tratamientos de reproducción asistida, la carga psicológica, el número de tratamientos, el coste económico o el deseo de consecución de un modelo de familia con varios hijos en un único proceso son situaciones que llevan a pacientes y a especialistas a recomendar la transferencia de dos embriones. El embarazo gemelar o multifetal no es visto como una complicación por algunos pacientes, y tampoco como un riesgo por algunos especialistas tras varios tratamientos fallidos, cuando desafortunadamente nos encontramos ante una situación completamente opuesta. No debemos minimizar los costes personales, sociales y económicos de los embarazos múltiples.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

El número de embarazos gemelares espontáneos es bajo y se estima en un 1-2 %. El número de embarazos múltiples se ha duplicado en las dos últimas décadas en España de acuerdo al Instituto Nacional de Estadística (INE), debido al aumento de la edad materna para concebir a su primer hijo y por el acceso a tratamientos de reproducción asistida (TRA).

En 2018, más de 7.246 partos de 366.629 fueron múltiples en España. De acuerdo a la Sociedad Española de Fertilidad (SEF, 2017), en los últimos 10 años los embarazos gracias a TRA han aumentado de 8.000 a 30.000.

Los embarazos múltiples precisan mayor atención médica y tienen mayor morbimortalidad materna y perinatal que los embarazos únicos. Los riesgos maternos incluyen aborto, hemorragia anteparto, hipertensión-preeclampsia, parto prematuro, placenta previa, rotura prematura de membranas, diabetes gestacional, cesárea y hemorragia posparto. La mortalidad materna es 2,5 veces mayor. La morbilidad neonatal tiene que ver principalmente con la prematuridad y el bajo peso. La mortalidad perinatal es 7 veces mayor para los gemelares que para los únicos. El ingreso en Unidades de Cuida-



dos Intensivos Neonatales está multiplicado por 10 y el riesgo de parálisis cerebral es también más elevado si se compara con embarazos únicos (Human Fertilisation and Embryology Authority, HFEA).

A mayor número de fetos, menor duración de la gestación y menor peso al nacer. En el embarazo múltiple el parto pretérmino ocurre en el 50 % de los gemelares y en el 90 % de los triples.

Se estima que el gasto público para la atención sanitaria de un embarazo múltiple hasta los 3 años de vida es tres veces mayor que en un embarazo único. En el Reino Unido, el coste medio de una gestación única, incluyendo el embarazo, parto, cuidados neonatales y problemas a largo plazo, se estima en 4.892 libras, frente a las 13.959 de un embarazo gemelar.

En España, las cifras son similares, unos 4.000 euros del embarazo único frente a unos 13.000 de un embarazo múltiple.

Posteriormente, el coste público asociado a prestaciones sociales es casi dos veces mayor para los embarazos múltiples. El porcentaje de recién nacidos con alguna discapacidad es mayor para los embarazos múltiples frente a los únicos (4 % vs. 1,3 %).

RESPUESTA

Los cambios en las prácticas en reproducción asistida son claves. La adopción de la transferencia selectiva de un embrión (SET) llevaría a reducir de manera significativa el número total de embarazos gemelares o multifetales. Solo reduciendo un 50 % el número de embarazos múltiples se alcanzaría un ahorro de unos 45 millones de euros, aunque lo más importante sería el beneficio reflejado en la salud de madres y recién nacidos.

Campañas como las de la HFEA “*one at a time*” (uno cada vez) han llevado a disminuir el número de embarazos múltiples. Los profesionales debemos informar de los riesgos y complicaciones del embarazo múltiple.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Deloitte. El coste público de los embarazos múltiples en España. Un informe para IVI RMA Global 2020. Disponible en: https://ivi.es/wp-content/uploads/2020/11/Deloitte-CostePublicoEmbarazoMultiple_InformeFinal_compressed-1.pdf
- Matorras R, Hernández J (eds.). 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.
- National Guidance Alliance. Twin Pregnancy Costing: A comparative analysis of the additional costs to the NHS of twin pregnancy relative to a singleton pregnancy. 2018: Disponible en: <https://www.hfea.gov.uk/media/2650/nga-twin-pregnancy-costing-final.pdf>.



IV.3. Baja respuesta en FIV/ICSI

¿Cómo se define a la paciente baja respondedora a la estimulación en la FIV/ICSI? ¿Existen distintos perfiles de pacientes con baja respuesta?

Andrea Bernabeu García

Instituto Bernabeu. Alicante

Palabras clave: baja respuesta ovárica, POSEIDON, criterios de Bolonia.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La definición de baja respondedora o paciente con baja respuesta ovárica (BRO) ha sido objeto de mucha controversia a lo largo de los años. Tanto es así, que en una revisión sistemática de Polyzos *et al.* (2011) encontraron que en 47 estudios en pacientes bajas respondedoras utilizaban nada menos que 41 definiciones distintas. Su prevalencia es, por esto, difícil de estimar y se sitúa entre el 6-35 %, según varíe la definición.

La necesidad de unificar criterios para así poder comparar estrategias y estudios llevó a la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) a crear un consenso que permitiera definir esta entidad, y son los llamados criterios de Bolonia. Será considerada una paciente con criterios de Bolonia de baja respuesta cuando cumple al menos dos de los siguientes criterios:

1. Edad avanzada, entendiéndose como tal mayor o igual a 40 años.
2. Un ciclo previo con baja respuesta, es decir, la obtención de tres o menos ovocitos llevando a cabo un protocolo de estimulación convencional.
3. Test de reserva ovárica disminuida, ya sea un recuento de folículos antrales (RFA) < 5-7 o bien un valor de hormona antimülleriana (AMH) menor de 0,5-1,1 ng/ml.

Además, dentro de los criterios de Bolonia se consideró que aquella paciente que presentara al menos dos bajas respuestas en dos estimulaciones a dosis máximas también se debía de clasificar directamente como una BRO.

Los criterios de Bolonia alcanzaron en gran parte su objetivo de unificar las definiciones del subgrupo de pacientes de BRO. De hecho, se utilizaron estos criterios diagnósticos en el 43 % de los estudios realizados en mujeres con BRO desde su publicación hasta

el 2017. A pesar de ello, este grupo de pacientes continúa resultando muy heterogéneo, presentando así mismo diferentes pronósticos.

Uno de los factores que más influye en el pronóstico reproductivo, estando directamente relacionado con la posibilidad de recién nacido, es la edad de la mujer en el momento de la estimulación. Por ello, muchos de los resultados de los ensayos clínicos pueden no ser válidos o extrapolables a todas las pacientes con baja respuesta.

Hay que tener en cuenta que la heterogeneidad de las pacientes consideradas como BRO por estos criterios no solo se debe a la edad de la mujer, y por ello a la calidad ovocitaria, sino que también se debería a la causa del bajo número de ovocitos obtenidos; es decir, se podría diferenciar entre mujeres con una baja reserva ovárica *per se* de aquellas mujeres con una *a priori* reserva ovárica normal en la que se obtiene un bajo número de ovocitos tras una estimulación ovárica convencional.

Otra crítica realizada *a posteriori* a los criterios de Bolonia es que el intervalo de AMH y recuento de folículos antrales es bastante amplio.

Con tal de optimizar los criterios diagnósticos y solventar los inconvenientes de los criterios de Bolonia, en 2016 se propuso la clasificación POSEIDON (*Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number*). En ella se realiza la categorización en cuatro grupos distintos de pacientes con pronóstico disminuido y no únicamente de baja reserva ovárica. Con esta clasificación se consiguió homogeneizar a las pacientes dentro de cada grupo, introduciendo variables no solo cuantitativas, sino también cualitativas, y permitiendo de este modo individualizar el manejo terapéutico a cada perfil de paciente.

	Pacientes jóvenes	Pacientes de edad avanzada
Reserva ovárica adecuada	Grupo 1: - Edad < 35 años - RFA ≥ 5 o AMH $\geq 1,2$ ng/ml Subgrupo 1a: < 4 ovocitos* Subgrupo 1b: 4-9 ovocitos	Grupo 2: - Edad ≥ 35 años - RFA ≥ 5 o AMH $\geq 1,2$ ng/ml Subgrupo 2a: < 4 ovocitos* Subgrupo 2b: 4-9 ovocitos
Baja reserva ovárica	Grupo 3: - Edad < 35 años - RFA < 5 o AMH < 1,2 ng/ml	Grupo 4: - Edad ≥ 35 años - RFA < 5 o AMH < 1,2 ng/ml

* Los subgrupos destacados en los grupos 1 y 2 sirven para estratificar según la estimulación previa de la paciente.



CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de buena práctica clínica

Las dos definiciones de baja respuesta más admitidas son: los criterios de Bolonia y los criterios de POSEIDON.

Una de las diferencias más marcadas de las dos definiciones es la incorporación de la respuesta subóptima en los criterios de POSEIDON; además, esta definición actualiza los puntos de corte de la edad, valores de RFA y de AMH.

RESPUESTA

La definición de BRO sigue siendo tema de debate en la actualidad. Las dos definiciones más aceptadas a día de hoy son recomendadas por grupo de expertos, que son los criterios de Bolonia y la clasificación POSEIDON.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining Low Prognosis Patients Undergoing Assisted Reproductive Technology: POSEIDON Criteria-The Why. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:461.
- Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011;26(7):1616-24.
- POSEIDON Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, Conforti A, De Placido G, Esteves SC, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1452-3.

¿Son útiles los tratamientos coadyuvantes para la FIV/ICSI en las pacientes con baja respuesta?

Andrea Bernabeu García

Instituto Bernabeu. Alicante

Palabras clave: coadyuvantes, hormona de crecimiento, andrógenos y baja respuesta ovárica.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Las pacientes con baja respuesta ovárica (BRO) son un grupo heterogéneo de mujeres que suponen un reto para los profesionales dedicados a la reproducción. Este grupo de pacientes tienen más riesgos de cancelación de ciclo, menor número de ovocitos recuperados y menor probabilidad de recién nacido vivo. Por ello, múltiples estudios se han centrado en este perfil de pacientes para intentar discernir qué tratamiento podría beneficiar a estas pacientes. Haremos un análisis, mediante conclusiones basada en la evidencia, de los diferentes tratamientos coadyuvantes comentados en la literatura científica.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Andrógenos

Su uso se basa en estudios en primates, en los cuales los andrógenos aumentan el número de receptores de hormona foliculoestimulante (FSH) en las células de la granulosa y por ello podría aumentar la respuesta a la misma actuando a nivel de los folículos preantrales y antrales. Principalmente se han usado en dos formas de andrógenos: la testosterona tópica y la dehidroepiandrosterona. Un reciente metaanálisis de ensayos clínicos realizado por Noventa *et al.* (2019) encontró diferencias estadísticamente significativas en la tasa de recién nacido vivo (RR: 2,29; IC95 %: 1,31-4,01). Estos resultados (**recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia**) deben ser considerados con cautela, ya que los estudios incluidos presentaban diversas definiciones de BRO. Actualmente está en marcha un ensayo clínico comparando gel de testosterona con placebo, el T-TRANSPORT, del que pronto se esperan obtener resultados.

Hormona de crecimiento o GH

Se observó en estudios en animales que la GH aumenta el IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1) en los folículos, aumentando así la respuesta a las gonadotropinas, y puede que también aumentando la capacidad ovocitaria de reparación celular. Tras

ello, varios estudios retrospectivos o de cohortes han indicado mejoría en el número de ovocitos maduros obtenidos, número de embriones a transferir y alguna mejoría en gestación clínica. Hay pocos ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema, y los que hay tienen diferentes protocolos y criterios de selección de las pacientes incluidas. En 2020 se publicaron dos metaanálisis con resultados dispares (**recomendación de grado A, nivel de evidencia Ia**):

- Yang *et al.* encontraban un aumento significativo del número de ovocitos y de gestación clínica (esta con un RR: 1,65; IC95 %: 1,31-2,08), mientras que para la tasa de recién nacido vivo el RR fue de 1,74; IC95 % 1,19-2,54.
- Forest *et al.* no encontraron asociación con la tasa de recién nacido vivo, pero sí con gestación clínica, con RR: 1,34; IC95 %: 1,02-1,77.

Esta disparidad de resultados pone en evidencia la heterogeneidad entre estudios y la dificultad de alcanzar conclusiones en este grupo de pacientes. Por ello, el uso de GH debe ser considerado aún como un coadyuvante en fase experimental, además del alto coste asociado al mismo.

RESPUESTA

Los coadyuvantes que pueden ser útiles en pacientes con baja respuesta aún están por dilucidar. Dentro de los que podrían considerarse más prometedores encontramos la testosterona transdérmica y el uso de hormona de crecimiento. La heterogeneidad de pacientes incluidos en los estudios, los diferentes regímenes de tratamiento utilizados y la dificultad de encontrar diferencias de tasa de recién nacido vivo hacen que sean necesarios más estudios.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENADADA

- Abu-Musa A, Haahr T, Humaidan P. Novel Physiology and Definition of Poor Ovarian Response; Clinical Recommendations. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2110.
- Drakopoulos P, Bardhi E, Boudry L, Vaiarelli A, Makrigiannakis A, Esteves SC, et al. Update on the management of poor ovarian response in IVF: the shift from Bologna criteria to the Poseidon concept. *Ther Adv Reprod Health.* 2020;14:2633494120941480.



¿Qué otras alternativas (doble *trigger*, DuoStim...) son útiles en los ciclos FIV/ICSI en las pacientes con edad reproductiva avanzada?

Andrea Bernabeu García

Instituto Bernabeu. Alicante

Palabras clave: edad materna avanzada, *dual trigger*, *double stimulation*.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El concepto de edad materna avanzada (EMA) ha ido cambiando a lo largo de los años. Se trata de un grupo de pacientes a las que va asociada una menor tasa de éxito en las técnicas de reproducción asistida (TRA) y, por ello, la investigación para encontrar estrategias que mejoren la probabilidad de recién nacido vivo han sido objeto de múltiples investigaciones.

Tradicionalmente se ha definido EMA como una mujer con una edad igual o superior a 35 años en el momento de la concepción, si bien, y debido a los cambios socioculturales acaecidos en los últimos años, cada vez hay más estudios que lo definen como edad igual o superior a los 40 años. Esta última definición es la que más se acerca al ámbito de los tratamientos de reproducción asistida y por ello será la que utilizemos en este capítulo.

El declive en la calidad ovocitaria y la disminución de la reserva ovárica de manera fisiológica son las principales causas del deterioro de los resultados en las TRA, resultando la causa principal de fracaso de las TRA en las mujeres con EMA.

Sabemos que el porcentaje de embriones aneuploides aumenta conforme avanza la edad de la mujer, llegando a ser mayor del 70 % a partir de los 40 años y hasta más del 90 % a partir de los 43 años. El número de ovocitos está directamente relacionado con la probabilidad de obtener un embrión euploide, variando, además, como hemos comentado, en función de la edad de la mujer.

De modo que se ha objetivado que el número de ovocitos para obtener al menos un embrión euploide en pacientes de entre 38-40 años es de un mínimo de siete ovocitos, mientras que en pacientes mayores de 42 años deberíamos superar los 20 ovocitos.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Los esfuerzos terapéuticos en las pacientes con EMA van encaminados principalmente a aumentar el número de ovocitos con tal de aumentar las posibilidades de generar al menos un embrión euploide y, además, a ser posible, en el menor tiempo posible.

Este fue el objetivo en el cual se basa la estrategia de doble estimulación en el mismo ciclo (DuoStim). La teoría clásica del reclutamiento folicular fue puesta en duda por Baerwald *et al.* (2003), demostrando que en un mismo ciclo menstrual se tenían al menos dos olas foliculares. Dicho concepto fue utilizado por primera vez por Kuang *et al.* para realizar dos estimulaciones y punciones ováricas en el mismo ciclo (el llamado protocolo Shanghai) en pacientes con baja respuesta ovárica, demostrando así que era posible obtener más ovocitos en un menor tiempo al no tener que esperar a la siguiente menstruación (**nivel de evidencia III**).

Se trata de un estudio que no definía la BRO según los criterios de Bolonia, lo que sí hicieron Vaiarelli *et al.* en 2020 en un estudio donde compararon la estrategia de doble estimulación con la realización de estimulaciones convencionales en este subgrupo de pacientes. Si bien no es un estudio aleatorizado, obtuvieron un mayor porcentaje de pacientes con al menos un embrión euploide (31 % vs. 20 %; $p = 0,05$), y por ello una mayor tasa de recién nacido vivo acumulada (15 % vs. 8 %) (**recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb**). Este aumento no era únicamente por el mayor número de ovocitos, sino también por una reducción en el abandono del tratamiento entre el primer ciclo de estimulación y el segundo. Cabe destacar que en este estudio se incluía la generación de embriones en cada punción, ya que se sabe que la supervivencia de los ovocitos tras la criopreservación se ve disminuida conforme aumenta la edad de la mujer.

Otra estrategia para aumentar el número de ovocitos maduros el día de la punción es la utilización del llamado “*dual trigger*”. El uso de gonadotropina coriónica humana (hCG) se basa en su similaridad bioquímica y en su unión al receptor de hormona luteinizante (LH), mientras que la utilización de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) para realizar la etapa final de la estimulación ovárica proporciona un pico endógeno tanto de LH como de hormona foliculoestimulante (FSH), siendo más similar al pico fisiológico que precede a la ovulación en un ciclo natural. Diversos estudios, como el de Chern *et al.* (2020), han obtenido un mayor número de ovocitos en metafase II en pacientes que cumplen criterios del grupo 4 de POSEIDON al utilizar la estrategia del “*dual trigger*” comparado con el uso exclusivo de hCG, consiguiendo con ello el objetivo de aumentar el número de embriones obtenidos al mejorar también las tasas de fertilización (**recomendación de grado C**).

En relación al uso del “*follicular flushing*”, la Cochrane en 2018 afirmó que su efecto en relación al número de ovocitos conseguidos era mínimo o nulo. Recientemente hay un estudio aleatorizado publicado por Kohl Schwartz *et al.* (2020) en donde se demuestra cierto beneficio en el número de punciones exitosas en el subgrupo de pacientes en las



que hacer ciclo de fecundación *in vitro* (FIV) natural y evidentemente con respuesta monofolicular (**recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb**). En este sentido, el papel del ciclo natural modificado en comparación con regímenes de estimulación convencional es controvertido y cada vez más discutible. Estudios recientes, como el de Drakopoulos *et al.* (2019), no refieren mejoras en tasas de gestación clínica (**recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb**).

RESPUESTA

El grupo de edad reproductiva avanzada es un grupo heterogéneo de mujeres en el que hay que priorizar conseguir el mayor número posible de ovocitos competentes para así llegar a la obtención de, al menos, un embrión euploide. Para ello, las estrategias más estudiadas son la doble estimulación en el mismo ciclo menstrual y la utilización simultánea de hCG y GnRHa o doble *trigger* en la estimulación ovárica. Para estas opciones no hay estudios suficientemente potentes para obtener conclusiones definitivas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Castillo JC, Haahr T, Martínez-Moya M, Humaidan P. Gonadotropin-releasing hormone agonist ovulation trigger-beyond OHSS prevention. *Ups J Med Sci.* 2020;125(2):138-43.
- Kuang Y, Chen Q, Hong Q, Lyu Q, Ai A, Fu Y, et al. Double stimulations during the follicular and luteal phases of poor responders in IVF/ICSI programmes (Shanghai protocol). *Reprod Biomed Online.* 2014;29(6):684-91.
- Vaiarelli A, Cimadomo D, Petriglia C, Conforti A, Alviggi C, Ubaldi N, et al. DuoStim - a reproducible strategy to obtain more oocytes and competent embryos in a short time-frame aimed at fertility preservation and IVF purposes. A systematic review. *Ups J Med Sci.* 2020;125(2):121-30.



IV.4. Criotransferencias

¿Qué tratamiento de preparación endometrial se debería utilizar en las criotransferencias embrionarias?

Iñaki González-Foruria

Hospital Universitario Dexeus. Barcelona

Palabras clave: criotransferencia embrionaria, ciclo artificial/sustituido, ciclo natural/espontáneo, ciclo estimulado, soporte de fase lútea.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La criotransferencia embrionaria (CTE) es una técnica de uso creciente en los centros de reproducción asistida. La ratio entre las CTE y las transferencias en fresco ha aumentado tanto en Europa como en Estados Unidos: del 28 al 40,3 % (2010-2015) y del 22,9 al 69,4 % (2010-2017), respectivamente (De Geyter C, 2018; ART Success Rates-CDC, 2020).

Las mejoras en los procesos de vitrificación embrionaria han sido una de las claves para explicar el aumento de esta práctica, así como también la reducción del riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica que confiere la estrategia de *freeze all* y transferencia diferida, o el incremento de uso del *screening* genético preimplantacional, que requiere una congelación embrionaria hasta disponer de los resultados del análisis.

Mientras las técnicas de reproducción asistida han mejorado sustancialmente tanto el cultivo como la propia vitrificación embrionaria, estos progresos no se han acompañado a la vez de cambios significativos en los protocolos de preparación endometrial para CTE. Actualmente, para conseguir un endometrio bien decidualizado y listo para una correcta implantación embrionaria existen tres posibles protocolos de preparación endometrial:

Ciclo artificial o sustituido

Consiste en la administración exógena de terapia hormonal sustitutiva (THS) mediante estrógenos en primera instancia (orales, transdérmicos o vaginales), seguidos de progesterona (vaginal, oral, intramuscular o subcutánea) una vez conseguido un buen desarrollo endometrial. Puede ir acompañado del uso de un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en la fase lútea del ciclo previo para reducir el riesgo de cancelación por ovulación espontánea.



Ciclo estimulado

Mediante dosis bajas de gonadotropinas o menotropinas para facilitar el desarrollo endometrial y folicular. Una vez alcanzado un folículo maduro, se descarga la ovulación mediante gonadotropina coriónica humana (hCG) y se programa la CTE. En este protocolo se puede añadir un soporte de fase lútea con progesterona exógena.

Ciclo natural o espontáneo

Se puede plantear en aquellas mujeres con función ovárica que presenten ciclos menstruales regulares. Se aprovecha el desarrollo folicular y endometrial fisiológicos, y, una vez se dispone de un folículo maduro, se espera el pico fisiológico de hormona luteinizante (LH) o se descarga la ovulación mediante hCG. El soporte de fase lútea con progesterona podría ser de utilidad en este protocolo, pues un porcentaje de pacientes no despreciable presenta niveles subóptimos de progesterona en la fase lútea espontánea (Gaggiotti-Marre S *et al.*, 2020). Un inconveniente de este protocolo es que no permite programar la criotransferencia a demanda ni con mucho tiempo de antelación y, por lo tanto, distribuir las cargas de trabajo en los laboratorios.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- Actualmente no existe un protocolo de preparación endometrial a la CTE que sea más efectivo que el resto (Ghobara T *et al.*, 2017; Groenewoud ER *et al.*, 2018) (**nivel de evidencia Ia**).
- El uso de agonistas de la GnRH en la fase lútea del ciclo previo no incrementa la tasa de gestación clínica (Glujovsky D *et al.*, 2020) en los ciclos sustituidos con THS (**nivel de evidencia Ia**).

Recomendación de buena práctica clínica

El ciclo sustituido es de elección en pacientes sin función ovárica, anovuladoras o con ciclos irregulares. El ciclo natural o espontáneo es preferible en pacientes con alto riesgo obstétrico, especialmente en riesgo de preeclampsia u otros trastornos hipertensivos de embarazo, dado que se asocia a menores complicaciones obstétricas (Moreno-Sepúlveda J *et al.*, 2021).

RESPUESTA

Ningún protocolo de preparación endometrial para la CTE ha demostrado superioridad en resultados clínicos. La sistemática habitual del centro, la facilidad para realizar procedimientos y controles durante todos los días, las características de la paciente y las preferencias del profesional médico serán los factores que decidan el protocolo a utilizar.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, González-Foruria I, Parriego M, García S, Martínez F, et al. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum Reprod.* 2020;35(7):1623-9.
- Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD003414.
- Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, Quintero Retamar AM, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10(10):CD006359.
- Groenewoud ER, Cohlen BJ, Macklon NS. Programming the endometrium for deferred transfer of cryopreserved embryos: hormone replacement versus modified natural cycles. *Fertil Steril.* 2018;109(5):768-74.
- Moreno-Sepúlveda J, Espinós JJ, Checa MA. Lower risk of adverse perinatal outcomes in natural versus artificial frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2021:S1472-6483(21)00103-6.

¿Qué importancia tienen los niveles de progesterona en el éxito de los ciclos de criotransferencia? ¿Cómo se deben controlar y cuál sería el soporte de la fase lútea más adecuado en los ciclos de criotransferencia?

Iñaki González-Foruria

Hospital Universitario Dexeus. Barcelona

Palabras clave: criotransferencia embrionaria, ciclo artificial/sustituido, ciclo natural/espontáneo, soporte de fase lútea, progesterona.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La progesterona tiene un papel clave en la transformación del endometrio para su correcta decidualización y poder así albergar una implantación embrionaria.

En los últimos años se han incrementado de manera significativa los ciclos de criotransferencia embrionaria (CTE) debido al aumento de transferencias diferidas. La presencia de progesterona en los ciclos de CTE puede tener dos orígenes bien distintos en función del protocolo de preparación endometrial que se utilice: administración exógena (por vía vaginal, oral, subcutánea o intramuscular), en los ciclos artificiales o sustituidos, o producción endógena a cargo de un cuerpo lúteo tras producirse una ovulación en un ciclo natural o un ciclo estimulado.

Actualmente disponemos de suficiente evidencia que demuestra la importancia de los niveles de progesterona en sangre en el momento de la transferencia de embriones congelados con respecto a las posibilidades de obtener un recién nacido. Diversos estudios realizados en pacientes sometidas a CTE mediante ciclos sustituidos han mostrado que los niveles séricos de progesterona medidos en fase lútea media antes de una transferencia de embriones congelados representan un factor predictivo positivo independiente para obtener un recién nacido (González Foruria *et al.*, 2020). Aquellas pacientes con bajos niveles séricos de progesterona en el momento de la criotransferencia presentan mayor tasa de aborto, menor tasa de gestación evolutiva y nacido vivo. Estos hallazgos se han podido corroborar en modelos de criotransferencia con embriones propios en células y en blastocisto (González Foruria *et al.*, 2020; Labarta *et al.*, 2021), en modelo de embriones “euploides” tras *screening* genético preimplantacional (Gaggiotti-Marre *et al.*, 2019) y en modelo de recepción de ovocitos (Labarta *et al.*, 2021; Brady *et al.*, 2014). Los mismos



hallazgos se reproducen independientemente de la vía de administración de progesterona, ya sea vaginal (González Foruria *et al.*, 2020; Labarta *et al.*, 2021; Gaggiotti-Marre *et al.*, 2019) o intramuscular (Brady *et al.*, 2014), así como también en el modelo de CTE en ciclo natural sin soporte de fase lútea (Gaggiotti-Marre *et al.*, 2020).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado B

- Los niveles séricos de progesterona en fase lútea media medidos antes de una CTE representan un factor predictivo positivo de gestación evolutiva y nacido vivo. No existe evidencia sobre qué pauta de soporte de fase lútea con progesterona ofrece mejores resultados, ni tampoco en qué momento es mejor realizar la determinación de progesterona en sangre como factor pronóstico. Actualmente no existe un consenso sobre qué valor mínimo de progesterona sérica puede ser considerado como *cut-off* para proseguir con el procedimiento de CTE con seguridad. La mayor parte de estudios apunta a valores séricos de progesterona mínimos de 9-10 ng/ml para optimizar las tasas de gestación evolutiva y recién nacido vivo (**nivel de evidencia IIb**).
- En aquellos ciclos de CTE en ciclo artificial mediante uso de estrógenos (orales o transdérmicos) y progesterona (por vía vaginal) en los que se determinen valores subóptimos de progesterona sérica en el momento de la criotransferencia cabe la posibilidad de recuperar el ciclo añadiendo la administración de progesterona subcutánea. Esta modificación permitirá un “rescate” de los niveles de progesterona en la enorme mayoría de los casos (> 98 % de los ciclos), consiguiendo unos resultados clínicos totalmente comparables a aquellas pacientes que ya presentaban unos niveles de progesterona óptimos antes de la transferencia (Álvarez *et al.*, 2021) (**nivel de evidencia IIb**).

RESPUESTA

Los niveles séricos de progesterona antes de una CTE constituyen un factor predictivo positivo de gestación evolutiva y nacido vivo. Pese a que no existe evidencia de que ningún protocolo de preparación endometrial sea claramente más efectivo, es recomendable la determinación de dichos niveles antes de proceder a la criotransferencia, siendo posible un “rescate” del ciclo en aquellos casos con valores subóptimos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Álvarez M, Gaggiotti-Marre S, Martínez F, Coll L, García S, González-Foruria I, et al. Individualised luteal phase support in artificially prepared frozen embryo transfer cycles based on serum progesterone levels: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1552-60.



- Brady PC, Kaser DJ, Ginsburg ES, Ashby RK, Missmer SA, Correia KF, et al. Serum progesterone concentration on day of embryo transfer in donor oocyte cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(5):569-75.
- Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, González-Foruria I, Parriego M, García S, Martínez F, et al. Low progesterone levels on the day before natural cycle frozen embryo transfer are negatively associated with live birth rates. *Hum Reprod.* 2020;35(7):1623-9.
- Gaggiotti-Marre S, Martínez F, Coll L, García S, Álvarez M, Parriego M, et al. Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(5):439-42.
- González-Foruria I, Gaggiotti-Marre S, Álvarez M, Martínez F, García S, Rodríguez I, et al. Factors associated with serum progesterone concentrations the day before cryopreserved embryo transfer in artificial cycles. *Reprod Biomed Online.* 2020;40(6):797-804.
- Labarta E, Mariani G, Paoletti S, Rodríguez-Varela C, Vidal C, Giles J, et al. Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone. *Hum Reprod.* 2021;36(3):683-92.

¿Existe una edad máxima en la mujer para la realización de un tratamiento de reproducción asistida?

Luis Rodríguez-Tabernero Martín

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Palabras clave: edad materna avanzada, edad reproductiva avanzada, complicaciones perinatales, donación de ovocitos, embriodonación.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) hacen posible la concepción en cualquier mujer con útero, independientemente de su edad. Legalmente no está limitada la edad a la que una mujer puede someterse a TRA, pero dilemas éticos y médicos nos obligan a reconsiderar esta cuestión. Éticamente no se puede negar el acceso a la maternidad a una mujer solamente por su edad.

Por otro lado, sobrepasar los límites fisiológicos de la maternidad puede ser antinatural, con riesgos para la mujer y la descendencia que deben ser evaluados y valorados junto a las pacientes. En una revisión sistemática (Leader *et al.*, 2018) que comparaba el pronóstico gestacional de las mujeres con una edad materna muy avanzada (> 45 años) con el de las menores de esa edad encontraron un incremento de la probabilidad de complicaciones maternas (trastornos hipertensivos, diabetes, placenta previa, acretismo placentario y riesgo de cesárea) y fetales (pérdida fetal, parto pretérmino y Apgar alterado a los 5 minutos).

Otros autores, además, apuntan un mayor riesgo de muerte entre las gestantes mayores de 45 años, aunque el riesgo absoluto sea bajo (Tzur *et al.*, 2021). En las mujeres de edad muy avanzada, por encima de los 50 años, el pronóstico perinatal es controvertido en cuanto al riesgo de complicaciones perinatales y mortalidad materna, y deberían evitarse las gestaciones múltiples, ya que incrementan el riesgo obstétrico y neonatal a cualquier edad, pero lo multiplican en las gestantes de edad avanzada.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado C

La gestación a edades reproductivas avanzadas se asocia a una mayor tasa de complicaciones maternas anteparto, cesárea, parto pretérmino y posiblemente mortalidad perinatal.



Recomendación de buena práctica clínica

El Comité Ético de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) considera que las TRA con donación de ovocitos y embriodonación deberían ser totalmente desaconsejadas cuando exista patología de base que pueda complicar la gestación. Por encima de los 55 años, incluso en mujeres sanas, debería desaconsejarse el tratamiento. Es éticamente admisible declinar el tratar a mujeres de edad materna avanzada basándose en los posibles problemas de salud para la paciente y la descendencia (ASRM, 2016).

RESPUESTA

No existe una edad máxima legal ni clínica para la realización de TRA. En España, la mayoría de los centros limita la aplicación de los tratamientos a las menores de 50 años, aunque éticamente sería más adecuado individualizar los límites en función de la situación física y mental de la mujer con deseo gestacional. Debería ser obligatoria la transferencia selectiva de un embrión (SET) en estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Oocyte or embryo donation to women of advanced reproductive age: an Ethics Committee Opinion. Fertil Steril. 2016;106(5):e3-e7.
- Tzur Y, Yogev Y. Prepregnancy counseling in women over 50 years of age. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2021;70:21-27.
- Younis JS, Laufer N. Oocyte donation is an independent risk factor for pregnancy complications: the implications for women of advanced age. J Womens Health (Larchmt). 2015;24(2):127-30.

En las pacientes sometidas a un protocolo de antagonistas con un bolo de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas para la descarga ovulatoria, ¿cuáles serían las opciones de soporte de la fase lútea para transferir en fresco?

Luis Rodríguez-Tabernero Martín

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Palabras clave: descarga ovulatoria con GnRHa, prevención de SHO, soporte intensivo de fase lútea, bolos de hCG, FIV/ICSI.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La administración de un bolo de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) libera un pico endógeno de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) que induce la maduración ovocitaria y permite la recuperación de más ovocitos en metafase II (MII) y embriones que con la descarga con gonadotropina coriónica humana (hCG), a la vez que reduce el riesgo de hiperestimulación ovárica (SHO). Sin embargo, cuando se opta por la transferencia en fresco hay un descenso de las tasas de gestación si se utiliza un soporte de fase lútea (SFL) convencional (Youssef *et al.*, 2008). El estudio endocrinológico de la fase lútea de estas pacientes ha demostrado que el pico de LH endógeno es más corto (48 horas) y menos potente que el que se consigue con hCG (1 semana, aproximadamente). Como consecuencia, los niveles séricos de progesterona y estradiol durante la fase lútea son menores que con la hCG, por la luteólisis acelerada que se genera, lo que provoca una disminución de las tasas de implantación.

Para intentar rescatar la fase lútea se han propuesto varias alternativas:

- **Soporte intensivo de fase lútea con progesterona intramuscular:** Engman *et al.* (2008), en un trabajo prospectivo y aleatorizado utilizando progesterona intramuscular (50 mg/24 horas) más estradiol (tres parches de 0,1 mg), comparado con la descarga con bolo de hCG, consiguieron unas tasas de implantación y gestación clínica evolutiva similares sin riesgo de SHO. Sin embargo, en un estudio posterior del mismo grupo demostraron que este SFL intensivo solo tenía los mismos resultados

que la hCG si los niveles de estradiol el día de la descarga ovulatoria eran superiores a 4.000 pg/ml.

- **SFL con bolos de LHR:** Papanikolaou *et al.* (2011) consiguieron el rescate de la fase lútea con 6 dosis de 300 UI de LHR cada 2 días. El elevado precio de la LHR y no disponer de presentaciones comerciales adecuadas no la hace una opción útil en la práctica clínica.
- **SFL con bolos de hCG:** Humaidan *et al.* (2010) demostraron que un bolo de 1.000-1.500 UI de hCG el día de la descarga ovulatoria (*dual trigger*) o el día de la recuperación ovocitaria permite rescatar el cuerpo lúteo y las tasas de gestación a expensas de asumir un pequeño riesgo de SHO.
- **SFL con bolos de GnRHa intranasales:** Bar Hava *et al.* (2016), en un trabajo retrospectivo, demostraron que utilizando exclusivamente como SFL un bolo de 200 µg cada 12 horas de nafarelina inhalada desde la noche de la punción folicular se lograban unas excelentes tasas de gestación clínica evolutiva sin ningún caso de SHO.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- Para la descarga ovulatoria con GnRHa y la transferencia embrionaria en fresco es necesaria la utilización de un SFL modificado (Youssef *et al.*, 2014) (**nivel de evidencia Ia**).
- El SFL modificado con un bolo de hCG el día de la punción folicular consigue adecuadas tasas de gestación, pero asumiendo un 3-10 % de casos moderados y un 1 % de casos severos de SHO (Ioannidou *et al.*, 2021) (**nivel de evidencia Ia**).

Recomendación de buena práctica clínica

- Cuando se realiza la descarga ovulatoria con bolo de agonista y existe alto riesgo de SHO, debería optarse por una estrategia de “freeze all”.

RESPUESTA

Hay varias opciones, la más utilizada es la suplementación con un bolo de hCG el día de la recuperación ovocitaria, pero cuando el número de folículos sea muy elevado, debe optarse por la vitrificación o la utilización de un protocolo de SFL modificado sin hCG.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Benadiva C, Engmann L. Luteal phase support after gonadotropin-releasing hormone agonist triggering: does it still matter?. *Fertil Steril.* 2018;109(5):763-67.



- Humaidan P, Engmann L, Benadiva C. Luteal phase supplementation after gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in fresh embryo transfer: the American versus European approaches. *Fertil Steril* 2015;103(4):879-85.
- Ioannidou PG, Bosdou JK, Lainas GT, Lainas TF, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. How frequent is severe ovarian hyperstimulation syndrome after GnRH agonist triggering in high-risk women? A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2021;42(3):635-50.
- Kol S, Humaidan P, Alsbjerg B, Engmann L, Benadiva C, García-Velasco JA, et al. The updated Cochrane review 2014 on GnRH agonist trigger: repeating the same errors. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(6):563-5.

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX



IV.5. DGP y PGT-A

¿Qué indicaciones tiene en la actualidad el diagnóstico genético preimplantacional?

Marcos Ferrando Serrano

Clínica IVI-RMA. Bilbao

Palabras clave: cribado genético preimplantacional, edad materna avanzada, biopsia embrionaria.

El diagnóstico genético preimplantatorio es una técnica de reproducción asistida en la que se obtiene una o varias células a un embrión temprano (día 3) o un blastocisto con el fin de analizarlo genéticamente, previamente a ser transferido en el útero de la paciente, y así seleccionar aquellos que son normales en parejas que tienen un alto riesgo de herencia de enfermedad genética o cromosómica.

Se ha diferenciado siempre entre cribado genético preimplantatorio (o PGS en inglés), que se utiliza para detectar aneuploidías, y diagnóstico genético preimplantatorio propiamente dicho cuando se trata de analizar la presencia de mutaciones de enfermedades monogénicas o de alteraciones estructurales cromosómicas.

En 2017, la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) publicó un glosario de términos asociados a infertilidad, y actualmente distinguimos entre test genético preimplantatorio para aneuploidías (PGT-A), para mutaciones de enfermedades monogénicas (PGT-M) y para reorganizaciones estructurales cromosómicas (PGT-SR).

Dejaremos al margen de nuestro análisis la biopsia de corpúsculo polar y el diagnóstico genético preimplantatorio no invasivo.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Aunque no cabe duda de la utilidad de esta técnica en el caso de enfermedades monogénicas (PGT-M) o alteraciones estructurales cromosómicas (PGT-SR), desde la aparición de la misma en los años 90 se ha intentado encontrar también una utilidad para mejorar los resultados de los programas de fecundación *in vitro* (FIV) utilizando el PGT-A, lo cual ha generado controversia y múltiples estudios a favor y en contra de la misma.



Centrándonos en el PGT-A, las indicaciones en las que se ha recomendado su uso son las siguientes: edad materna avanzada, fallo de implantación en FIV, aborto de repetición y factor masculino severo. Incluso hay grupos que defienden su uso en programas de donación de óvulos y en pacientes de buen pronóstico.

Según datos del registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), en 2019 se iniciaron en nuestro país 14.189 ciclos de FIV con diagnóstico genético preimplantacional (DGP), siendo la edad materna su indicación principal (58,5 % de los casos), coincidiendo con los datos del PGT Consortium de la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), donde dicha indicación supuso en 2015 el 51 % de los ciclos de PGT-A.

En un inicio, la técnica utilizada estaba basada en el estudio de un número limitado de cromosomas mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) de células provenientes de embriones del día 3. Los 11 ensayos clínicos aleatorizados publicados usando dicha técnica no demostraron mejores resultados con PGT-A, incluso se observó una disminución de la tasa de recién nacido.

Actualmente se realiza la biopsia embrionaria en fase de blastocisto, analizándose los 24 cromosomas mediante técnicas más avanzadas, mayoritariamente NGS (*Next Generation Sequencing*) y, aunque en los diferentes ensayos clínicos publicados se ha descrito una mejora en los resultados por transferencia en pacientes con buen pronóstico, las tasas acumuladas de recién nacido por ciclo han sido similares. Lo que sí parece mejorar es el tiempo necesario hasta conseguir embarazo, requiriendo menos transferencias y disminuyendo el número de abortos. Además, falta evidencia acerca de si estos datos son extrapolables a pacientes de mal pronóstico. Por otro lado, parece que son las pacientes de más de 38 años las que se podrían beneficiar del uso de PGT-A. En cambio, en menores de 38 años, sobre todo si se trata del primer ciclo, no parece mejorar las probabilidades de éxito.

En cuanto a las parejas con abortos de repetición, a pesar de que se ha descrito una mayor proporción de embriones cromosómicamente anormales en dichas parejas, y a que, como hemos descrito previamente, parece que el PGT-A realizado en el día 5 y con NGS disminuye el porcentaje de abortos en parejas con buen pronóstico, existe una falta de evidencia que demuestre una disminución de los mismos en parejas con abortos de repetición que realicen dicha técnica. No obstante, debido a sus ventajas en población general y a la mayor frecuencia de embriones anormales en este grupo de pacientes, la SEF llega a recomendar PGT-A en este colectivo. Lo mismo sucede en parejas con fallos repetidos de implantación, que, aunque requiere de más estudios aleatorizados que lleguen a demostrar una mejora del uso de PGT-A en este grupo, la SEF considera su uso al haberse asociado a un menor tiempo hasta conseguir la gestación en estas pacientes con un largo historial de fracaso reproductivo.



Y en lo que respecta a parejas con factor masculino severo, se ha visto un incremento de la tasa de embriones aneuploides a medida que disminuye la calidad seminal, pero faltan estudios que demuestren un beneficio en el uso de PGT-A cuando se indica por dicho motivo.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

El PGT-A realizado en estadio de blastocisto en pacientes de buen pronóstico aumenta la tasa de implantación por transferencia, pero no aumenta la tasa acumulada de recién nacido por ciclo, aunque parece disminuir el tiempo necesario hasta conseguir el embarazo, el número de transferencias necesarios y la tasa de abortos (**nivel de evidencia Ia**).

Recomendación de buena práctica clínica

Falta evidencia para recomendar la realización de PGT-A en pacientes con abortos de repetición, fallo repetitivo de implantación o factor masculino severo, aunque debido a las ventajas descritas en el punto anterior, podría estar justificado su uso.

RESPUESTA

Aunque no hay duda de la necesidad de realizar PGT en parejas portadoras de mutaciones genéticas o alteraciones cromosómicas, su uso como cribado en programas de FIV para mejorar las tasas de éxito sigue siendo controvertido. No obstante, si consideramos las ventajas que aporta al disminuir el tiempo y las transferencias necesarias para conseguir un embarazo, puede tener cabida, siempre que informemos debidamente a las pacientes de las ventajas y limitaciones de la técnica y, por supuesto, individualizando en función del perfil de la paciente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Murphy LA, Seidler EA, Vaughan DA, Resetkova N, Penzias AS, Toth TL, et al. To test or not to test? A framework for counselling patients on preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). Hum Reprod. 2019;34(2):268-75.
- Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. Fertil Steril. 2018;109(3):429-36.
- Theobald R, SenGupta S, Harper J. The status of preimplantation genetic testing in the UK and USA. Hum Reprod. 2020;35(4):986-98.

¿Existe un número mínimo recomendable de ovocitos/embriones para realizar un cribado preimplantacional de aneuploidías (PGT-A)?

Marcos Ferrando Serrano

Clínica IVI-RMA. Bilbao

Palabras clave: cribado genético preimplantacional, número de embriones, número de ovocitos, fecundación *in vitro*.

En un ciclo de fecundación *in vitro* (FIV) se parte de un número de óvulos determinado, pero no todos llegarán a desarrollar un embrión transferible. No todos los ovocitos generarán embriones transferibles, ya sea por la no fecundación o ya sea por la no correcta evolución embrionaria hasta blastocisto morfológicamente viable.

Si a esto añadimos que cuando realizamos un ciclo con cribado genético preimplantatorio (PGT) es debido a que la pareja tiene un alto riesgo de transmitir una enfermedad monogénica o cromosómica, nos encontramos que muchos de esos pocos embriones que quedaron tampoco servirán para ser transferidos, dado que presentarán alteraciones genéticas.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En el caso del PGT-A, la causa principal por la que se realiza actualmente es la edad materna avanzada, y con la edad, el porcentaje de aneuploidías aumenta y disminuye el número de embriones disponibles por ciclo. Debido a esto, incluso algunas pacientes realizan varios ciclos de estimulación ovárica para acumular o bien ovocitos o bien embriones, para tener así más opciones de éxito.

En el caso del PGT-M, entre un 25 y un 50 % de los embriones biopsiados serán anormales genéticamente en función del patrón de herencia de los progenitores. Cuando nos referimos a PGT-A, algunos estudios indican que entre el 40 y el 60 % de los embriones humanos tienen alguna aneuploidía. Según datos del PGT Consortium de la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), de media un 30 % de los embriones biopsiados son normales y, por tanto, genéticamente transferibles.

Se ha intentado encontrar cuál es el número óptimo de ovocitos o de embriones que nos ofrezca las mayores posibilidades de tener un embrión normal genéticamente para ser transferido y, por tanto, también de recién nacido vivo.

Así, Sunkara demostró una correlación entre el número de ovocitos y la tasa de recién nacido vivo y propone entre 15-20 ovocitos el número óptimo en un programa de FIV. Vandervorst correlaciona el número de ovocitos con el número de embriones biopsiables y, por tanto, transferibles. En un estudio posterior, fija en nueve los ovocitos aconsejables a la hora de realizar un PGT-M, aunque realizaba la biopsia en el día 3.

Summers, en un estudio del año 2009, determina que para fijar el número óptimo de embriones deberíamos considerar el porcentaje de aneuploidías esperadas en la paciente y dicho número podría variar entre cinco y 11, y, en cualquier caso, no debería ser menor de cuatro. En su modelo matemático tiene en consideración el número de embriones, la tasa de aneuploidías, la tasa de error diagnóstico y la tasa de mosaicismo para determinar el beneficio o no del PGT-A.

Ben-Nagi, tras analizar 175 parejas en un programa de PGT-M y PGT-SR, encuentra que la tasa de recién nacido vivo se asocia con el número de ovocitos obtenidos y el número de blastocistos disponibles, de manera que, por cada embrión biopsiado de más, hay un aumento del 61 % en la probabilidad de encontrar un embrión sano para transferir. La posibilidad de tener un recién nacido vivo alcanzaba el 65 % cuando se disponía de cuatro blastocistos para transferir.

Actualmente no disponemos de un punto de corte exacto sobre el número de embriones necesarios para realizar un PGT-A.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de buena práctica clínica

- En los ciclos de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) se requiere la obtención de un razonable número de ovocitos. La paciente con baja respuesta tendrá menores opciones de éxito.
- En la actualidad no disponemos de evidencia suficiente sobre el número mínimo de ovocitos o de embriones que nos permitan realizar un ciclo de PGT-A con mayores opciones de éxito.

RESPUESTA

Hay evidencia de que el número de ovocitos se correlaciona con el de embriones disponibles en un ciclo de FIV y con la tasa de recién nacido vivo. No obstante, no hay establecido un punto de corte mínimo claro en un programa de PGT-A que nos permita predecir las posibilidades de éxito del mismo.

Debemos discutir con la paciente las ventajas e inconvenientes de realizar PGT-A, teniendo en cuenta, entre otros parámetros, el número de embriones disponibles.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ben-Nagi J, Jones B, Naja R, Amer A, Sunkara S, SenGupta S, et al. Live birth rate is associated with oocyte yield and number of biopsied and suitable blastocysts to transfer in preimplantation genetic testing (PGT) cycles for monogenic disorders and chromosomal structural rearrangements. *Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;4:100055.
- Coonen E, Van Montfoort A, Carvalho F, Kokkali G, Moutou C, Rubio C, et al. ESHRE PGT Consortium data collection XVI-XVIII: cycles from 2013 to 2015. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa043.
- Summers MC, Foland AD. Quantitative decision making in preimplantation genetic (aneuploidy) screening (PGS). *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(9-10):487-502.
- Verpoest W, Haentjens P, De Rycke M, Staessen C, Sermon K, Bonduelle M, et al. Cumulative reproductive outcomes after preimplantation genetic diagnosis: a report on 1498 couples. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2951-9.

¿Estaría indicada la acumulación de ovocitos/embriones para llevar a cabo un diagnóstico genético preimplantacional/cribado preimplantacional de aneuploidías (PGT-A) en los casos de baja respuesta o edad avanzada de la mujer?

Buenaventura Coroleu Lletget

Hospital Universitario Quiron Dexeus. Barcelona

Isidoro Bruna Catalán

HM Fertility Center. Grupo Universitario HM. Madrid

Palabras clave: PGT-A, acumulación, PGS, diagnóstico genético preimplantacional, cribado preimplantacional de aneuploidías, baja reserva, edad avanzada.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La aneuploidía embrionaria está asociada al fallo de implantación, a las pérdidas gestacionales y a los embarazos con embriones cromosómicamente alterados. Está demostrado que la aneuploidía embrionaria se incrementa con la edad de la mujer (Franasiak, 2013; Vaiarelli, 2016). El diagnóstico genético preimplantacional de aneuploidías (PGT-A) ha sido propuesto para pacientes de edad avanzada como método de selección embrionaria con el fin de incrementar la eficacia de los ciclos de fecundación *in vitro* (FIV).

Estudios iniciales analizando un solo blastómero y realizando análisis de nueve cromosomas mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) no encontraron ningún efecto positivo del PGT-A en mujeres de edad avanzada (Mastenbroek, 2011). Sin embargo, el uso de tecnología de amplificación de todo el genoma y realizando biopsias del trofoectodermo ha demostrado mayor eficacia, sobre todo en pacientes normorrespondedoras (Dahdouh *et al.*, 2015). En un estudio prospectivo aleatorizado, el PGT-A incrementó la posibilidad de embarazo y niño nacido en comparación con la selección morfológica, reduciendo las tasas de aborto y el tiempo hasta conseguir la gestación (Rubio, 2017).

Uno de los factores limitantes del éxito del PGT-A es el número de ovocitos obtenidos. La posibilidad de obtener al menos un blastocisto euploide, independientemente de la edad de la mujer, aumenta con el número de ovocitos obtenidos (Polyzos, 2018). Por ello, la baja reserva y la edad avanzada suponen una limitación en los resultados. Así, nos podemos preguntar: ¿la acumulación de ovocitos/embriones podría ser una solución?

Debemos recordar que una de las mejoras en los laboratorios de FIV ha sido la vitrificación tanto de ovocitos como de embriones. Los buenos resultados en términos de supervivencia posdesvitrificación de ambos han permitido contemplar la posibilidad de su acumulación para optimizar los resultados en el PGT-A.

Se han descrito resultados favorables con la acumulación de ovocitos (banco de ovocitos) en bajas respondedoras para FIV en general (Cobo, 2012) y para PGT-A (Martínez, 2016). Este procedimiento, cuando es aplicado en mujeres de edad avanzada, puede tener una limitación, ya que la tasa de supervivencia de los ovocitos vitrificados es más baja en comparación con la de las mujeres jóvenes.

Existen pocas publicaciones sobre la acumulación de embriones en PGT-A (Orris, 2010). En esta línea, podríamos considerar el DuoStim como intento de acumulación de blastocistos para PGT-A (Ubaldi, 2016). Con esta alternativa, los autores consiguieron un incremento en el número de blastocistos a biopsiar. Además, debemos considerar que las tasas de supervivencia posvitricación de blastocistos biopsiados son altísimas, superando el 95 %.

Se ha descrito, así mismo, que la acumulación de ovocitos/embriones podría tener un efecto de disminución de la tasa de abandono de las pacientes (Cobo, 2012).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado B

La acumulación de ovocitos en FIV tras varias estimulaciones en pacientes con baja respuesta mejora la tasa acumulada de niño nacido y disminuye la tasa de abandono (**nivel de evidencia IIb**).

Se dispone de una escasa evidencia sobre la utilidad en el acúmulo de embriones para PGT-A en pacientes con baja reserva ovárica y edad avanzada. En este sentido, un estudio (Vaiarelli *et al.*, 2020) comparó la estrategia de doble estimulación con la realización de estimulación única. En los pacientes con doble estimulación se obtuvo un mayor porcentaje de pacientes con al menos un embrión euploide y, por ello, una mayor tasa de recién nacido vivo acumulado (**nivel de evidencia IIb**).

Recomendación de grado C

La acumulación de ovocitos (banco de ovocitos) puede ser contemplada para el PGT-A en aras a incrementar el número de ovocitos a inseminar en pacientes con baja respuesta y edad avanzada.



Recomendación de buena práctica clínica

Es muy importante ofrecer a las pacientes una información completa de las ventajas e inconvenientes de la acumulación. Además, debemos informarles de la posibilidad de tener que realizar estimulaciones y captaciones de ovocitos innecesarias.

RESPUESTA

La acumulación de ovocitos/embriones para llevar a cabo un PGT-A en casos de baja reserva o edad avanzada podría contemplarse siempre que ofrezcamos una información completa de los beneficios e inconvenientes del procedimiento.

Esta alternativa también se podría justificar en casos de edad avanzada con una buena reserva ovárica en la que, produciéndose un número de blastos adecuado, no se llegue al número esperable para que al menos encontremos uno euploide.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cobo A, Garrido N, Crespo J, José R, Pellicer A. Accumulation of oocytes: a new strategy for managing low-responder patients. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(4):424-32.
- Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, Van Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9(9):CD005291.
- Martínez F, Barbed C, Parriego M, Solé M, Rodríguez I, Coroleu B. Usefulness of oocyte accumulation in low ovarian response for PGS. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(7):577-80.
- Orris JJ, Taylor TH, Grilchrist JW, Hallowell SV, Glassner MJ, Wininger JD. The utility of embryo banking in order to increase the number of embryos available for preimplantation genetic screening in advanced maternal age patients. *J Assist Genet*. 2010;27(12):729-33.

¿Cómo se deben interpretar los mosaicismos embrionarios y en qué casos estaría indicada la transferencia de un embrión mosaico?

Fernando Sánchez Martín

Clínica Ginemed. Sevilla

Palabras clave: PGT-A, mosaico, PGS, diagnóstico genético preimplantacional, cribado preimplantacional de aneuploidías, mosaicismo.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La introducción de cribado preimplantacional de aneuploidías (PGT-A) de última generación en la práctica clínica ha generado un nuevo reto médico al ofrecer diagnósticos de mosaicismo embrionario en un porcentaje de blastocistos biopsiados que oscila en la literatura entre un 10-40 %. Dado que se especula que la técnica y el momento de realizar la biopsia pueden influir en el grado de mosaicismo, tanto la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) como la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR) recomiendan que las biopsias se realicen por embriólogos expertos y en laboratorios con una estandarización contrastada que asegure unas buenas tasas de cultivo hasta blastocisto y de supervivencia tras la desvitrificación. Así mismo, está en discusión si los mosaicismos detectados en la biopsia puedan estar confinados solo a la zona del trofoectodermo (placenta), pero no afectar a la masa celular interna (embrión), y en qué medida un embrión mosaico en estadio de blastocisto puede llegar a regenerarse a sí mismo, eliminando las células aneuploides.

La declaración de la Guía de la Sociedad Internacional de Diagnóstico Preimplantacional (PGDIS) en 2016 sugería que, ante la presencia de blastocistos con mosaicismo:

- 1.º Es preferible transferir los embriones que muestren un mosaico con euploidía y monosomía a los que presenten un mosaico con euploidía y trisomía, dado que los embriones monosómicos (excepto aquellos con cariotipo 45 X) no son viables.
- 2.º Si se tomara la decisión de transferir un embrión con mosaico trisómico en un solo cromosoma, se puede priorizar la selección según el nivel de mosaicismo y el cromosoma específico involucrado:
 - La categoría de transferencia preferible es la de los embriones con mosaico trisómico en los cromosomas 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 19, 20, 22, X e Y.

Ninguno de estos cromosomas tiene asociado un efecto adverso contrastado como los que se enumeran a continuación.

- Se transferirán con una prioridad menor los embriones con mosaico trisómico en los cromosomas 14 y 15, ya que potencialmente se pueden asociar a disomías uniparentales.
- Serán todavía de menor prioridad a la hora de transferir los embriones con mosaico trisómico en los cromosomas 2, 7 y 16, ya que están asociados a un crecimiento intrauterino retardado.
- Los embriones con mosaico trisómico en los cromosomas 13, 18, 21, susceptibles de conseguir la viabilidad fetal, tienen la prioridad más baja, por razones obvias.

Posteriormente, el PGDIS en 2019 matizó esta declaración, aconsejando:

1. Los embriones con un nivel bajo de mosaicismo ($< 20-30\%$) son preferibles a los embriones con un nivel más alto de mosaicismo, ya que aquellos con un nivel más elevado pueden estar asociados a un mayor riesgo de resultado adverso. El porcentaje relativo de mosaicismo parece ser un mejor predictor del resultado que los cromosomas específicos involucrados. Los embriones en mosaico de mayor riesgo deben transferirse con precaución y solo después de un asesoramiento genético adecuado.
2. Si se toma la decisión de transferir un embrión mosaico para un solo cromosoma, se puede priorizar la selección basándonos principalmente en el nivel de mosaicismo y luego en el cromosoma específico involucrado. La preferencia por la transferencia de un embrión en mosaico debe basarse tanto en el conocimiento actual sobre los síndromes cromosómicos como en el nivel del mosaico identificado en la biopsia. Si se debe realizar una elección entre la transferencia de dos embriones en mosaico con niveles similares de mosaicismo, aquellos que están asociados con un potencial de disomía uniparental, retraso severo del crecimiento intrauterino o síndromes en nacidos vivos tienen que recibir una prioridad menor.

La tendencia lógica es transferir de forma prioritaria los embriones con diagnóstico de euploidía y, si no disponemos más que de mosaicos, transferirlos solo tras un asesoramiento genético adecuado. En los casos de mosaicismo en cromosomas compatibles con la vida, es preceptivo explicar bien las posibles consecuencias y llegar a un consenso con la pareja.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Los embriones mosaicos pueden llegar a implantar y dar lugar a recién nacidos sanos. **(recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb)**. Sobre el grado de mosaicismo de los embriones a transferir, las **recomendaciones son de grado C**.

Es imprescindible no realizar ninguna transferencia de embriones con mosaicismo sin haber antes realizado un asesoramiento genético a la pareja (**recomendación de buena práctica clínica**).

RESPUESTA

Siempre es una prioridad transferir primero los embriones con diagnóstico de euploidía. Si solo disponemos de embriones mosaicos, transferirlos en función del grado de mosaicismo y de los cromosomas implicados, siempre tras un asesoramiento genético. En los casos de cromosomas compatibles con la vida es necesario consensuar su transferencia con la pareja.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, Van Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev. 2020;9(9):CD005291.
- Cram DS, Leigh D, Handyside A, Rechitsky L, Xu K, Harton G, et al. PGDIS Position Statement on the Transfer of Mosaic Embryos 2019. Reprod Biomed. 2019;39(Suppl 1):e1-4.
- Popovic M, Dhaenens L, Boel A, Menten B, Heindryckx B. Chromosomal mosaicism in human blastocysts: the ultimate diagnostic dilemma. Hum Reprod Update. 2020;26(3):313-34. Erratum in: Hum Reprod Update. 2020;26(3):450-1.



IV.6. Donación de ovocitos

¿Cuáles son las indicaciones actuales y el estudio específico en la receptora de ovocitos?

Juan José Guillén Quílez

Clínica Eugin. Barcelona. Grupo Eugin

Palabras clave: recepción de ovocitos, insuficiencia ovárica, enfermedades genéticas, fallos de FIV, indicación de no tratamiento.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En 1984, el equipo de Lutjen (Melbourne) consiguió que una mujer con fallo ovárico precoz tuviera un hijo vivo con un embrión donado. Con el paso de los años, otros grupos, tanto en Europa (Barri, *Human Reproduction*, 1992, Barcelona), como en Estados Unidos (Sauer, *Lancet*, 1993, California), establecieron, respectivamente, las indicaciones médicas de la recepción de óvulos y los estudios preconceptionales que deberían llevar a cabo las futuras usuarias.

La incuestionable eficacia de la técnica ha hecho que la demanda se haya ido incrementando, la edad de la mujer ha dejado de ser una limitación fisiológica para conseguir un embarazo, pero, aun siendo técnicamente posible, ¿es *per se* bueno?

El aumento paulatino de la esperanza y calidad de vida en la mujer y la mejora en los medios técnicos para el control y seguimiento de los embarazos de alto riesgo, ¿deben ser tenidos en cuenta para establecer un límite de edad? Si la mujer entiende y acepta sus riesgos, ¿debe prevalecer el deseo de ser madre?, ¿negamos a un varón de edad avanzada aportar su semen a una técnica de reproducción asistida (TRA)?, ¿podemos afirmar que unos padres añosos no ofrecerán a la futura descendencia un entorno familiar adecuado en términos de calidad y duración?

La edad es un factor independiente de complicaciones obstétricas y perinatales. El uso de ovocitos de donante conlleva un aumento del riesgo de preeclampsia. Los estudios preconceptionales deben evaluar la presencia de factores de riesgo relacionados con patología cardiovascular y metabólica. ¿Existe consenso en las pruebas a realizar?, ¿deben adaptarse a la franja de edad: < 45, 45-50, > 50?

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado D

- Recoger antecedentes médicos personales y familiares, quirúrgicos y psiquiátricos, fármacos utilizados, hábitos tóxicos, estado de vacunación (rubéola, varicela, tétanos/difteria), exposición a teratógenos.
- Realizar exploración física: peso, tensión arterial, valoración de útero, anejos y cavidad uterina.
- Determinar grupo sanguíneo, Rh y anticuerpos irregulares. Serologías para sífilis, virus de las hepatitis B y C (VHB, VHC), citomegalovirus (CMV), VIH, HTLV I y II (si factores de riesgo). Clamidia y gonococo. Alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), glucemia, creatinina, tirotropina (TSH), anti-TPO (anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea).
- Determinar en la pareja: serologías para sífilis, VHB, VHC y VIH. Opcional HTLV I y II (si factores de riesgo) y CMV. Clamidia y gonococo.
- Evaluación por un profesional de la salud mental de los aspectos psicológicos y sociales de la mujer/pareja.
- Según la patología de base que presente la usuaria, parece razonable consultar con un especialista ad hoc los riesgos individuales.
- Si la pareja masculina aporta el gameto, realizar anamnesis genética; deben ser informados de la existencia de los estudios genéticos de cribado de portadores.
- La receptora/pareja y el médico deben discutir sobre sus riesgos y los de su descendencia, las posibles alternativas y las estrategias para modificar factores o hábitos.
- En la toma de decisión se ha de tener en cuenta la existencia de una estructura social o familiar de apoyo y las posibilidades para acceder a los servicios médicos necesarios.
- El facultativo involucrado puede negarse a realizar el tratamiento si considera que la morbilidad o mortalidad de la paciente o su descendencia son muy altos; podemos recomendar que busque una segunda opinión.

RESPUESTA

La insuficiente o ausente función ovárica, los fallos repetidos de fecundación *in vitro* y ciertas enfermedades genéticas son las indicaciones más frecuentes para la recepción de óvulos. El hecho de que estas indicaciones suelen coincidir en mujeres de edad avanzada, junto al riesgo asociado al uso de ovocitos de donante, nos obliga a una exhaustiva evaluación preconcepcional individualizada de la receptora. No existe jurisprudencia ni consenso sobre el límite máximo de edad de las usuarias de la técnica (50-55 años).



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Blázquez A, García D, Vassena R, Figueras F, Rodríguez A. Risk of preeclampsia in pregnancies resulting from double gamete donation and from oocyte donation alone. *Pregnancy Hypertens*. 2018;13:133-7.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Provision of fertility services for women at increased risk of complications during fertility treatment or pregnancy: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril*. 2016;106(6):1319-23.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Practice Committee for the Society for Assisted Reproductive Technology. Guidance regarding gamete and embryo donation. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1395-410.

¿Cuál es el estudio mínimo que se debe realizar a la donante de ovocitos?

Juan José Guillén Quílez

Clínica Eugin. Barcelona. Grupo Eugin

Palabras clave: donación de ovocitos, estudio básico, etnia, cribado serológico, secuencia.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre Técnicas de Reproducción Humana Asistida, indica que los aspirantes a donantes de gametos deben cumplir un protocolo obligatorio de estudio. El Real Decreto 412/1996 y el Real Decreto-ley 9/2014 establecen cuáles son los estudios y controles sanitarios que como mínimo deberán realizar. Cada comunidad autónoma podrá establecer las recomendaciones que crea oportunas.

La normativa pretende que el facultativo descarte a la aspirante si presenta en la anamnesis cualquier dato de salud que pueda ponerla en riesgo durante la estimulación y/o la punción ovárica, o bien si ella o sus familiares están afectados de alguna enfermedad que conlleve un riesgo de transmisión infecciosa o hereditaria a la receptora o su futura descendencia. La ley establece el marco, pero en ocasiones no concreta cómo proceder ante determinados hallazgos: ¿podemos aceptar a una aspirante con miopía simple?, ¿cómo proceder si la aspirante tiene una madre afecta de diabetes tipo 1? Mi hermano tiene un trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ¿puedo ser donante?

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de buena práctica clínica

- Evaluación psicológica por un profesional de salud mental mediante entrevista. Quedará a criterio del evaluador la utilización de pruebas psicotécnicas.
- A todas las candidatas debemos realizarles un examen físico (talla, peso, fenotipo étnico) y una revisión ginecológica. La ley no especifica las pruebas a practicar. Consideramos que debemos recoger: talla, peso, tensión arterial (TA) y valorar cualquier signo en piel y mucosas, defectos físicos o malformaciones. Aconsejamos:
 - Toma de moco cervical para cribado de clamidia y gonococo.
 - Citología cervical en mujeres mayores de 25 años si no dispusiera de resultado previo adecuado.

- Ecografía transvaginal para evaluar morfología de útero y ovarios y realizar recuento del número de folículos antrales (RFA).
- Se aconseja realizar una exploración mamaria y axilar para descartar patología **(recomendación de buena práctica clínica)**.

Ante un (+) para clamidia o gonococo, debemos tratar a la donante y a sus parejas sexuales. Tras el tratamiento antibiótico no es necesario repetir la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para confirmar su resolución y la candidata podrá realizar la donación.

- Grupo sanguíneo y factor Rh.
- Hemograma, bioquímica (alanina transaminasa –ALT–, aspartato transaminasa –AST–, glucosa y creatinina), estudio básico de coagulación (TPA y TP) y anamnesis exhaustiva para descartar problemas hemorrágicos.
- Marcadores serológicos de VIH 1+2 y antígeno p24, virus de las hepatitis B y C (VHB, VHC) y sífilis (VDRL o similar), HTLV I y II (si existen factores de riesgo).
 - Si VIH (+) o HBsAg (+), descartar a la candidata.
 - Si HBsAg (-) y anti-HBc (+), solicitar PCR ADN VHB; si es (-), podemos aceptar a la candidata.
 - VHC: si (+), debemos realizar PCR VHC; si es (-), podemos aceptar a la candidata.
 - Sífilis: ante cualquier (+), seguir protocolo validado para descartar sífilis activa. Descartada la infección activa, la aspirante podría donar.
- Estudio clínico para detección de fases infectivas de toxoplasmosis, rubéola y herpes virus. En algunas circunstancias se requerirán test adicionales, dependiendo de la historia clínica del donante (por ejemplo, malaria, tripanosoma cruzi).
- Citomegalovirus (CMV): no existe consenso en cuanto a la necesidad de evaluar el estatus infectivo en donantes de gametos.
- Interrogar sobre los viajes realizados en los últimos 6-12 meses. En caso afirmativo, valorar síntomas de 1-4 semanas tras su regreso. Ante sospecha epidemiológica y clínica, valorar las pruebas diagnósticas a solicitar o derivar al candidato a un especialista.
- Zika: exclusión temporal hasta que hayan transcurrido 8 semanas desde su regreso de la zona endémica, haya tenido síntomas o no.
- SARS-CoV-2: cribado por síntomas y PCR de 48-72 horas antes de la punción folicular (PF). Consideramos útil solicitar anticuerpos IgG; si (+) menos de 3 meses antes de la PF, podríamos no realizar PCR. Si PCR (+), valorar CT (*Cycle threshold*) o umbral del ciclo; si > 30, la donante no es infectiva y podría realizar la PF **(recomendación de buena práctica clínica)**.



- Para evitar la necesidad de cuarentena de los ovocitos y descartar el periodo de ventana debemos realizar pruebas serológicas (VIH, VHB, VHC y sífilis) y PCR (VIH, VHB, VHC) durante el periodo que transcurre desde el primer día de la estimulación hasta la PF.
- Valoración genética básica:
 - Cariotipo.
 - El cribado mínimo de enfermedades recesivas en una donante de ovocitos incluye variantes patogénicas relacionadas con la fibrosis quística (gen *CFTR*), la atrofia muscular espinal (*SMN1*), la sordera neurosensorial no sindrómica (*GJB2*), las hemoglobinopatías más prevalentes (*HBA1/HBA2*, *HBB*; alfa y beta-talasemia, anemia falciforme) y el síndrome del cromosoma X frágil (*FMR1*).

RESPUESTA

Se deben realizar las pruebas que se incluyen en el apartado anterior, que son recomendaciones de buena práctica clínica y que muchas de ellas son contempladas como requisitos mínimos de la ley española de reproducción asistida.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Barragán M, Guillén JJ, Martín-Palomino N, Rodríguez A, Vassena R. Undetectable viral RNA in oocytes from SARS-CoV-2 positive women. *Hum Reprod.* 2021;36(2):390-4.
- Clua E, Abellán-García F, Alamá P, Aura M, Bassas LI, De la Fuente A, et al. Donación de ovocitos-Donantes: Estudios y procedimientos. Grupo de trabajo de donación de gametos y embriones. SEF (pendiente de publicación). 2021.
- Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones y criterios en relación con el estudio de los donantes de células reproductoras. Estudio básico de donantes de gametos (femeninos y masculinos). CNRHA. Ministerio de Sanidad. 2021.

¿Qué protocolo de estimulación se debe utilizar en la donante de ovocitos?

Juan José Guillén Quílez

Clínica Eugin. Barcelona. Grupo Eugin

Palabras clave: estimulación ovárica, donación de ovocitos, gonadotropinas, antagonistas de la GnRH, *trigger* con agonistas de la GnRH.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En cada periodo se inicia un ciclo de maduración folicular que acaba con la selección de un folículo dominante, ovulación, formación de un cuerpo lúteo y, si no hay embarazo, resorción de este. Si queremos aumentar la producción de ovocitos maduros, es necesario rescatar de la atresia al mayor número posible de los folículos de la cohorte. Para conseguirlo, será necesaria la administración de hormonas estimulantes del folículo; estos fármacos promueven la supervivencia y el desarrollo multifolicular. A este proceso lo denominaremos estimulación ovárica.

Cómo y qué fármacos utilizamos para conseguirlo es lo que llamamos protocolo de estimulación. Existen multitud de protocolos, pero en un programa de donación de óvulos, dado su carácter voluntario y altruista, debemos utilizar aquel que sea seguro, eficaz, facilite el cumplimiento terapéutico y sea satisfactorio para la donante. Lo consideraremos seguro si evitamos la aparición de un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y eficaz si obtenemos un número de ovocitos maduros que proporcione a la receptora una tasa de hijo vivo aceptable. Obtener menos de seis ovocitos maduros o cancelar el ciclo por un escaso desarrollo multifolicular se considera inadecuado.

La eficacia podría estar relacionada con la edad de la donante, el índice de masa corporal (IMC), el consumo de tabaco, la reserva ovárica, el momento del ciclo en el que iniciemos la estimulación, la dosis inicial del fármaco estimulador, el tipo de gonadotropina utilizada, el fármaco utilizado para evitar la elevación de la hormona luteinizante (LH) endógena y el fármaco/dosis empleada para el *trigger*.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- Los estudios no muestran diferencias significativas en cuanto a eficacia o tasa de embarazo en la receptora al comparar el uso de distintas gonadotropinas en la estimulación: (hp)-FSH, FSH-CTP, rFSH, hMG-HP, hMG (**nivel de evidencia Ia**).



- Lo habitual es comenzar la estimulación entre el día 2 (d2) o 3, cuando los folículos de la cohorte miden ≤ 10 mm y todavía no ha tenido lugar la selección de los folículos para la atresia. No obstante, un estudio prospectivo en donantes no muestra diferencias significativas en cuanto a eficacia o tasa de embarazo clínico iniciando en d2 (fase folicular precoz) o d15 (fase mesolútea) (**nivel de evidencia Ib**).
- No hay diferencias estadísticamente significativas entre el protocolo largo con agonistas y el protocolo con antagonistas en cuanto a eficacia o tasa de embarazo en la receptora (**nivel de evidencia Ia**).
- La administración oral o vaginal de progestágenos durante la estimulación (medroxiprogesterona, desogestrel o progesterona micronizada) sustituyendo a los antagonistas parece no mostrar diferencias en cuanto a eficacia o tasa de embarazo evolutiva en la receptora (**nivel de evidencia Ia**). El uso de estimulación ovárica preparada con progestina (PPOS, *Progestin Primed Ovarian Stimulation*) resultaría más cómoda para la donante y más económica para el centro. De momento se necesitan más estudios para confirmar los resultados reproductivos en las receptoras y la ausencia de reacciones adversas en los recién nacidos.
- Es evidente la menor incidencia de SHO precoz si utilizamos un bolus de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) vs. gonadotropina coriónica humana (hCG); sin embargo, no se observan diferencias en cuanto al número de ovocitos obtenidos o la tasa de embarazo clínico en las receptoras (**nivel de evidencia Ia**).
- Entre los agonistas de la GnRH, se ha utilizado buserelina, leuprolide 0,15 mg o triptorelina a dosis de 0,1, 0,2, 0,3 o 0,4 mg. Los estudios con triptorelina muestran una eficacia y resultados reproductivos similares con dosis entre 0,2 y 0,4 mg, por lo que parece razonable utilizar la dosis más baja (**nivel de evidencia Ia**).

Recomendación de grado C

- La edad óptima de la donante se situaría entre los 18 y los 35 años; usar ovocitos de donantes con menos de 25 años no conlleva mejor tasa de embarazo en las receptoras.
- En relación a la tasa de embarazo en la receptora, se consideraría adecuado un IMC ≤ 28 . Por lo que respecta a las complicaciones anestésicas, se acepta que las pacientes con un IMC menor a 40, en ausencia de o con comorbilidad controlada, pueden someterse con seguridad a una cirugía ambulatoria (**recomendación de buena práctica clínica**).
- La respuesta ovárica es significativamente menor en las donantes fumadoras, no parece afectar a la tasa de embarazo clínico de las receptoras.
- El recuento de folículos antrales (RFA) o los niveles de hormona antimülleriana (AMH) son los marcadores que mejor se correlacionan con la respuesta del ovario a

la estimulación; no obstante, tienen limitaciones para predecir una respuesta baja (< 6 MII), subóptima (< 9 MII) o excesiva: la AMH, probablemente por la falta de estandarización en los métodos de laboratorio utilizados para su medición, el RFA por la subjetividad ecográfica intra e interoperador. Se sugiere como punto de corte para predecir una respuesta baja, un total de 10-12 folículos antrales o unos niveles de AMH inferiores a 1,5 ng/ml.

RESPUESTA

El protocolo con antagonistas de la GnRH y descarga ovulatoria con agonistas de la GnRH se considera de elección en donantes de ovocitos por su mayor seguridad, una similar eficacia y resultados reproductivos frente al protocolo con agonistas de la GnRH y descarga con hCG.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation for IVF/ICSI. Hum Reprod Open. 2020; 2020(2):hoaa009.
- Martínez F, Racca A, Rodríguez I, Polyzos NP. Ovarian stimulation for oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2021; 27(4):673-96.

¿Cómo se debe preparar el endometrio en la paciente receptora?

Paloma Baviera Royo

Equipo Juana Crespo. Valencia. Hospital General Universitario. Alicante

Palabras clave: endometrio, progesterona, estrógenos, receptora de ovocitos, preparación endometrial, ciclo natural, ciclo sustituido.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La transferencia embrionaria es el último paso del tratamiento de la fecundación *in vitro*. Antes de la transferencia hemos de preparar el endometrio de la mujer receptora para favorecer la implantación en la cavidad uterina.

La transferencia puede hacerse en ciclo natural, donde los estrógenos y la progesterona proceden de la propia secreción ovárica, o en ciclo sustituido, donde los administramos de forma exógena y donde la progesterona marcará el momento de la ovulación. En los ciclos sustituidos, habitualmente administraremos análogos agonistas de las gonadotropinas para evitar que ocurra una ovulación previa o se monitorizará esta mediante la determinación de progesterona sérica.

La programación de la transferencia y la preparación endometrial puede hacerse de forma sincronizada donante-receptora o de forma diferida (vitricando previamente los embriones), con o sin frenación hipofisaria previa. Para sincronizar los ciclos de la donante y la receptora utilizamos anticonceptivos orales, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en fase lútea previa (diario, *depot* mensual o trimestral) o incluso antagonistas de la GnRh. En los ciclos diferidos se puede preparar el endometrio de forma natural, natural modificada (administrando gonadotropina humana recombinante para desencadenar la ovulación y posterior soporte de fase lútea o no) y con tratamiento hormonal sustitutivo (THS) mediante la administración de estrógenos y progesterona según la programación de la transferencia.

Los estrógenos pueden administrarse por vía oral, vaginal (valerianato de estradiol en ambas presentaciones) o transdérmica (valerianato de estradiol y 17- β -estradiol). Habitualmente usamos los estrógenos orales en pauta ascendente o fija a dosis de 2-6 mg/24 h desde el primer o segundo día del ciclo, lo que permite frenar la función ovárica y controlar la luteinización prematura. Los estrógenos transdérmicos presentan resultados equivalentes.

La progesterona puede administrarse por vía oral, vaginal, subcutánea, intramuscular o transdérmica. No parece que un preparado presente superioridad frente a otro y los resultados son similares, aunque en ocasiones es necesario aumentar los niveles de progesterona en sangre mediante la administración de progesterona intramuscular. Inicialmente usamos entre 600-800 mg/día por vía vaginal (progesterona natural micronizada) o 25-50 mg/24 h en forma parenteral y 10-30 mg/día de didrogestrona. El día de inicio puede ser el mismo día de la punción de la donante, aunque habitualmente se inicia 24 horas después, cuando se ha confirmado la fecundación. Su administración debe estar relacionada con el tiempo de vida del embrión. No debe iniciarse antes de la punción.

El uso de tratamientos adyuvantes, como vasodilatadores y antioxidantes, se ha descrito como estrategia para mejorar el grosor endometrial en casos de endometrios finos.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

Todos los protocolos de preparación endometrial presentan una eficacia similar en cuanto a resultados. Varios metaanálisis y revisiones Cochrane concluyen que no existen diferencias de uno frente a otro (**nivel de evidencia Ia**).

La tasa de embarazo clínico mejora y las tasas de cancelación del ciclo se reducen cuando se inicia la progesterona el mismo día o el día después de la extracción de ovocitos de la donante (**nivel de evidencia Ib**).

Recomendación de grado C

El uso de adyuvantes puede ser beneficioso para mejorar el grosor del endometrio y la receptividad de este. Sin embargo, se necesitan más ensayos prospectivos grandes y de alta calidad para afirmar su efecto e identificar la población de pacientes que se beneficiaría más.

RESPUESTA

Existen diferentes formas de preparar el endometrio y la decisión de usar una u otra estará influenciada por el tipo de paciente, la comodidad del tratamiento, la necesidad de planificar o no el ciclo y por las preferencias del clínico.

Hay casos en los que estaría indicado un ciclo sustituido por razones médicas, como mujeres con ciclos irregulares, fallo ovárico precoz o menopausia, para evitar cancelaciones.

En los ciclos sincronizados con o sin función ovárica, el uso de THS con frenación previa con agonistas o anticonceptivos permite un mayor control del ciclo.

En los tratamientos diferidos, los protocolos naturales, natural modificado o con THS muestran una eficacia similar.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Álvarez M, Álvarez C, Álvarez M, García-Velasco JA, Gil E, Landeras J, et al. Preparación endometrial en técnicas de reproducción asistida. Barcelona: Ed. Glosa.
- García-Velasco JA, Acevedo B, Álvarez C, Álvarez M, Bellver J, Fontes J, et al. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. *Reprod Biomed Online*. 2016;32(5):474-89.
- Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, Quinteiro Retamar AM, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;10(10):CD006359.
- Griesinger G, Blockeel C, Sukhikh GT, Patki A, Dhorepatil B, Yang DZ, et al. Oral dydrogesterone versus intravaginal micronized progesterone gel for luteal phase support in IVF: a randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 2018;33(12):2212-21.
- Groenewoud ER, Cohlen BJ, Macklon NS. Programming the endometrium for deferred transfer of cryopreserved embryos: hormone replacement versus modified natural cycles. *Fertil Steril*. 2018;109(5):768-74.

¿Cuál es el número idóneo de embriones que se deben transferir en los ciclos de donación de ovocitos?

Paloma Baviera Royo

Equipo Juana Crespo. Valencia. Hospital General Universitario. Alicante

Palabras clave: donación de ovocitos, receptora, blastocisto, transferencia única embrionaria, complicaciones materno-fetales.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En España, el número de embriones a transferir está regulado legalmente por la Ley 14/2006, sobre Técnicas de Reproducción Asistida, que permite transferir hasta un máximo de tres embriones. Actualmente, los resultados de los tratamientos de reproducción han mejorado tanto que la transferencia de un solo embrión es cada vez más frecuente.

Existe un reconocimiento mundial de la necesidad de reducir los embarazos múltiples como consecuencia de los tratamientos de reproducción asistida. Las complicaciones de los embarazos múltiples se pueden evitar simplemente reemplazando la práctica habitual de transferir más de un embrión por la elección de transferir un solo embrión. La mayoría de las estrategias para reducir el número de transferencias con dos o más embriones implican predecir qué pacientes están en mayor riesgo, minimizando los nacimientos múltiples.

La donación de ovocitos es un tratamiento de buen pronóstico por la calidad de los embriones obtenidos, aunque no deja de estar influenciado por la receptividad endometrial.

Los avances en el laboratorio y en las técnicas de reproducción asistida nos han permitido optimizar los resultados de la fecundación *in vitro* (FIV), permitiendo analizar y seleccionar los embriones a transferir sin alterar las tasas acumuladas de gestación y niño nacido por ciclo de tratamiento. Esto ha dado lugar a una tendencia a la transferencia de un embrión único (SET), con una evidente disminución de las gestaciones múltiples y de las complicaciones maternas y fetales, hecho importante dada la edad media de las mujeres que se someten a un tratamiento de ovodonación.

Los avances en los medios de cultivo celular han llevado a un cambio en la práctica de la FIV respecto de la transferencia de embriones en etapas precoces versus transferencia en etapa de blastocisto. El fundamento de la transferencia de blastocistos es



mejorar la sincronidad tanto uterina como embrionaria y permitir la autoselección de embriones viables, lo que se traduce en mejores tasas de nacidos vivos.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

La SET es una opción factible para prevenir embarazos múltiples mientras se mantiene la tasa de nacidos vivos (**nivel de evidencia Ia**).

La transferencia en estadio de blastocisto presenta tasas de implantación y gestación evolutiva superiores a la transferencia en estadio de células (**nivel de evidencia Ia**).

RESPUESTA

En 2001, la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) recomienda la SET en casos de FIV convencional con buen pronóstico. La donación de ovocitos es un tratamiento de buen pronóstico al que se someten mujeres con una edad media avanzada, por lo que el riesgo de complicaciones materno-fetales es mayor. Es de vital importancia reducir el riesgo de gestación múltiple para así disminuir este tipo de complicaciones.

Hemos de valorar aspectos como la edad de la paciente y la calidad de los embriones que tengamos, pero la transferencia de un único blastocisto debería ser la pauta de elección en todos los ciclos de ovodonación. En caso de transferencia en estadio de células, también debería recomendarse la SET.

Se ha de informar a la paciente de la posibilidad de necesitar más intentos y de las complicaciones de transferir más de un embrión.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cutting R. Single embryo transfer for all. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;53:30-37.
- Freeman MR, Hinds MS, Howard KG, Howard JM, Hill GA. Guidance for elective single embryo transfer should apply to frozen embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(5):939-46.
- Kamath MS, Mascarenhas M, Kirubakaran R, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD003416.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Guidance on the limits to the number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertile Steril*. 2017;107(4):901-3.

V. CRIBADO GENÉTICO EN DONACIÓN DE GAMETOS

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

IX
VIII
VII
VI
V
IV.6
IV.5
IV.4
IV.3
IV.2
IV.1
III.3
III.2
III.1
II.5
II.4
II.3
II.2
II.1
I.2
I.1

¿Qué diferencias existen entre las enfermedades monogénicas, poligénicas y cromosómicas?

Xavier Vendrell Montón

Sistemas Genómicos (ASCIREs). Paterna (Valencia)

Palabras clave: enfermedades monogénicas, enfermedades poligénicas, enfermedades cromosómicas, diagnóstico genético.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Existe cierta confusión en la definición de las enfermedades de base genética, de forma que se pueden generar errores en la prescripción de ciertos estudios, en la interpretación de los resultados esperados y en la posibilidad de contemplar opciones reproductivas. Conviene distinguir entre enfermedades “congénitas”, “genéticas” y “hereditarias”. Las enfermedades congénitas aparecen al nacimiento (se nace con ellas), pueden ser genéticas (por ejemplo: algunos errores congénitos del metabolismo) o adquiridas (por ejemplo: dismorfias congénitas fruto de trastornos durante el desarrollo fetal). Las enfermedades genéticas son aquellas cuya etiología está en la alteración de uno o varios genes, pero no necesariamente tienen que ser heredadas, pueden ser defectos genéticos *de novo* o debidos a efectos iatrogénicos; no obstante, estas enfermedades pueden transmitirse. Por último, las enfermedades hereditarias son todas genéticas, la definición se basa en la existencia de un rasgo (o fenotipo) transmisible codificado por uno o varios genes. En consecuencia, todas las enfermedades hereditarias son genéticas, pero no todas las enfermedades genéticas son hereditarias.

Estas definiciones ayudan a entender conceptos que han irrumpido en la rutina asistencial de la biomedicina reproductiva de forma irreversible, como son “monogénico”, “poligénico” o “cromosómico”. Las enfermedades monogénicas son genéticas y hereditarias, cuya etiología se centra en la existencia de variantes patogénicas (“mutaciones”) en un solo gen conocido y establecido como causal. Suelen presentar herencia mendeliana (dominante, recesiva o ligada al cromosoma X). Las enfermedades poligénicas son enfermedades genéticas, cuya etiología se centra en variantes patogénicas y/o variantes coadyuvantes en varios genes candidatos que actúan de forma simultánea y que ejercen efectos moduladores entre sí y, en muchas ocasiones, poco conocidos. Pueden tener un componente hereditario (se describen distintos grados de agregación familiar), pero su herencia es compleja y no siguen un patrón establecido (por ejemplo: la enfermedad de Parkinson, la hipertensión, la esquizofrenia, etc.). El componente

ambiental es clave en estos trastornos. Estas enfermedades se asocian a conceptos complejos, como la “predisposición” o la “susceptibilidad” genéticas.

Por último, las enfermedades cromosómicas son aquellas que se deben a alteraciones en el número o la estructura de los cromosomas. No son enfermedades génicas, es decir, no se relacionan con genes concretos, sino con un nivel superior de organización del genoma que son los cromosomas. Pueden ser hereditarias o no y su transmisión no responde a un modelo mendeliano.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Las enfermedades monogénicas están mejor caracterizadas y tienen un patrón de herencia bien conocido, lo cual permite un manejo clínico dirigido al diagnóstico, pronóstico, tratamiento y prevención. Las guías de buenas prácticas y recomendaciones establecen que las técnicas de diagnóstico molecular permiten confirmar/refutar un diagnóstico clínico de sospecha, identificar portadores, establecer un diagnóstico presintomático (en trastornos de aparición a lo largo de la vida) y contemplar opciones reproductivas con el fin de evitar su transmisión.

En las enfermedades más comunes, la causalidad de las variantes encontradas se puede asociar con un alto grado de evidencia (**recomendación de grado A, nivel de evidencia Ib**) (MacArthur *et al.*, 2014). No obstante, las enfermedades monogénicas raras (prevalencia menor 1 de 2.000 nacidos) tienen un manejo mucho más complejo. Por el contrario, las enfermedades poligénicas se diagnostican clínicamente. El diagnóstico genético suele ser impreciso y las recomendaciones únicamente permiten establecer estándares y criterios de asociación genotipo-fenotipo para predecir el riesgo (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20077099v3>). El enfoque es genómico, más que genético. Tienen un manejo muy complicado. En este sentido, no es posible ofrecer opciones reproductivas encaminadas a evitar su transmisión. Por último, las enfermedades cromosómicas suelen tener un diagnóstico preciso, normalmente por el cariotipo u otras técnicas citogenéticas/citogenómicas. Las guías de buenas prácticas y recomendaciones establecen las indicaciones y los alcances de los estudios en cada etapa de la vida. En función del trastorno, existen opciones reproductivas de carácter preventivo para evitar su transmisión. En los tres tipos de enfermedades el asesoramiento genético es la base para su correcto manejo.

RESPUESTA

Las enfermedades monogénicas se deben a variantes en un solo gen y se suelen transmitir siguiendo patrones establecidos. Las enfermedades poligénicas tienen una etiológica compleja, con varios genes implicados y moduladas por factores ambientales. Las enfermedades cromosómicas se deben a la alteración en el número o estructura de los cromosomas.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP, Rehm HL, Shendure J, Abecasis GR, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature*. 2014;508(7497):469-76.
- Silva M, De Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(1):1-16.
- Wand H, Lambert SA, Tamburro C, Iacocca MA, O'Sullivan JW, Sillari C, et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature*. 2021;591(7849):211-9.

¿Qué es el cribado genético y cuándo se debería ofrecer?

Xavier Vendrell Montón

Sistemas Genómicos (ASCIRES). Paterna (Valencia)

Palabras clave: estudio genético de portadores, enfermedades recesivas, cribado genético, estudio genético preconcepción.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En el contexto de la reproducción humana asistida, la Sociedad Europea de Genética Humana define el cribado genético, o estudio genético de portadores, como un tipo de estudio genético dirigido a personas solas o parejas, encaminado a conocer el estatus de portador/a de enfermedades de herencia recesiva o recesiva ligada al X (en las mujeres), en ausencia de fenotipo o rasgo familiar de sospecha, con la finalidad de establecer el riesgo de transmitir alguna de estas enfermedades a la descendencia (Henemann *et al.*, 2016). Por tanto, no tiene una finalidad diagnóstica ni tiene un valor presintomático. La aplicación de este tipo de estudios está generando un intenso debate en la comunidad asistencial. Los aspectos más controvertidos los podemos dividir en (Edwards *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2019; Henneman *et al.*, 2016; Sparks, 2020):

Aspectos técnicos

Hacen referencia a:

- Qué tipo de estudio es preferible: “dirigido” (solamente se estudian variantes patogénicas/probables patogénicas conocidas de enfermedades seleccionadas) o “de amplio espectro” (genotipado o secuenciación de genes a gran escala para muchas enfermedades, incluye variantes conocidas y desconocidas).
- Existen variantes patogénicas de enfermedades frecuentes que no están incluidas en los estudios por limitaciones de las técnicas empleadas (por ejemplo: expansiones de tripletes, grandes reordenamientos, variantes en posiciones genómicas complejas o reordenamientos cromosómicos) que deben ser estudiadas de forma específica.

Contenido de los paneles

No existe un consenso en relación con:

- Qué enfermedades hay que incluir.
- Cuántas enfermedades; existen recomendaciones relativas a un número mínimo, pero no máximo.

- Si se deben incluir variantes de significado biológico incierto o desconocido (VUS: *Variants of Unknown Significance*).
- Si incluir enfermedades dominantes, de susceptibilidad/predisposición y de aparición en edad posreproductiva.

Manejo clínico

- Falta de formación específica del equipo asistencial que prescribe estos estudios.
- Cómo introducir el asesoramiento genético a los pacientes (preceptivo pre/posanálisis en la legislación española, Ley 14/2007, de Investigación Biomédica).
- Cómo informar de las VUS y hallazgos incidentales.
- Cómo manejar los riesgos (residual y reproductivo).
- El reto del consentimiento informado en un escenario dinámico, en el que el estatus de las variantes cambia.
- Representa un incremento sustancial del tiempo asistencial.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Estos estudios son de naturaleza voluntaria en parejas con deseo reproductivo y el uso de gametos propios, y esto impacta en el momento definido para su prescripción: a nivel neonatal, antes de tener relaciones sexuales (etapa escolar), durante el embarazo (prenatal) o antes de la planificación de un embarazo (preconcepción). Siguiendo el consejo de buenas prácticas, las ventajas se consiguen al indicar el ensayo a nivel preconcepción, ya que maximiza las opciones reproductivas de carácter anticipatorio, como el diagnóstico prenatal, el diagnóstico genético preimplantación, la selección de un/a donante no portador/a (en donación de gametos), evitar el embarazo u optar por la adopción (Henneman *et al.*, 2016).

A falta de estudios prospectivos y aleatorizados, los estudios cualitativos, observacionales y de adherencia a la prescripción (Zhang *et al.*, 2019) destacan que estos ensayos no están implementados en la población general (**recomendación de grado D**). La razón principal es la falta de conocimiento reconocida por la comunidad asistencial en el manejo de casos positivos y las opciones reproductivas. No obstante, es destacable su uso en programas de donación de gametos. La evidencia (**recomendación de grado D**) sugiere que en estos casos se persigue la seguridad del proceso, en cumplimiento de normativas específicas. Se seleccionan donantes de bajo riesgo que no comparten variantes patogénicas con el individuo que aporta el gameto complementario. No obstante, existe mucha confusión en cuanto al manejo de los resultados. Continúa pendiente de factorizar el impacto de estos estudios en los/las pacientes, los/las donantes, la descendencia y la sociedad en general.



Los estudios de modelado de riesgo sugieren (**recomendación de grado B, nivel de evidencia IIb**) que en sociedades multiétnicas los estudios ampliados aumentan la identificación de portadores de enfermedades hereditarias graves. Desde el punto de vista técnico, las guías de buenas prácticas y los consensos recomiendan que se incluyan únicamente enfermedades monogénicas, prevalentes (al menos tasas de portadores de 1/100), de herencia recesiva, de fenotipo claro, crónicas, severas y/o progresivas con afectación sensorial, motora o intelectual, con variantes de significado biológico claro, descritas como patogénicas/probables patogénicas y de distribución panétnica. De igual modo, no se recomienda estudiar enfermedades de expresividad variable, penetrancia incompleta, fenotipo suave, aparición tardía, de herencia mitocondrial, dominante o no mendeliana, o poligénicas.

RESPUESTA

El cribado genético es un estudio de carácter anticipatorio dirigido a conocer el riesgo de transmitir trastornos de herencia autosómica recesiva o ligada al X en parejas con deseo reproductivo a nivel preconcepción. En la donación de gametos se persigue identificar donantes de bajo riesgo genético. Debe ser manejado bajo los principios del asesoramiento genético.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, Gregg AR, Norton ME, Rose NC, et al. Expanded carrier screening in reproductive medicine-points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstet Gynecol.* 2015;125(3):653-62.
- Henneman L, Borry P, Chokoshvili D, Cornel MC, Van El CG, Forzano F, et al. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(6):e1-e12.
- Sparks TN. Expanded carrier screening: counseling and considerations. *Hum Genet.* 2020;139(9):1131-9.
- Zhang T, Madeira J, Lu Y, Sun Y, Mertes H, Pennings G, et al. Expanded Preconception Carrier Screening in Clinical Practice: Review of Technology, Guidelines, Implementation Challenges, and Ethical Quandaries. *Clin Obstet Gynecol.* 2019;62(2):217-27.

¿Cuál es la probabilidad de que un individuo sea portador de una variante patogénica relacionada con una enfermedad genética recesiva? ¿Qué significa el riesgo residual? ¿Qué son la penetrancia y la expresividad?

Xavier Vendrell Montón

Sistemas Genómicos (ASCIREs). Paterna (Valencia)

Palabras clave: riesgo residual, penetrancia, expresividad, enfermedad recesiva.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

No se conoce con exactitud el número de genes que se asocian con un patrón de herencia autosómico recesivo (AR) o recesivo ligado al cromosoma X (RLX). Las estimaciones en la población general indican que cerca de 2 de cada 1.000 nacidos están diagnosticados de un trastorno de herencia recesiva que se expresa antes de los 25 años. Esta frecuencia alcanza a 7 de cada 1.000 en poblaciones con elevados niveles de endogamia (cercana al 60 %). Los estudios de haploinsuficiencia estiman que pueden existir entre 9.000 y 10.000 genes con un patrón de herencia recesivo que podrían asociarse a fenotipos concretos (Antonarakis, 2019), de los que se conoce apenas 1.800 genes (cerca del 20 %). Además, la frecuencia de portadores de una enfermedad AR/RLX no puede considerarse como un valor estándar y uniforme, varía enormemente en función de la población estudiada, el grado de consanguinidad, la existencia de efectos fundadores, los apareamientos no aleatorios (en determinadas culturas) y el aislamiento étnico o geográfico.

Por otro lado, la patogenicidad de las variantes es un aspecto controvertido. En muchos casos es desconocida y, en otros, el conocimiento es escaso y fragmentario, con una continua reclasificación o recategorización de variantes en función del conocimiento que se va generando. Adicionalmente, la patogenicidad depende de parámetros genéticos modificadores, como la penetrancia, la expresividad, la conformación *cis/trans*, la existencia de mosaicismos y el efecto de las llamadas “variantes potenciadoras” (*enhancers* y *drivers*), cambios en el genoma que modulan la expresión de las variantes (Chatterjee *et al.*, 2017). En relación con la penetrancia, se refiere al porcentaje de individuos que, siendo portadores de variantes patogénicas, manifiestan el trastorno en cuestión, inde-



pendientemente de su severidad. Si la penetrancia es incompleta, un individuo portador puede no expresar un fenotipo determinado. Del mismo modo, la expresividad es otro parámetro que impacta en la presentación de una enfermedad. La expresividad se entiende como el grado (intensidad) de manifestación de un trastorno y se asocia con la gravedad. Por otro lado, algunos genes de herencia AR/RLX presentan pleiotropía, esto es, pueden asociarse a fenotipos distintos, aparentemente no relacionados.

En otro orden de cosas, en los programas de cribado los genes no se estudian de forma completa. Existen variantes no detectables por técnicas de gran escala (como la secuenciación masiva), así como variantes de aparición *de novo* y variantes desconocidas, por lo que siempre existe un riesgo remanente de ser portador después de un resultado genético negativo. Este riesgo se conoce como “riesgo residual” y se calcula para cada gen o enfermedad. Depende de la composición del panel de estudio y de la técnica utilizada. No es un valor universal. Por todo lo expuesto anteriormente, el cálculo de este riesgo se convierte, en ocasiones, en un desafío.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Las guías de buenas prácticas y recomendaciones de sociedades científicas (ACOG, 2017; Edwards *et al.*, 2015) establecen que la tasa de portadores de una determinada enfermedad genética debe ser estimada por gen y por grupo poblacional, basada en datos epidemiológicos de nacidos afectados, de forma que será siempre un dato aproximado y específico de cada enfermedad. En este sentido, no procede hablar de una tasa de portadores general para las enfermedades de herencia AR/RLX. Los estudios epidemiológicos y de modelado de riesgo (**recomendación de grado C**) registran que todos los individuos somos portadores de unas tres variantes patogénicas en genes de herencia AR responsables de enfermedades frecuentes (cerca de 300 genes). Esta relación podría llegar a 20 variantes si se amplía a las 1.800 enfermedades AR conocidas (Antonarakis, 2019). Si se estudia un número limitado de enfermedades frecuentes (entre 200 y 300), se estima que alrededor del 2,5 % de las parejas asintomáticas presentan un riesgo de transmitir una enfermedad AR/RLX. En relación con el riesgo residual, las directrices y recomendaciones sugieren calcularlo en función de la frecuencia de portadores de la enfermedad y la tasa de detección del método de estudio específico [fórmula del riesgo residual = frecuencia de portadores x (1 - tasa de detección)].

RESPUESTA

Todos somos portadores de unas 20 variantes patogénicas asociadas a los genes de herencia autosómica recesiva conocidos. La penetrancia y la expresividad son parámetros específicos que se estiman para cada trastorno en particular, no existen valores universales para todas las enfermedades. El riesgo residual depende de la capacidad de detección del método utilizado en el análisis genético y de las variantes genéticas conocidas en cada gen. Es un valor que se calcula para cada enfermedad.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Carrier screening in the age of genomic medicine. Committee Opinion No. 690. Obstet Gynecol 2017;129:e35-40.
- Antonarakis SE. Carrier screening for recessive disorders. Nat Rev Genet. 2019;20(9):549-61.
- Chatterjee S, Ahituv N. Gene Regulatory Elements, Major Drivers of Human Disease. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2017;31;18:45-63.
- Edwards JG, Feldman G, Goldberg J, Gregg AR, Norton ME, Rose NC, et al. Expanded carrier screening in reproductive medicine-points to consider: a joint statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstet Gynecol. 2015;125(3):653-62.

¿Cuál debería ser el cribaje mínimo de enfermedades recesivas a realizar en una donante de ovocitos?

Mónica Aura Masip

Clínica Ginefiv. Barcelona

Palabras clave: cribado de portadores, enfermedades recesivas, donante de ovocitos, estudio genético preconcepcional.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Todos los donantes de gametos, al igual que todos los humanos, son portadores de variantes patogénicas relacionadas con enfermedades recesivas. En la población general se estima que entre el 2-3 % de las parejas no consanguíneas son portadoras de mutaciones patogénicas en un mismo gen, por lo que van a tener un riesgo de que nazca un niño afecto de una enfermedad grave (Ropers HH, 2021; Platinga, 2016).

Los cribados de portadores son estudios genéticos dirigidos a individuos sanos y sin antecedentes de enfermedades genéticas hereditarias cuyo objetivo es reducir el riesgo del nacimiento de un niño afecto de una enfermedad grave.

Actualmente no existe consenso sobre el número de enfermedades que deben incluir los programas de cribado genético preconcepcional. Es importante destacar que la gran mayoría de los consensos hacen referencia al cribado genético de portadores en la población general y no en donantes. Únicamente existen dos documentos especialmente dirigidos a los programas de donación de gametos (Dondorp *et al.*, 2014; Castilla *et al.*, 2020) y ninguno de forma exclusiva para la donación de ovocitos. No obstante, en la línea de las guías clásicas de los programas de donación de ovocitos, se maneja un número mínimo de enfermedades genéticas a incluir en los programas de cribado, pero en ningún caso un número máximo.

Actualmente, existen múltiples paneles y cada uno de ellos con una gran diversidad de trastornos genéticos diferentes (Payne *et al.*, 2021). Todo ello hace que el manejo en los casos de donación resulte extremadamente complejo, ya que no se establece de forma clara si la exclusión de donantes portadores de alguna enfermedad altamente prevalente es suficiente para reducir el riesgo del nacimiento de un niño enfermo o si se requiere en todos los casos un emparejamiento de datos genéticos (*matching*) entre donante-paciente con un gran número de genes. Los estudios que hay de modelos de riesgo se limitan a concluir que cuantos más genes se estudian, más portadores se



detectan, pero no establece de forma clara qué grado de reducción de riesgo hay en los programas de donación usando las dos modalidades (con y sin *matching*). Además, hay que tener en cuenta también que el estudio genético de cribado de portadores en la pareja receptora es voluntario, por tanto, falta evidencia en este sentido.

Otro aspecto controvertido es la falta de regulación, actualmente no hay consenso entre las diferentes sociedades científicas respecto a los estudios genéticos básicos a realizar en las donantes de óvulos, así como si debemos o no aceptar donantes portadoras. En el entorno europeo, el espectro de manejo va desde los países con ausencia de regulación hasta los que excluyen donantes portadores/as de enfermedades recesivas en sentido amplio.

Finalmente, la obligatoriedad o no de realizar este tipo de estudios en los donantes es otro aspecto controvertido. El manejo de la información genética del/de la donante en el contexto del proyecto reproductivo de terceros está siendo discutido (Pennings, 2020). En este escenario, el contenido de los paneles es capital, así como la información del estatus de portador/a al/a la donante.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado B

- Se recomienda en los donantes la ampliación a otras enfermedades recesivas y ligadas al X (en donantes de ovocitos) de alta gravedad, de penetrancia completa, de aparición en la edad infantil y con una tasa de portadores de, al menos, 1/60 (Castilla, *et al.*, 2019, proponen un listado de 50 enfermedades) si se va a realizar un emparejamiento genético (*matching*) (**nivel de evidencia IIb**).

Recomendación de grado C

- El panel básico para el estudio de donantes debe incluir el análisis de variantes patogénicas relacionadas con: la fibrosis quística (gen *CFTR*), la atrofia muscular espinal (*SMN1*), la sordera neurosensorial no sindrómica (*GJB2*), las hemoglobinopatías más prevalentes (*HBA1/HBA2*, *HBB*; alfa y beta-talasemia y anemia falciforme) y el estudio molecular del síndrome del cromosoma X frágil (*FMR1*).
- Los estudios de modelo de riesgo establecen que el *matching* genético está claramente recomendado, frente a la exclusión directa de donantes portadores/as.

Recomendación de grado D

- Los consejos de buena práctica clínica basados en guías elaboradas específicamente para los programas de donación de gametos por grupos de expertos establecen que, para reducir los riesgos genéticos en la descendencia obtenida con gametos de donante, se recomienda realizar un estudio genético básico en los/las donantes que incluya el cariotipo y un número mínimo de enfermedades. Estas deben ser enfermedades de alta prevalencia, de alta penetrancia y ser de alta gravedad.



RESPUESTA

El cribado mínimo de enfermedades recesivas en una donante de ovocitos incluye variantes patogénicas relacionadas con la fibrosis quística (gen *CFTR*), la atrofia muscular espinal (*SMN1*), la sordera neurosensorial no sindrómica (*GJB2*), las hemoglobinopatías más prevalentes (*HBA1/HBA2*, *HBB*; alfa y beta-talasemia, anemia falciforme) y el síndrome del cromosoma X frágil (*FMR1*). Se recomienda ampliar a las enfermedades recesivas más prevalentes y la realización de un cariotipo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Castilla JA, Abellán-García F, Alamá P, Aura M, Bassas L, Clúa E, et al. Cribado genético en donación de gametos. Grupo de trabajo de Donación de Gametos y Embriones de la SEF, en colaboración con ASES, AEBM-ML, ASEBIR y AEGH. Madrid: Evolhealthcare SAU; 2019.
- Dondorp W, De Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, et al. ESHRE Task Force on Ethics and Law 21: genetic screening of gamete donors: ethical issues. Hum Reprod. 2014;29(7):1353-9.
- Payne MR, Skytte AB, Harper JC. The use of expanded carrier screening of gamete donors. Hum Reprod. 2021;17;36(6):1702-10.
- Pennings G. Expanded carrier screening should not be mandatory for gamete donors. Hum Reprod. 2020;1;35(6):1256-61.
- Ropers HH. On the future of genetic risk assessment. J Community Genet. 2012;3(3):229-36.

¿Cómo debería informar el clínico sobre los resultados de un cribado genético?

Mónica Aura Masip

Clínica Ginefiv. Barcelona

Palabras clave: asesoramiento genético, VUS, hallazgos incidentales, riesgos residuales, cribado de portadores.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El uso de los cribados de portadores y, por tanto, la secuenciación de genes concretos o del exoma (tanto por las limitaciones propias de la tecnología como por el continuo avance de los propios conocimientos médicos) permite obtener una información genética cuya validación, interpretación y comunicación al paciente es a veces de muy difícil manejo para el clínico debido a la implicación que puedan tener estos resultados tanto para la paciente como para sus familiares, así como por la falta de conocimientos genéticos a menudo de quien los informa.

Uno de los aspectos controvertidos es quién debe dar el resultado. La información de estos estudios de cribaje debe hacerse por personal experto y debe abordarse desde el enfoque de ser un asesoramiento genético preconcepcional, se ha de asegurar que se cumplan los principios del asesoramiento genético y que se pueda garantizar la autonomía reproductiva y la toma de decisiones libres e informadas (Lazarin *et al.*, 2016). Además, deben contemplarse diferentes escenarios reproductivos y que van a ser muy distintos si hablamos de gametos propios o de gametos donados.

La figura del asesor genético se ha venido reivindicando desde hace años, no está reconocida y muy pocas veces se encuentra en los centros de reproducción asistida. Su función es interpretar y explicar la información a los pacientes/donantes y ayudar y aconsejar a estos y a sus familiares a hacer uso de esa información.

Según el Informe Topol, hay una necesidad urgente de formar a los profesionales de la salud en la interpretación e información de los resultados de las pruebas genéticas, tanto desde el punto de vista médico como abarcando cuestiones psicosociales, éticas y las posibles connotaciones familiares que pueden plantearse (Topol *et al.*, 2019).

Otro punto de controversia es que en la realización de los cribados genéticos, además de los resultados de variantes claramente patogénicas o benignas, existe la posibilidad de encontrar variantes que no tengan un claro significado patogénico y que con el

conocimiento actual no podamos en ese momento interpretarlas como patogénicas o benignas, estas se conocen con el nombre de VUS (*Variants of Uncertain Significance*), pero también podemos encontrar hallazgos secundarios o “incidentales”, resultados que no están relacionados con la indicación del cribado, pero que, sin embargo, pueden tener utilidad médica (Castilla *et al.*, 2019).

Algunos autores han argumentado que los hallazgos incidentales o secundarios no deberían notificarse hasta que no haya una fuerte evidencia científica a favor, debido a que la comunicación de estos hallazgos incidentales aumenta la posibilidad de informar de resultados falsos positivos o de preocupar a los pacientes con información no interpretable en ese momento, mientras que otros autores han defendido la comunicación de estos hallazgos, ya que podrían ser útiles desde un punto de vista médico.

La gestión de los riesgos residuales y reproductivos es también motivo de controversia. Es importante que las parejas conozcan la información referente a ellos. Según el Colegio Americano de Genética y Genómica (ACMG), debería haber un consentimiento informado previo que informe de los riesgos residuales y dejar claro que no hay una eliminación total de ellos.

Otro aspecto de controversia es la información que debe recibir el donante de su propio estatus genético. No hay consenso sobre cómo se debe informar de estos resultados a los/las donantes (como individuos que se han sometido a pruebas genéticas).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

- El asesoramiento genético pre y poscribado es esencial y debe haber un consentimiento informado que informe de los riesgos residuales y deje claro que no hay una eliminación total de ellos (**recomendación de grado C**).
- La información de estos estudios de cribado debe hacerse por personal experto y formado para ello, debe abordarse desde el enfoque de ser un asesoramiento genético preconcepcional, asegurando que se cumplan los principios del asesoramiento genético, y que se pueda garantizar la autonomía reproductiva y la toma de decisiones libres e informadas (**recomendación de grado C**).
- Existe un consenso científico de no informar de la presencia de VUS a los portadores (sean donantes o pacientes), puesto que no tienen un claro significado patogénico (**recomendación de buena práctica clínica**).
- No hay consenso sobre si debemos informar o no de los hallazgos incidentales. El Colegio Americano de Genética y Genómica, en sus recomendaciones publicadas y actualizadas en 2016, establece un listado de 59 hallazgos patogénicos o probablemente patogénicos que deberían ser informados a los pacientes (**recomendación de buena práctica clínica**).



RESPUESTA

La información de un cribado genético debe hacerla personal experto y formado para ello dentro del contexto de un asesoramiento genético. Debe informar, además, de los riesgos residuales y reproductivos de una forma entendible para el paciente y garantizando la autonomía en la toma de decisiones. No se debe informar de las VUS. Respecto a los hallazgos incidentales o secundarios, no hay consenso sobre si informarlos o no, pero debe haber un consentimiento informado previo firmado por parte del paciente donde diga si quiere o no recibir esa información. A día de hoy no existe un consenso claro sobre cómo debe comunicarse el resultado de un cribado en donantes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Council of Europe. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Genetic Testing for Health Purposes. Eur J Health Law. 2008 Dec;15(4):441-50.
- Fleming J, Terrill B, Dziadek M, Kirk EP, Roscioli T, Barlow-Stewart K. Personal genomic screening: How best to facilitate preparedness of future clients. Eur J Med Genet. 2019;62(5):397-404.
- Lizarin GA, Detweiler S, Nazareth SB, Ashkinadze E. Genetic Counselors' Perspectives and Practices Regarding Expanded Carrier Screening after Initial Clinical Availability. J Genet Couns. 2016;25(2):395-404.
- Topol E. The Topol review: preparing the healthcare workforce to deliver the digital future. [Consultado el 15 de abril de 2019]. Disponible en: <https://topol.hee.nhs.uk/>.

VI. FRACASO REPRODUCTIVO

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

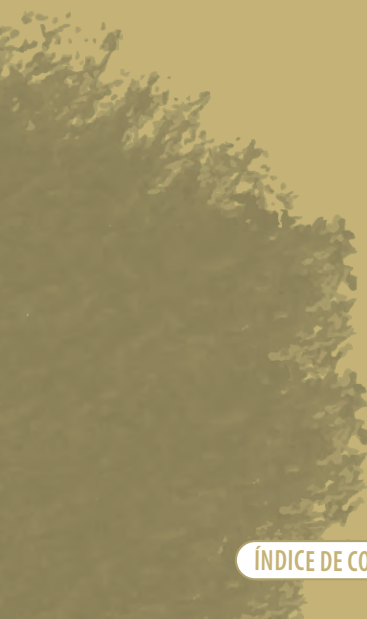
VIII

IX

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

I.1
I.2
II.1
II.2
II.3
II.4
II.5
III.1
III.2
III.3
IV.1
IV.2
IV.3
IV.4
IV.5
IV.6
V
VI
VII
VIII
IX



¿Cómo se define en el siglo XXI el fallo de implantación?

Juan Antonio García Velasco

Clínica IVI. Madrid

Palabras clave: embrión, transferencia, implantación.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Es complejo el determinar cuándo nos hallamos ante un fallo de implantación, aunque de forma intuitiva pueda estar claro. Si nos basamos en el número de ciclos realizados, no será lo mismo si han sido transferencias selectivas de un embrión o si hemos transferido dos. Pero, ¿incluimos también los congelados o no?, ¿o han sido todos congelados? Podemos tomar como modelo el número de embriones transferidos, pero de nuevo variará si es una paciente joven de menos de 30 años o una paciente cerca de los 40. Si tenemos en cuenta el criterio clásico de la European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), consideraríamos que estamos ante un fallo de implantación cuando una paciente no ha conseguido un embarazo en tres ciclos de fecundación *in vitro* (FIV) o tras más de 10 embriones transferidos (Thornhill *et al.*, 2005), un concepto que hoy se ha quedado obsoleto. Si tomamos en consideración el criterio de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), se trataría de aquella situación en la que no hemos conseguido una gestación tras transferir, en al menos tres ocasiones, tres embriones de buena calidad en un ciclo de FIV o de donación de ovocitos (Matorras R y Hernández J, 2007), concepto que hoy también ha ido evolucionando a medida que los resultados de los tratamientos que ofrecemos han mejorado. Y así, una definición reciente y que recogería la práctica más reciente sería la de Coughlan *et al.* (2014), que se refieren al fracaso en conseguir una gestación clínica después de transferir al menos cuatro embriones de buena calidad en un mínimo de tres transferencias de embriones frescos o congelados en una mujer de menos de 40 años. Este fracaso será consecuencia de factores uterinos o embrionarios, y requeriría el inicio de pruebas específicas para encontrar la causa o causas subyacentes.

Existe otra forma de enfocar este problema, que consiste en ver cuántos embriones necesitan ser transferidos hasta conseguir un recién nacido.

En cambio, en un trabajo muy reciente de Pirtea *et al.* (2021) se presentaron datos muy sólidos demostrando que la probabilidad de gestación tras tres transferencias selectivas de un blastocisto euploide era del 95 %. Esto hace, sin duda, perder el entusiasmo por otras muchas pruebas diagnósticas costosas sobre las que la evidencia es, cuando

menos, discutible, y que habrían “funcionado” en cualquier caso al transferir otro embrión. Por lo tanto, si la paciente puede generar embriones euploides y la probabilidad de no estar embarazada tras transferir tres blastocistos euploides es menor del 5 %, realmente queda poca duda de que el principal factor que contribuye al fallo de implantación no es el endometrio ni patología materna o paterna. Estos datos apoyan el concepto de que el fallo de implantación es, fundamentalmente, un problema embrionario. Esto hace pensar que, si no hemos conseguido una gestación tras tres embriones euploides transferidos, habrá que iniciar un estudio más complejo dirigido a otras causas poco frecuentes asociadas al fallo de implantación. Al mismo tiempo, para pacientes que no hagan el test genético preimplantatorio para aneuploidías (PGT-A) o que no consigan tres embriones euploides por diferentes motivos (médicos, psicológicos o financieros), habría que discutir cuándo iniciar el estudio según los criterios anteriores.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de buena práctica clínica

Se trata de un diagnóstico de exclusión y, por tanto, no existe un diagnóstico en el estudio inicial de la pareja con dificultades para tener un hijo. Podemos considerar que estamos ante un fallo de implantación recurrente tras varios ciclos fallidos, en concreto, tras transferir tres blastocistos euploides y sin éxito.

RESPUESTA

Aunque no existe una repuesta definitiva, podemos considerar que tenemos un fallo de implantación cuando hemos transferido tres embriones euploides de buena calidad morfológica y no hemos conseguido aún un resultado positivo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Coughlan C, Ledger W, Wang Q, Liu F, Demiriol A, Gurgan T, et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(1):14-38.
- Matorras R, Hernández J (eds.). 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: Ed. Adalia; 2007.
- Pirtea P, De Ziegler D, Tao X, Sun L, Zhan Y, Ayoubi JM, et al. Rate of true recurrent implantation failure is low: results of three successive frozen euploid single embryo transfers. *Fertil Steril*. 2021;115(1):45-53.
- Thornhill AR, De Die-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, et al. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS)'. *Hum Reprod*. 2005;20(1):35-48.



¿Qué tipo de estudios se deben realizar ante un fallo de implantación?

Juan Antonio García Velasco

Clínica IVI. Madrid

Palabras clave: diagnóstico preimplantacional, trombofilias, inmunología, ERA.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El estudio del fallo de implantación puede ser realmente interminable, pero si nos ceñimos a la evidencia publicada, podemos agrupar la controversia en: 1) pruebas para el varón, y 2) pruebas para la mujer.

Varón

- **Cariotipo:** los estudios más recientes muestran que el 2,1 % de las parejas con fallos de implantación tienen anomalías en su cariotipo (2,5 % de las mujeres y 1,7 % de los varones).
- **Fragmentación de ADN:** no parece que la fragmentación del ADN de los espermatozoides esté asociada con el fallo de implantación, aunque su relación con el aborto de repetición sí puede estarlo.
- **Hibridación fluorescente *in situ* (FISH):** este estudio puede ayudar a seleccionar aquellos varones con patología en los espermatozoides que podrán beneficiarse de un test genético preimplantatorio para aneuploidías (PGT-A).

Mujer

- **Ecografía 3D:** sin duda, tiene mayor sensibilidad para el estudio de la cavidad uterina que la ecografía vaginal convencional, pero todavía no hay trabajos que demuestren su superioridad en estudios aleatorizados.
- **Histeroscopia:** los dos estudios más recientes (Trophy e inSIGHT) no han demostrado que la histeroscopia de rutina ayude en el fallo de implantación.
- **Cariotipo:** comentado más arriba.
- **Trombofilias:** un estado que predisponga a la coagulación en la microcirculación podría explicar que los embriones no se pudieran implantar adecuadamente, algo sencillo de estudiar y de tratar. Sin embargo, los estudios han demostrado que, aunque las trombofilias se relacionan con el aborto de repetición, no lo hacen con el fallo de implantación.



- **Estimulación adecuada:** la estimulación ovárica tiene un claro impacto en la receptividad endometrial, con una maduración acelerada y con cambios en los marcadores morfológicos y bioquímicos. Los únicos que se han traducido en afectación clínica han sido los niveles de esteroides elevados, tanto el estradiol (cuando supera cifras de 3.000-3.500 pg/ml) como la progesterona (con un umbral variable centro a centro y según la repuesta de la paciente, pero alrededor de 1,5-1,8 ng/ml).
- **Endometrial Receptivity Array (ERA):** los test genéticos de receptividad endometrial nos ayudan a entender cómo la ventana de implantación no es igual en todas las mujeres, encontrando endometrios prerreceptivos, posreceptivos o con una duración de esta ventana de menos de 24 horas. Puede ser interesante en el 10-15 % de las mujeres con fallos repetidos de implantación, pero todavía no está clara su aportación como para incorporarse en el estudio de rutina.
- **PGT-A:** sin duda, y considerando que el fallo de implantación es mayoritariamente embrionario, es una herramienta interesante. Las series retrospectivas demuestran cómo el PGT-A va a permitir filtrar los embriones aneuploides, eliminando casi por completo el efecto de la edad en el fallo de implantación, con el precio de que muchas pacientes no llegarán a transferencia, pero tendrán un diagnóstico a su problema. Las nuevas plataformas son cada vez más precisas, minimizando los falsos positivos y los falsos negativos.
- **Estudio inmunológico (NK, KIR):** hoy parece claro que medir células NK en sangre no tiene ningún valor en el fallo de implantación, medirlas en el tejido endometrial es aún terreno para la investigación, y algo más interesante parece ser el estudio de los receptores de estas células NK, los KIR, ya que podrían explicar combinaciones con mejor y peor pronóstico reproductivo donde la inmunomodulación podría ayudar.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado C

Una estimulación adecuada, un análisis de la receptividad endometrial y, sobre todo, un estudio de la composición cromosómica embrionaria pueden ayudar a entender el fallo de implantación.

RESPUESTA

Pese a ser frecuente, el estudio del fallo de implantación es complejo y básicamente basado en estudios limitados en tamaño muestral y retrospectivos. Surgen pruebas cada vez más interesantes, como los test genéticos de receptividad endometrial y, sobre todo, el estudio preimplantacional de los embriones. Sobre el resto, la evidencia no está a favor de su empleo.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fatemi HM, Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(5):530-8.
- Margalioth E, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod*. 2006;21(12):3036-43.
- Schoyer K, Wang S, Rydze R. Evaluating recurrent implantation failure in the setting of euploid elective single embryo transfer: is three really the magic number? *Fertil Steril*. 2021;115(1):70-1.
- Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *J Assist Reprod Gen*. 2012;29(11):1227-39.



¿Qué opciones terapéuticas son útiles ante el fallo de implantación?

Juan Antonio García Velasco

Clínica IVI. Madrid

Palabras clave: tratamientos adyuvantes, embrión, ovocito, implantación.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La mayoría de los tratamientos para el fallo de implantación rara vez han sido evaluados en estudios aleatorizados, por lo que sus potenciales beneficios, así como sus riesgos, no siempre se presentan con claridad.

1. Mejora de calidad y cantidad ovocitaria

- **Hormona del crecimiento (GH):** Norman *et al.* (2019) mostraron en un ensayo aleatorizado que no aportaba valor en bajas respondedoras.
- **Andrógenos:** Montoya-Botero *et al.* (2019) cuestionan la utilidad de los suplementos de testosterona en mujeres bajas respondedoras.
- **Corticoides:** su administración en la fase periimplantatoria no ha mostrado que sea útil en el fallo de implantación.

2. Mejora de una calidad endometrial subóptima

- **Sildenafil:** pese al entusiasmo inicial, no hay trabajos que demuestren una asociación positiva.
- **Aspirina:** a bajas dosis, no parece que aporte nada al fallo de implantación.
- **Heparina de bajo peso molecular:** los metaanálisis demuestran que no aporta nada en el fallo de implantación.
- **G-CSF:** Gleicher y su grupo han demostrado en un ensayo aleatorizado que, pese a sus cuatro primeros casos, no mejora la implantación.
- **Scratching:** aún es pronto, pero el único estudio aleatorizado y con una muestra adecuada concluye que no aporta nada.
- **Gonadotropina coriónica humana (hCG) endometrial:** el grupo de Scott comprobó que no mejora la implantación.
- **Endometrial Receptivity Array (ERA):** en una serie retrospectiva, parece que el adecuar la ventana de implantación puede ayudar a mejorar la implantación en estos casos de fallo repetido.

- **Plasma enriquecido en plaquetas (PRP):** según datos recientes, parece que puede mejorar la implantación, incluso sin engrosar el endometrio (Sharara *et al.*, 2021).

3. Antioxidantes al varón

- Podrían contribuir a mejorar la calidad embrionaria, pero no hay datos claros al respecto.

4. Mejora de la calidad embrionaria

- **Assisted hatching:** Carney *et al.* publicaron en la Cochrane que no mejora la tasa de recién nacido.
- **Test genético preimplantatorio para aneuploidías (PGT-A):** Tieg *et al.* han demostrado en un ensayo de “no selección” (los ensayos aleatorizados aquí nos serían útiles al no poder saber qué ocurriría si transferimos los embriones diagnosticados como aneuploides) que el *screening* genético de los embriones mejora los resultados de la fecundación *in vitro* (FIV).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

Salvo para el PGT-A, no hay estudios aleatorios que apoyen una intervención frente a otra.

RESPUESTA

Realmente no hay apenas datos para apoyar una intervención que pueda mejorar el resultado de una pareja con fallo de implantación repetido. El mover la ventana de implantación (aunque aún no hay estudios aleatorizados) o el analizar la dotación cromosómica de los embriones antes de ser transferidos parecen las dos medidas más interesantes. Tal vez el PRP puede aportar algo más, pero faltan datos que lo confirmen.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Barad D, Kushnir V, Shohat-Tal A, Lazzaroni E, Lee HJ, Gleicher N. A randomized, clinical trial of endometrial perfusion with G-CSF in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates. *Fertil Steril.* 2014;101(3):710-5.
- Carney S, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM, Nelson L. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12(12):CD001894.
- Montoya-Botero P, Rodríguez-Purata J, Polyzos NP. Androgen supplementation in assisted reproduction: where are we in 2019? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(3):188-94.



- Norman R, Alvino H, Hull N, Mol BW, Hart RJ, Kelly TL, et al. Human growth hormone for poor responders: a randomized placebo-controlled trial provides no evidence for improved live birth rate. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(6):908-15.
- Sharara F, Lelea LL, Rahman S, Klebanoff JS, Moawad GN. A narrative review of platelet-rich plasma in reproductive medicine. *J Assist Reprod Gen*. 2021;38(5):1003-12.
- Tiegs A, Tao X, Zhan Y, Whitehead C, Kim J, Hanson B, et al. A multicenter, prospective, blinded, nonselection study evaluating the predictive value of an aneuploid diagnosis using a targeted next-generation sequencing-based preimplantation genetic testing for aneuploidy assay and impact of biopsy. *Fertil Steril*. 2021;115(3):627-37.

¿Cuáles serían las pruebas indispensables en el estudio de la paciente con abortos de repetición?

Joana Peñarrubia Alonso

IVI Barcelona, IVI-RMA

Palabras clave: aborto de repetición, pérdida gestacional recurrente, diagnóstico, *guidelines*.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El aborto de repetición (AR), definido como la pérdida de dos o más gestaciones clínicas antes de la semana 22 de embarazo, afecta al 1-3 % de las parejas con deseo reproductivo. La causa del AR es identificable en menos del 50 % de las parejas, lo que significa que en la mayoría de los casos no es posible modificar un posible factor de riesgo. Únicamente la edad materna y el número previo de abortos han sido considerados como factores pronósticos de un aborto posterior. Por otra parte, las pruebas diagnósticas habitualmente utilizadas en el estudio del AR tienen con frecuencia un elevado coste económico, consumen tiempo de la pareja y presentan un incierto valor pronóstico.

Desde el punto de vista del diagnóstico etiológico, las parejas afectas de AR suelen solicitar un plan antes de enfrentarse a la búsqueda de una nueva gestación. En estos casos, la práctica clínica habitual nos lleva a la búsqueda de una explicación para la pérdida gestacional recurrente y de un tratamiento que pueda prevenir su recurrencia, especialmente en los casos con factores de riesgo identificables.

Las pruebas diagnósticas que se han aplicado en el estudio del AR se pueden clasificar en función del posible factor etiológico investigado:

- **Factores genéticos:** cariotipo de la pareja y de los restos abortivos.
- **Trombofilias:** adquiridas (anticuerpos anticardiolipina IgG/IgM, anticoagulante lúpico y anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I IgG/IgM) y hereditarias (mutación del factor V de Leiden y del gen del factor II).
- **Factores metabólicos y endocrinológicos:** glucemia e insulinemia basales (diabetes mellitus), tirotropina (TSH) y anticuerpos antitiroideos (enfermedad tiroidea), investigación de posible síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), insuficiencia lútea, estudio de reserva ovárica, homocisteinemia, prolactina, vitamina D.

- **Factores anatómicos:** ecografía, histeroscopia, resonancia magnética nuclear (RMN).
- **Factores inmunológicos:** estudio de receptores KIR en la mujer y HLA-C en ambos miembros de la pareja, anticuerpos antitransglutaminasa (aTG), anticuerpos antinucleares (ANA), células NK uterinas y periféricas, anticuerpos antipaternales y anticuerpos anti-HY.
- **Factor masculino:** hibridación fluorescente in situ (FISH) de espermatozoides, estudio de fragmentación del ADN espermático.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- En pacientes con AR está indicada la investigación de un posible síndrome antifosfolípido (SAF) mediante la determinación de ACA IgG/IgM y anticoagulante lúpico. El diagnóstico de SAF se realizará cuando existan dos determinaciones positivas de estos anticuerpos en títulos moderados o elevados y separadas al menos 12 semanas (**nivel de evidencia Ia**).
- En todas las mujeres con AR se debe realizar una valoración de la anatomía uterina mediante ecografía en 3D, utilizando la histeroscopia como método diagnóstico complementario (**nivel de evidencia Ib**).

Recomendación de grado B

- Aunque la alteración de los cariotipos paternos solamente explica entre el 3-5 % de los casos de AR, diferentes estudios han apoyado su estudio en base al coste-efectividad de este análisis (**nivel de evidencia IIa**).
- Es recomendable realizar el estudio citogenético del material de la concepción con una técnica fiable que evite la contaminación materna: biopsia corial o histeroembrioscopia previas a legrado o empleo de técnicas moleculares (array-CGH) en sangre materna y en los restos abortivos poslegrado (**nivel de evidencia IIa**).
- En el estudio del AR podría estar indicado el análisis de la mutación del factor V de Leiden y la mutación 21210A del gen del factor II, ya que son las únicas que han mostrado cierta asociación con la pérdida gestacional recurrente (**nivel de evidencia IIb**).
- Se recomienda la determinación de niveles de TSH y de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) en mujeres con AR (**nivel de evidencia IIb**).
- El estudio de los receptores KIR en la mujer y del HLA-C en ambos miembros de la pareja se encuentra actualmente dentro del campo de la investigación, si bien podría ser útil cuando se haya descartado cualquier otra causa, incluida la embrionaria, es decir, cuando se producen abortos teniendo constancia de la euploidía embrionaria (**nivel de evidencia IIb**).



- Está indicada la determinación de aTG en presencia de sospecha de enfermedad celíaca, ya que se trata de una prueba barata que permite establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad mediante otras técnicas (biopsia intestinal) **(nivel de evidencia IIa)**.
- No se recomienda la práctica de otros test inmunológicos, como son la determinación de ANA, el estudio de las células NK uterinas o periféricas, la determinación de anticuerpos antipaternales y anti-HY **(nivel de evidencia IIa)**.

Recomendación de grado C

- No se recomienda la investigación de un posible SOP y la determinación de la glucemia e insulina basales en mujeres con AR con el objetivo de mejorar el pronóstico en gestaciones futuras **(nivel de evidencia III)**.
- No se recomienda la determinación de niveles de prolactina en mujeres con AR en ausencia de síntomas clínicos de hiperprolactinemia.
- El estudio de la reserva ovárica y de la fase lútea no se recomienda de forma rutinaria en pacientes con AR **(nivel de evidencia III)**.
- La RMN no se recomienda como primera opción en la valoración de posibles malformaciones uterinas en mujeres con AR, si bien puede utilizarse cuando no sea posible realizar una ecografía en 3D **(nivel de evidencia III)**.
- Evidencias indirectas apoyarían el estudio de la fragmentación del ADN espermático en hombres con AR **(nivel de evidencia III)**.
- No se recomienda el estudio FISH de espermatozoides en las parejas con AR **(nivel de evidencia III)**.

Recomendación de grado D

- No se recomienda la medición rutinaria de los niveles plasmáticos de homocisteína en mujeres con AR **(nivel de evidencia IV)**.

Recomendación de buena práctica clínica

- En pacientes con AR se debe considerar el estudio de los anticuerpos anti- β 2-glicoproteína I IgG/IgM.
- No se recomienda la determinación de los niveles de vitamina D, dado que no se ha encontrado una asociación clara con el AR, ni la suplementación con vitamina D ha demostrado mejorar el pronóstico reproductivo de estas pacientes.

RESPUESTA

A pesar de las implicaciones físicas y emocionales del AR, en el momento actual la evidencia en las que se basan las diferentes pruebas diagnósticas en el estudio de la pérdida gestacional recurrente es limitada, de calidad moderada y, en ocasiones, a aplicar más en un contexto de investigación que en la práctica clínica diaria.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018;2018(2):hoy004.
- Grupo de Trabajo de Fracaso Reproductivo. Recomendaciones para el manejo del aborto recurrente (AR). Sociedad Española de Fertilidad (SEF). 2019.
- Van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, Kirk E, Quenby S, Van Wely M, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2020;26(3):356-67.
- Youssef A, Vermeulen N, Lashley EELO, Goddijn M, Van der Hoorn MLP. Comparison and appraisal of (inter)national recurrent pregnancy loss guidelines. Reprod Biomed Online. 2019;39(3):497-503.

Además del cribado genético preimplantacional de aneuploidías (PGT-A), ¿existe algún otro método diagnóstico o tratamiento útil en los casos de abortos de repetición?

Joana Peñarrubia Alonso

IVI Barcelona, IVI-RMA

Palabras clave: aborto de repetición, pérdida gestacional recurrente, PGT-A, tratamiento.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Cribado genético preimplantacional de aneuploidías (PGT-A)

En, aproximadamente, la mitad de los casos de aborto de repetición (AR) no es posible identificar una causa o un factor de riesgo. A pesar de ello, se ha demostrado que cuando se realiza el análisis citogenético del producto de la concepción tras un aborto espontáneo, en el 40-50 % de los casos se encuentra un cariotipo embrionario anómalo que explica la interrupción de la gestación.

Es por este motivo por el que la aplicación del PGT-A en el AR idiopático podría reducir el riesgo de pérdida gestacional e incrementar la probabilidad de recién nacido vivo (RNV), sobre todo en presencia de un factor de riesgo como es la edad materna avanzada. Sin embargo, el empleo del PGT-A en el AR es controvertido dada la ausencia de estudios prospectivos aleatorizados que hayan evidenciado una mejora de los resultados reproductivos, si bien grupos con experiencia han demostrado una reducción del 10-15 % en la probabilidad de un nuevo aborto en mujeres con un riesgo *a priori* del 30-70 %. En consecuencia, aunque el uso del PGT-A no aumentaría la tasa acumulada de RNV por ciclo de fecundación *in vitro* (FIV), sí que reduciría el número de transferencias embrionarias necesarias para lograr una gestación evolutiva, acortando el tiempo necesario para conseguir un RNV.

Aspirina y heparina

La combinación de heparina con aspirina (AAS) durante el embarazo en mujeres con anticuerpos antifosfolipídicos persistentes y AR puede conducir a un mayor número de nacidos vivos que el tratamiento con AAS solo. Este tratamiento permitiría reducir la tasa de aborto en un 54 % en este grupo de pacientes.

En el caso de las pacientes portadoras de una trombofilia hereditaria, el papel del tratamiento anticoagulante es controvertido. No existen estudios aleatorizados que hayan establecido la eficacia de la tromboprofilaxis en pacientes con AR de primer trimestre y trombofilia, si bien algunos estudios observacionales han sugerido que el tratamiento con heparina podría mejorar la tasa de recién nacido vivo en estas pacientes. El tratamiento con heparina sí parece mejorar el pronóstico reproductivo en mujeres con pérdidas gestacionales de más de 10 semanas y portadoras de la mutación del factor V de Leiden o del gen de la protrombina. En estas mujeres el tratamiento con heparina se asociaría a una mayor probabilidad de gestación evolutiva respecto al tratamiento con aspirina sola.

En ausencia de trombofilia, hereditaria o adquirida, el tratamiento empírico con AAS y/o heparina no ha demostrado ningún efecto beneficioso.

L-tiroxina

El tratamiento con L-tiroxina está recomendado en pacientes con AR que presenten niveles de tirotrópina (TSH) superiores a 2,5 mUI/l y con anticuerpos antitiroideos (ATA) positivos. En cuanto a las mujeres con AR que presenten una función tiroidea normal con ATA positivos, no existe una evidencia científica robusta que apoye el tratamiento con L-tiroxina, si bien la mayor parte de las sociedades científicas lo aconsejan.

Tratamiento quirúrgico

No existen estudios aleatorizados que demuestren el efecto beneficioso del tratamiento quirúrgico de las anomalías uterinas sobre la evolución de la gestación posterior. La mayor parte de los estudios comparan la tasa de RNV antes y después de la cirugía, por lo que las pacientes son su propio control.

En este sentido, la corrección histeroscópica del septo uterino y del útero en T se ha asociado a una reducción del riesgo de aborto en pacientes con AR. Del mismo modo, la resección histeroscópica de miomas submucosos y pólipos, así como la liberación de adherencias intrauterinas, permite mejorar su pronóstico reproductivo. En el caso de miomas de localización intramural, la mayor parte de guías internacionales no recomiendan la exéresis de los mismos, si bien esta opción se podría plantear en miomas intramurales de > 4 cm que deformen la cavidad endometrial.

En los casos de AR de segundo trimestre atribuibles a una insuficiencia cervical, el cerclaje cervical se muestra eficaz para el alargamiento de la gestación cuando la valoración ecográfica de la longitud del cuello uterino muestra una reducción de la misma por debajo de 25 mm antes de la semana 24 en gestaciones únicas.

Progesterona

Diferentes metaanálisis recientes, así como una revisión Cochrane de 2021, han demostrado que la suplementación con progesterona durante el primer trimestre de gestación puede reducir el riesgo de aborto e incrementar la tasa de RNV en pacientes con AR de causa inexplicada.



Dieta sin gluten

La supresión del gluten de la dieta permite reducir el riesgo de aborto asociado a la celiaquía no tratada.

Antioxidantes en casos con aumento de la fragmentación de doble cadena del ADN espermático

Una revisión sistemática y un metaanálisis de 13 estudios prospectivos han mostrado que la fragmentación del ADN espermático está aumentada en las parejas de mujeres con AR respecto a las parejas de mujeres fértiles. Sin embargo, en el momento actual, no existe evidencia de que el tratamiento con antioxidantes en estos casos incremente la probabilidad de gestación evolutiva.

Tender Loving Care

El manejo de la paciente con AR idiopático con medidas de apoyo psicológico destinadas a reducir el estrés emocional asociado a la evolución incierta de la gestación permite incrementar de forma significativa la tasa de recién nacido sano. Estas medidas incluirían ecografía y visitas semanales, posibilidad de realizar consultas a demanda y evitar el trabajo duro, los viajes y la actividad sexual.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- En las pacientes con AR y síndrome antifosfolípido (SAF) está indicado el tratamiento preconcepcional con AAS a dosis bajas (75-100 mg/día) y la adición de dosis profilácticas de heparina al confirmarse la gestación (**nivel de evidencia Ib**).
- La suplementación con progesterona durante el primer trimestre puede reducir el riesgo de aborto en pacientes con AR de causa inexplicada (**nivel de evidencia Ia**).

Recomendación de grado B

- La aplicación de PGT-A en el AR de causa inexplicada podría reducir el riesgo de aborto y disminuir el tiempo necesario para conseguir una gestación evolutiva (**nivel de evidencia IIb**).
- El tratamiento con L-tiroxina podría reducir el riesgo de aborto en pacientes con AR e hipotiroidismo subclínico con ATA positivos (**nivel de evidencia IIb**).

Recomendación de grado C

- La corrección quirúrgica vía histeroscópica de anomalías uterinas en pacientes con AR (útero septo y útero en T) puede mejorar el pronóstico reproductivo e incrementar la tasa de RNV (**nivel de evidencia III**).



Recomendación de grado D

- No existe evidencia científica suficiente que apoye el tratamiento con antioxidantes en las parejas de mujeres con AR y que presenten una fragmentación aumentada del ADN espermático (**nivel de evidencia IV**).

Recomendación de buena práctica clínica

- El manejo emocional (*Tender Loving Care*) de las mujeres con AR puede incrementar la tasa de RNV.

RESPUESTA

La única entidad en la que existe una evidencia sólida de que el tratamiento reduce el riesgo de recurrencia de aborto es el síndrome antifosfolipídico. En las pacientes con AR de causa inexplicada, medidas tales como la aplicación de PGT-A, la suplementación con progesterona y el apoyo emocional podrían reducir el riesgo de aborto e incrementar la tasa de RNV.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Carbonnel M, Pirtea P, De Ziegler D, Ayoubi JM. Uterine factors in recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril*. 2021;115(3):538-45.
- ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(2):hoy004.
- Grupo de Trabajo de Fracaso Reproductivo. Recomendaciones para el manejo del aborto recurrente (AR). Sociedad Española de Fertilidad (SEF). 2019.
- Saccone G, Schoen C, Franasiak JM, Scott RT Jr, Berghella V. Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017;107(2):430-8.

¿Existe evidencia demostrada de la utilidad de los tratamientos inmunológicos en el fallo de implantación o en los abortos de repetición?

Joana Peñarrubia Alonso

IVI Barcelona, IVI-RMA

Palabras clave: aborto de repetición, fallo de implantación, inmunoterapia, inmunomodulación.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Un hecho fisiológico muy importante para afrontar el papel de la inmunología en el establecimiento y evolución de la gestación, entendida como un “trasplante natural”, es que la tolerancia materna al embrión semialojeno es un proceso altamente complejo que empieza a nivel uterino. En las últimas décadas hemos asistido a la aplicación empírica de múltiples líneas de inmunomodulación en el fallo de implantación (FI) y aborto de repetición (AR) antes de conocer los mecanismos y la participación del sistema inmunológico en la tolerancia materno-fetal, de tal modo que la mayoría de los estudios centrados en probar su eficacia han fracasado.

El principal motivo de la ausencia de evidencia de los diferentes tratamientos inmunológicos descritos es que su potencial utilidad en el FI y en el AR se ha establecido en base a estudios diseñados de forma inadecuada, muchos de ellos comparativos (tratamiento vs. no tratamiento), ninguno aleatorizado, realizados en poblaciones heterogéneas no seleccionadas (en base, por ejemplo, a la existencia de factores de riesgo o de epifenómenos inmunológicos) y en los que no se ha tenido en cuenta la posible aneuploidia del embrión como causa del fracaso reproductivo.

La controversia en torno a la inmunoterapia en reproducción aumenta cuando, además, en el momento actual no disponemos de biomarcadores que nos permitan diagnosticar los problemas inmunológicos asociados al AR y al FI o que nos permitan predecir qué pacientes van a responder a la inmunoterapia. Recientemente existe un interés creciente respecto al papel de las células *natural killer* (NK) uterinas, sus receptores KIR y sus ligandos embrionarios HLA-C en el proceso de tolerancia materno-fetal.

Respecto a los tratamientos inmunológicos propuestos en el FI y en el AR, muchos de ellos comparten como mecanismos de acción la existencia de propiedades inmuno-moduladoras, antiinflamatorias, antitrombóticas, vasoprotectoras y de promoción de



la proliferación e invasión trofoblásticas. Dentro estos tratamientos encontramos la inmunización activa con leucocitos paternos (vacuna antipaternal), la inmunización pasiva con inmunoglobulinas intravenosas, la infusión de intralípidos, los corticoides, la hidroxicloroquina y el filgrastim (G-CSF).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- La inmunización activa con linfocitos paternos no ha demostrado beneficio respecto al empleo de placebo en la tasa de recién nacido vivo (RNV) en pacientes con AR **(nivel de evidencia Ia)**.

Recomendación de grado B

- No existe suficiente evidencia que apoye el empleo de intralípidos y de inmunoglobulinas intravenosas en la prevención de la pérdida gestacional en el AR, no habiéndose demostrado un incremento en la tasa de RNV en estas pacientes **(nivel de evidencia IIb)**.

Recomendación de grado C

- El empleo de hidroxicloroquina en pacientes con AR y enfermedad autoinmune (LES) podría reducir el riesgo de aborto en gestaciones posteriores **(nivel de evidencia III)**.
- En parejas con AR e incompatibilidad KIR/HLA-C la administración de G-CSF en los periodos peri y posimplantatorio podría incrementar la probabilidad de gestación evolutiva y la tasa de RNV sin incrementar el riesgo de efectos perinatales adversos **(nivel de evidencia III)**.

Recomendación de buena práctica clínica

- El empleo de diferentes terapias inmunomoduladoras en el AR y en el FI (corticoides, hidroxicloroquina, G-CSF...) debería restringirse a pacientes con posibles alteraciones inmunológicas. La aplicación de estas líneas de inmunomodulación en pacientes con AR y FI de causa inexplicada debe limitarse al campo de la investigación básica o clínica.

RESPUESTA

La evidencia existente sobre la aplicación de tratamientos inmunomoduladores en la población con FI y AR no seleccionada es insuficiente y no parece incrementar la tasa de RNV en estas pacientes. La aplicación de este tipo de terapias debería restringirse a pacientes con patología inmunológica de base y en el contexto de un equipo multidisciplinar que incluya un especialista en inmunología reproductiva. Se necesitan más estudios para determinar los posibles mecanismos inflamatorios e inmunológicos en el AR que permitan establecer una base fisiopatológica para el empleo de la inmunoterapia.



pia en reproducción. Así mismo, se requieren más estudios bien diseñados para definir las subpoblaciones de pacientes con fracaso reproductivo de etiología inmunológica y demostrar la existencia de beneficio de las diferentes terapias inmunomoduladoras.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Achilli C, Duran-Retamal M, Saab W, Serhal P, Seshadri S. The role of immunotherapy in in vitro fertilization and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;110(6):1089-100.
- Carp H. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;60:77-86.
- Cruz M, Alecsandru D, García-Velasco JA, Requena A. Use of granulocyte colony-stimulating factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2019;39(6):976-80.
- De Moreuil C, Alavi Z, Pasquier E. Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(1):39-49.

VII. COMPLICACIONES Y RIESGOS DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

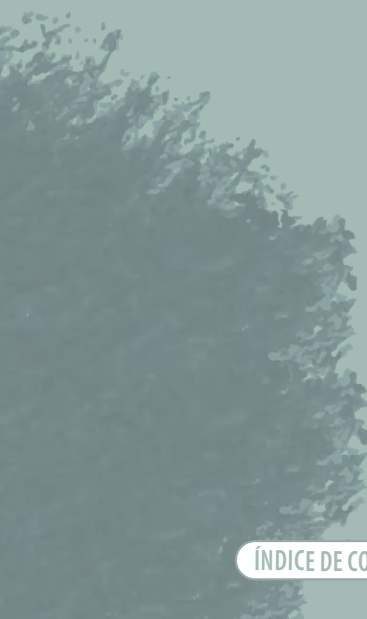
VIII

IX

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

IX	
VIII	
VII	
VI	
V	
IV.6	
IV.5	
IV.4	
IV.3	
IV.2	
IV.1	
III.3	
III.2	
III.1	
II.5	
II.4	
II.3	
II.2	
II.1	
I.2	
I.1	

¿Es aceptable que en el siglo XXI pueda surgir un síndrome de hiperestimulación ovárica moderado o grave?

Claudio Álvarez Pinochet

Unidad de Reproducción (URE). Centro Gutenberg. Málaga

Palabras clave: síndrome de hiperestimulación ovárica, análogo de GnRH, antagonista de GnRH, hCG, *freeze all*.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El número de ovocitos obtenidos en un ciclo de estimulación es un factor determinante en el pronóstico de un tratamiento de fecundación *in vitro* (FIV). Así, una hiperrespuesta puede resultar en una mejora sustancial en la tasa de recién nacido acumulada. Por otro lado, un principio de la medicina es el de “no hacer daño”, por esto no hay que olvidar que la alta respuesta se asocia a un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) que puede tener complicaciones graves hasta en el 1-2 % de las mujeres que lo presentan.

El SHO es una complicación de la inducción de la ovulación. Se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular, desencadenada principalmente por el efecto de la gonadotropina coriónica (hCG) exógena usada para la maduración final de los ovocitos o por la hCG endógena asociada a la gestación. La relación de la hCG y el SHO está dada principalmente por la mayor producción y/o mayor actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

De acuerdo con el tiempo de aparición del cuadro clínico, el SHO se puede clasificar en precoz o tardío: el SHO precoz dependiente de hCG exógena y el SHO tardío de la hCG endógena producto de la gestación inicial.

El SHO grave se asocia con un aumento de volumen de los ovarios, salida de líquido rico en proteínas del espacio intravascular al tercer espacio (abdominal, cavidad torácica), disfunción hepática, desequilibrio electrolítico que produce una morbilidad significativa y, en raras ocasiones, mortalidad debida a enfermedad tromboembólica, distrés respiratorio del adulto e insuficiencia hepatorenal.

Los esfuerzos se deben centrar entonces no solo en mejorar los resultados clínicos, sino en disminuir al máximo la incidencia de esta complicación. Pero la utilización del protocolo de estimulación con antagonistas, desencadenando la maduración final ovocitaria



con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y con transferencia embrionaria diferida (*"frezze all"*) reduce significativamente o elimina sustancialmente la aparición del SHO.

Dado que el SHO es iatrogénico, el objetivo del médico debe ser identificar a las mujeres con mayor riesgo de presentar el síndrome, aplicar estrategias preventivas e identificar para un tratamiento a las mujeres que pueden estar en riesgo de desarrollar un SHO más grave.

Así, hoy en día, la aparición y gravedad del SHO puede ser evitada casi en un 100 % de los ciclos de FIV.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- El protocolo con antagonista se asocia de forma significativa a una menor incidencia de SHO sin perjudicar la tasa de recién nacido vivo (**nivel de evidencia Ia**).
- La inducción de la maduración final de los ovocitos con un análogo de GnRH en un ciclo con antagonistas GnRH ha dado lugar a una reducción significativa de la forma moderada y grave de SHO, pero afecta a la tasa de gestación y aborto en transferencias embrionarias en fresco. Este efecto negativo no se observa en ciclos de donantes de ovocitos al no disminuir los resultados gestacionales en la receptora (**nivel de evidencia Ia**).
- La vitrificación de ovocitos/embriones en un ciclo de FIV se asocia a una alta tasa de supervivencia a la descongelación sin afectar a la calidad de los gametos y/o embriones (**nivel de evidencia Ia**).

Recomendación de grado B

- Es necesario identificar a las pacientes de riesgo de SHO o de alta respuesta (menores de 30 años, síndrome de ovarios poliquísticos, alto recuento de folículos antrales, hormona antimülleriana alta, antecedentes de SHO previo, elevación rápida y alta de los niveles de estradiol, etc.) (**nivel de evidencia IIa**).

RESPUESTA

El SHO sigue siendo una complicación potencialmente mortal en un tratamiento de FIV que puede condicionar que las pacientes se realicen un tratamiento, especialmente si ya tuvieron la complicación. El desencadenante de las formas graves de SHO es siempre la administración exógena de hCG, posiblemente mediada por la vida media significativamente más larga de la hCG en comparación con la hormona luteinizante (LH).

Es necesaria la identificación de las pacientes de riesgo de presentar una alta respuesta a la estimulación y un SHO.



Es posible eliminar casi en forma absoluta la aparición del SHO con la segmentación del ciclo de FIV realizando la estimulación ovárica con un protocolo de antagonistas de GnRH, desencadenando la ovulación con un agonista de GnRH, la vitrificación de todos los ovocitos/embriones y la transferencia diferida de un blastocisto en un endometrio preparado natural o sustituido.

Además, este concepto de “*freeze all*” o segmentación del ciclo de FIV permite también evitar cualquier posibilidad de SHO tardío al no haber hCG endógena.

Esta herramienta también es válida en ciclos de estimulación de donantes de ovocitos y en preservación de fertilidad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Banker M, García-Velasco J. Revisiting ovarian hyper stimulation syndrome: Towards OHSS free clinic. J Hum Reprod Sci. 2015;8(1):13-7.
- Devroy P, Adriaensen P. OHSS free clinic. Facts Views Vis Obgyn. 2011;3(1):43-5.
- Toftager M, Bogstad J, Brindorf T, Løssl K, Roskær J, Holland T, et al. Risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome in GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol: RCT including 1050 first IVF/ICSI cycles. Hum Reprod. 2016;31(6):1253-64.

¿Qué recursos preventivos existen ante una paciente con riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica?

Claudio Álvarez Pinochet

Unidad de Reproducción (URE). Centro Gutenberg. Málaga

Palabras clave: síndrome de hiperestimulación ovárica, prevención, complicación, metformina, cabergolina, *freeze all*.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La recuperación de más de 15 ovocitos, define una alta respuesta y se asocia a un aumento en la incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), a una estabilización de las tasas de recién nacido y a un aumento en las tasas de cancelación del ciclo por riesgo de SHO. En general, la mayoría de las estrategias para la prevención del SHO se centran principalmente en el manejo de la alta respuesta a la estimulación ovárica controlada.

Los factores de riesgo para desarrollar un SHO incluyen: la historia previa de SHO, un recuento alto de folículos antrales, la presencia de ovarios poliquísticos, niveles altos de hormona antimülleriana (AMH), mujeres jóvenes y un índice de masa corporal (IMC) bajo. Por otro lado, la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas es difícil de predecir incluso en pacientes con perfiles endocrinos similares.

La clave en la prevención del SHO, en general, es la predicción de una alta respuesta, y para esto se necesita experiencia con las terapias de estimulación ovárica, reconocer los factores de riesgo y realizar tratamientos altamente individualizados.

Hoy en día se han descrito como alternativas de prevención del SHO: la individualización de la estimulación ovárica, el uso de metformina, el *coasting*, disminuir la dosis de gonadotropina coriónica humana (hCG) para el *trigger*, uso de agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como *trigger* en un ciclo de antagonistas de GnRH con transferencia diferida de los embriones (*"freeze all"*), congelación de todos los embriones, cancelación del ciclo de estimulación y uso de agonistas dopaminérgicos desde el día del *trigger* con hCG.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- La evidencia indica que el protocolo de antagonistas de GnRH es tan efectivo como el protocolo de agonistas de GnRH y reduce significativamente el riesgo de SHO en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (**nivel de evidencia Ib**).
- En un protocolo corto con antagonistas de GnRH en mujeres con riesgo de SHO, se recomienda el *trigger* con un agonista de GnRH para la maduración final de los ovocitos, vitrificación de los ovocitos/embriones y transferencia embrionaria diferida. Esta estrategia también es válida cuando no se planifica una transferencia embrionaria en fresco (**nivel de evidencia Ib**).
- El tipo de gonadotropina usada en la estimulación ovárica no se relaciona con la incidencia de SHO *per se* (**nivel de evidencia Ib**). En pacientes en riesgo de alta respuesta, el empleo de actividad LH/hCG se ha asociado con un perfil de estimulación más moderado y una menor incidencia de complicaciones (Arce, 2013) (**nivel de evidencia Ib**).
- El tratamiento con metformina antes y durante el ciclo de fecundación *in vitro* (FIV) en mujeres con síndrome de ovario poliquístico podría disminuir la incidencia de SHO (**nivel de evidencia Ib**).
- Los agonistas dopaminérgicos (cabergolina) usados desde el día de la hCG o la punción parecen reducir la incidencia de SHO en mujeres de alto riesgo, especialmente de SHO moderado (**nivel de evidencia Ib**).
- En los ciclos con agonistas de GnRH con una respuesta ovárica con más de 18 folículos reclutados existe un mayor riesgo de SHO y se recomiendan medidas preventivas que podrían incluir la cancelación del ciclo (**nivel de evidencia Ib**).
- La recomendación de disminuir la dosis de hCG en el *trigger* final, especialmente en los protocolos con agonistas de GnRH, probablemente mejore la seguridad del ciclo sin afectar a su efectividad en las tasas de gestación (**nivel de evidencia Ib**).
- Con el *coasting*, que es la suspensión de la administración de gonadotropinas, días antes del *trigger* final con hCG, no hay evidencia de beneficio en la prevención del SHO (**nivel de evidencia Ib**).
- La progesterona, usada como soporte de fase lútea, debe preferirse en lugar de la hCG como prevención de aparición del SHO (**nivel de evidencia Ia**).

Recomendación de grado B

La dosificación de gonadotropinas debe individualizarse teniendo en cuenta los factores de riesgo para el SHO, como la edad del paciente, el índice de masa corporal, el recuento de folículos antrales y la respuesta previa a las gonadotropinas (**nivel de evidencia IIa**). La nueva folitropina delta, por su posología individualizada, parece reducir la necesidad



de intervenciones para prevenir el SHO en pacientes normorrespuesta y en pacientes ovulatorias con ovarios poliquísticos (**nivel de evidencia Ib**).

Recomendación de grado D

- Los antagonistas de GnRH (protocolo corto) se recomiendan en pacientes en los que se prevé una alta respuesta. Sin embargo, si se utilizan protocolos con agonistas de GnRH (protocolo largo), probablemente una reducción en la dosis de gonadotropinas en la estimulación podría disminuir el riesgo de SHO.
- Se recomienda la congelación de todos los embriones para eliminar el riesgo de SHO tardío y es aplicable tanto en protocolos con agonistas de GnRH como de antagonistas de GnRH.

RESPUESTA

Las medidas preventivas del SHO se deben centrar en tener conocimiento de los distintos protocolos de estimulación ovárica, identificar los factores de riesgo para un SHO e individualizar el tratamiento a cada paciente.

La hiperestimulación ovárica controlada en un protocolo con antagonista de GnRH permite, ante el riesgo de SHO, desencadenar la maduración final ovocitaria con un agonista de GnRH, eliminando casi en forma absoluta la aparición del SHO y, al vitrificar los ovocitos/embriones con una transferencia embrionaria diferida, permite mantener un buen pronóstico reproductivo final.

El uso de agonistas dopaminérgicos disminuye el riesgo de SHO moderado precoz en pacientes de riesgo.

La metformina, usada antes y durante el ciclo de FIV en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, disminuye la incidencia de SHO.

La cancelación del ciclo y no administración de la hCG elimina el riesgo de SHO, como última medida preventiva, asumiendo los costes psicológicos y económicos que conlleva.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fiedler K, Ezcurra D. Predicting and preventing ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): the need for individualized not standardized treatment. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:32.
- Ovarian Stimulation TEGGO, Bosch E, Broer S, Griesinger G, Grynberg M, Humaidan P, et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(2):hoaa009.
- The Cochrane Library. Cochrane reviews.

¿Existe un incremento del riesgo de desarrollar un cáncer en las pacientes sometidas a estimulación ovárica?

Victoria González Villafañez

Clínica Ginefiv. Madrid

Palabras clave: estimulación ovárica, riesgo de cáncer, infertilidad.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La estimulación ovárica para técnicas de reproducción asistida (TRA) y el marcado incremento del nivel de estrógenos que ocasiona ha dado lugar en las últimas décadas a buscar su relación con el riesgo de desarrollar una neoplasia.

En cuanto al cáncer de mama, Lundberg, en 2017, publicó que las pacientes que recibieron estimulación ovárica controlada no tuvieron aumento de incidencia de dicho tumor. Asimismo, Inge (2018) examina el impacto de la estimulación ovárica para fecundación *in vitro* (FIV) sobre el riesgo de cáncer de mama en portadoras de la mutación BRCA1/2. La exposición a la FIV no se asoció con el riesgo de cáncer de mama.

Vassard, en 2019, publicó un estudio de cohortes en mujeres sometidas a TRA con diferentes tipos de infertilidad y seguimiento durante 22 años. En él se encontró asociación entre TRA y el cáncer de ovario en mujeres con endometriosis. Se requiere un estudio más a fondo.

Saso (2015), en un metaanálisis, revisa el riesgo de cáncer de endometrio y sarcoma de útero y apunta a un efecto no perjudicial de los medicamentos para la fertilidad en el desarrollo del cáncer de útero, una conclusión fuertemente apoyada por el análisis de subgrupos. En esta misma línea, una revisión Cochrane de 2017 de Skalkidou sobre el riesgo de cáncer de endometrio, con 19 estudios, concluye que, en general, la exposición a citrato de clomifeno, principalmente en dosis altas y en ciclos repetidos, puede asociarse con un mayor riesgo de presentar cáncer endometrial en etapas posteriores de la vida. La exposición a una combinación de citrato de clomifeno y gonadotropinas no reveló ninguna diferencia en el riesgo de cáncer endometrial.

Spaam, en 2015, publica un estudio en el que las mujeres que recibían más dosis de gonadotropinas tenían un ligero aumento no significativo de padecer melanoma. Esta misma autora, en 2016, estudia la relación de estos medicamentos con el cáncer colorrectal. Las mujeres en el grupo de FIV tuvieron un aumento significativo en el riesgo en comparación con las mujeres en el grupo sin FIV.

En 2019 se publica una revisión de Zohre de 81 artículos. Se estudió la relación entre los medicamentos para la fertilidad y los cánceres de mama, ovario, endometrio, útero, colon, tiroides, piel, cuello uterino y linfoma no Hodgkin. Aunque la relación parece justificable, la mayoría de los estudios han demostrado que el riesgo de cáncer no aumentará después del tratamiento de fertilidad.

Finalmente, en marzo de este año 2021, Barcroft publica un metaanálisis en el que se concluye que el tratamiento para la infertilidad no aumenta significativamente la incidencia de cáncer de mama, ovario o endometrio, e incluso puede reducir la incidencia de cáncer de cuello uterino. Se incluyeron 29 estudios. En análisis de subgrupos adicionales se demostró que la incidencia de cáncer de ovario era significativamente mayor en el grupo de tratamiento de FIV y con citrato de clomifeno, respectivamente, en comparación con el grupo sin tratamiento de fertilidad. El amplio y variado conjunto de datos y la heterogeneidad clínica que ocasiona hace que tengamos que interpretar todos estos resultados con cautela.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

- El tratamiento para la infertilidad no aumenta significativamente la incidencia de cáncer de mama, ovario o endometrio, e incluso puede reducir la incidencia de cáncer de cuello uterino (**nivel de evidencia Ib**).
- La exposición a citrato de clomifeno, principalmente en dosis altas y en ciclos repetidos, puede asociarse con un mayor riesgo de presentar cáncer endometrial en etapas posteriores de la vida (**nivel de evidencia Ia**).
- Los fármacos para los tratamientos de fertilidad no tienen un efecto perjudicial para el riesgo de cáncer de útero (cáncer de endometrio y sarcoma) (**nivel de evidencia Ia**).

Recomendación de grado C

- Se ha encontrado una asociación entre las TRA y el cáncer de ovario en mujeres con endometriosis. Aunque los autores comentan que se requieren más estudios mejor diseñados.
- En pacientes sometidas a FIV se ha observado un aumento de los casos de cáncer colorrectal. Se necesitan más estudios para confirmar esta hipótesis.

RESPUESTA

Uno de los principales desafíos para evaluar el riesgo de cáncer después de TRA es la dificultad de separarlo de la condición subyacente de la infertilidad *per se*, ya que, además, el retraso o la imposibilidad de lograr un embarazo es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama, endometrio y ovario. Dicho de otro modo, sabemos que este tipo de neoplasia está relacionado con la anovulación y nuliparidad, y al tiempo,



son estos casos los que precisan tratamiento de fertilidad, por lo que establecer esta relación no es fácil.

La relación entre el tratamiento de la infertilidad y la incidencia de cáncer sigue siendo una cuestión abierta y un motivo fundado de preocupación, pero no existe una evidencia científica sólida de relación entre la estimulación ovárica y el cáncer. Se necesita un seguimiento adicional más prolongado, puntualizar el tipo de esterilidad y de fármacos y dosis de cada caso, ya que en los estudios publicados sigue habiendo gran heterogeneidad metodológica.

Los resultados, en general, son tranquilizadores, en línea con los metaanálisis publicados anteriormente para cánceres individuales. Sin embargo, la asociación entre el tratamiento de clomifeno y un aumento en la incidencia de cáncer de ovario requiere trabajo adicional, así como también en pacientes con endometriosis.

Podemos decir que las mujeres pueden estar seguras de que los medicamentos para la fertilidad no parecen aumentar significativamente el riesgo de cáncer invasivo de ovario, endometrio, mama u otros cánceres, y también insistir en que lograr un embarazo a una edad más temprana es un factor protector significativo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Barcroft JF, Galazis N, Jones BP, Getreu N, Bracewell-Milnes T, Grewal KJ, et al. Fertility treatment and cancers-the eternal conundrum: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod.* 2021;36(4):1093-107.
- Momenimovahed Z, Taheri S, Tiznobaik A, Salehiniya H. Do the Fertility Drugs Increase the Risk of Cancer? A Review Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:313.
- Skalkidou A, Sargentanis TN, Gialamas SP, Georgakis MK, Psaltopoulou T, Trivella M, et al. Risk of endometrial cancer in women treated with ovary-stimulating drugs for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD010931.
- Vassard D, Schmidt L, Glazer CH, Lyng Forman J, Kamper-Jørgensen M, Pinborg A. Assisted reproductive technology treatment and risk of ovarian cancer-a nationwide population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2019;34(11):2290-6.

¿Existe mayor riesgo para la salud en los niños nacidos tras tratamientos de reproducción asistida que en los concebidos en gestaciones espontáneas?

Victoria González Villafáñez

Clínica Ginefiv. Madrid

Palabras clave: técnicas de reproducción asistida (TRA), niños concebidos por TRA, epigenética, patología a largo plazo.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En las últimas décadas hemos asistido a un crecimiento exponencial de las técnicas de reproducción asistida (TRA). En el momento actual, el 9 % de los niños españoles han nacido por TRA. Por esta razón es necesario revisar de continuo si hay riesgo para la salud en general de los niños así concebidos.

En cuanto a los resultados perinatales, los hijos únicos nacidos después de TRA tienen más resultados adversos en comparación con los concebidos espontáneamente. En concreto, la transferencia de embriones frescos se asocia con bajo peso al nacer, mientras que la transferencia de embriones congelados lo es con bebés grandes para la edad gestacional y preeclampsia, y el cultivo hasta el estadio de blastocisto con el parto prematuro. Se sugiere un mayor riesgo de alteración de la presión arterial y la función cardiovascular en los niños con TRA, además de una posible asociación con la parálisis cerebral (Bernsten, 2019).

En 2020, Bergh revisa sobre todo la patología a largo plazo de estos niños. Desde el desarrollo neurológico (que incluye parálisis cerebral, desarrollo cognitivo, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y enfermedad del espectro autista), pasando por el crecimiento, la función cardiovascular, la diabetes tipo 1, el asma, las neoplasias malignas y también la salud reproductiva. Se ha demostrado que los niños únicos nacidos después de TRA tienen un resultado similar a los concebidos espontáneamente, salvo en la función cardiovascular y la diabetes, mostrando un mayor riesgo los de TRA.

En un estudio retrospectivo de Rissanen (2020), que compara niños tras TRA con niños concebidos espontáneamente, se han observado mayores riesgos relacionados con los trastornos hiperactivos y el trastorno de tics. La edad de los padres se asocia con mayo-



res riesgos de trastornos del espectro autista (TEA) y otros trastornos generalizados del desarrollo (TGD), pero no con los trastornos bipolares.

Si nos centramos en el riesgo de neoplasia, en general, los niños concebidos con TRA no parecen tener un mayor riesgo de cáncer. Spaam, en 2019, hace un seguimiento prospectivo con una mediana de 21 años. A partir de los 18 años se observó un aumento no significativo de los riesgos en los niños concebidos por inyección intracitoplasmática (ICSI) o criopreservación. Los riesgos de leucemia linfoblástica y melanoma no aumentaron significativamente para los niños concebidos con TRA. En cambio, en ese mismo año, Logan encontró una pequeña asociación de la fecundación *in vitro* (FIV) con los cánceres generales de la primera infancia, observando una mayor tasa de cánceres embrionarios.

Chen, en 2017, realiza una revisión sistemática en la que se expone que niños nacidos tras TRA tienen un riesgo de defectos congénitos entre un 30 y un 40 % mayor que las concepciones espontáneas. Un mayor riesgo de defectos congénitos se asoció significativamente con la infertilidad *per se*, independientemente de la concepción asistida. El riesgo relativo de nacer con una malformación congénita mayor no cambió durante el periodo de estudio.

En cuanto a las alteraciones por la epigenética, podemos decir que cada variable (estimulación, microambiente del laboratorio, procesos invasivos en el embrión y técnicas de preservación) probablemente juegue un papel sutil en el desarrollo del embrión. Son alteraciones en los patrones de metilación del ADN que pueden ocurrir con mayor frecuencia en niños con trastornos de *imprinting* tras TRA en comparación con la concepción espontánea. Hay patologías que se han asociado a estas alteraciones epigenéticas, como el retinoblastoma, el síndrome de Prader-Willi o el síndrome de Angelman.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

En una revisión reciente se demuestra que, en niños únicos concebidos tras FIV, a largo plazo el desarrollo neurológico, el crecimiento, la función cardiovascular, la diabetes tipo 1, el asma, las neoplasias malignas y la salud reproductiva son similares a los niños concebidos de forma natural. Tan solo hay mayor riesgo en la función cardiovascular y la diabetes (**nivel de evidencia Ib**).

Recomendación de grado B

- Se sugiere un mayor riesgo de alteración de la presión arterial y la función cardiovascular en los niños con TRA, además de una posible asociación con la parálisis cerebral (**nivel de evidencia IIb**).
- Los niños nacidos tras TRA tienen un riesgo de defectos congénitos entre un 30 y un 40 % mayor que las concepciones espontáneas. Un mayor riesgo de defectos congé-

nitos se asoció significativamente con la infertilidad *per se*, independientemente de la concepción asistida (**nivel de evidencia IIb**).

- En un estudio prospectivo se observó un aumento no significativo de los riesgos en los niños concebidos por ICSI o criopreservación. Los riesgos de leucemia linfoblástica y melanoma no aumentaron significativamente para los niños concebidos con TRA (**nivel de evidencia IIb**).

Recomendación de grado C

Se han observado mayores riesgos relacionados con los trastornos hiperactivos y el trastorno de tics en los niños concebidos por TRA. Hay que considerar que la edad de los padres puede incrementar los TEA.

RESPUESTA

A pesar de limitaciones metodológicas y ciertos resultados discrepantes, en general, los estudios han referido un riesgo aumentado de algunos problemas de salud en los niños nacidos por TRA.

La evidencia con respecto a la morbilidad psiquiátrica de los niños nacidos después de TRA es inconsistente y limitada. No hay evidencia científica suficiente para afirmar que el mayor riesgo de alteraciones sea debido a la propia técnica y no a la causa de esterilidad.

En cuanto al riesgo de neoplasias, aunque en líneas generales los resultados son tranquilizadores, son necesarios todavía estudios a largo plazo.

Las alteraciones por la epigenética puede ser un área clave a explorar para mejorar nuestra comprensión de los resultados adversos del niño después del TRA. Según la evidencia actual, el riesgo absoluto de trastornos de *imprinting* tras TRA es bajo y no se justifica su detección en los niños así concebidos.

El retraso de la maternidad y el avance de las TRA han contribuido a la paternidad tardía. Así, la edad paterna avanzada se ha asociado a acondroplasia, osteogénesis imperfecta, neurofibromatosis y el síndrome de Marfan, así como los síndromes de Apert, Pfeiffer y Crouzon. Investigaciones más recientes han encontrado una asociación con trastornos más comunes, como diabetes mellitus, obesidad en la edad adulta joven y convulsiones en la infancia (Iman Halvaei, 2020).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bergh C, Wennerholm UB. Long-term health of children conceived after assisted reproductive technology. Ups J Med Sci. 2020;125(2):152-7.



- Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART: ‘the chicken or the egg?’. Hum Reprod Update. 2019;25(2):137-58.
- Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). J Dev Orig Health Dis. 2017;8(4):388-402.
- Spaan M, Van den Belt-Dusebout AW, Van den Heuvel-Eibrink MM, Hauptmann M, Lambalk CB, Burger CW, et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. Hum Reprod. 2019;34(4):740-50.

VIII. VITRIFICACIÓN DE OVOCITOS

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

IX	I.1
VIII	I.2
VII	II.1
VI	II.2
V	II.3
IV.6	II.4
IV.5	II.5
IV.4	III.1
IV.3	III.2
IV.2	III.3
IV.1	IV.1
III.3	IV.2
III.2	IV.3
III.1	IV.4
II.5	IV.5
II.4	IV.6
II.3	V
II.2	VI
II.1	VII
I.2	VIII
I.1	IX

**¿Cuál sería la edad máxima para recomendar la vitrificación de ovocitos por indicación no médica (indicación social)?
¿Qué número de ovocitos vitrificados haría más probable un futuro embarazo?**

Juan Carlos García Torón

Clínica Ginemed. Murcia

Palabras clave: vitrificación de ovocitos, edad, preservación de fertilidad, indicación no médica.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En las últimas décadas hemos asistido al retraso progresivo de la maternidad, debido fundamentalmente a los profundos cambios experimentados en nuestra sociedad. La vitrificación de ovocitos brinda a las mujeres que no están en condiciones de iniciar su proyecto reproductivo la oportunidad de mitigar la inevitable disminución de su fertilidad con el paso del tiempo. También representa evidentes beneficios a nivel social, demográfico y económico. Sin embargo, existe cierta controversia, por motivos fundamentalmente éticos, ya que es probable que muchas de las mujeres que vitrifican ovocitos por indicación no médica nunca lleguen a utilizarlos, de manera que se aumentaría el número de intervenciones médicas innecesarias y la explotación de la ansiedad generada por causas reproductivas (RA Anderson *et al.*, 2020).

En términos de eficacia de la vitrificación, un ovocito congelado tiene el mismo potencial que un ovocito fresco, con tasas de embarazo equivalentes en tratamientos de fecundación *in vitro* (Cobo *et al.*, 2010). La probabilidad de éxito de la vitrificación de ovocitos, en forma de futuros nacidos vivos, depende de la edad de la mujer en el momento de la vitrificación y del número de ovocitos vitrificados (Cobo *et al.*, 2018). En pacientes menores de 35 años, con 10 ovocitos se obtiene una tasa de probabilidad acumulada de nacido vivo del 45 %, lo que constituye una tasa de éxito razonable. Con cinco ovocitos adicionales, es decir, 15 ovocitos, la tasa de éxito aumenta al 70 %, y con 25 ovocitos la probabilidad acumulada aumenta al 95 %. A partir de ese número de ovocitos no aumentan las tasas de éxito. El aumento del rendimiento por cada ovocito adicional obtenido es muy considerable, lo que supone que para aumentar la probabilidad de un nacido vivo es posible que se requiera realizar más de un ciclo de estimulación ovárica.



Sin embargo, en pacientes mayores de 35 años, aunque las tasas de éxito son también mayores cuanto mayor es el número de ovocitos utilizado, el impacto de la adición de ovocitos es mucho menos significativo. Con 10 ovocitos se alcanza un 25 % de tasa acumulada de nacido vivo, mientras que la probabilidad con 20 es del 50 %. Estas pacientes requieren más ovocitos para igualar los resultados observados en mujeres menores de 35 años, pero nunca llegarán a igualar los altos resultados que obtienen estas, porque cuando se alcanza el 50 % de probabilidad acumulada, el aumento en el número de ovocitos no mejora los resultados a partir de ese momento.

Por otra parte, este beneficio adicional sobre la probabilidad acumulada de un nacido vivo en función del número de ovocitos parece estar restringido al grupo de mujeres menores de 42 años, ya que por encima de esta edad no experimentan ningún aumento de la probabilidad, independientemente del número de ovocitos obtenidos (Devesa *et al.*, 2018).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

Las tasas de nacido vivo con óvulos vitrificados disminuyen a partir de los 36 años (Cil *et al.*, 2013) **(nivel de evidencia Ia)**.

Recomendación de grado A

El potencial de fecundación, embriogénesis y embarazo de los ovocitos vitrificados no es significativamente diferente del de los ovocitos frescos (Cobo *et al.*, 2018) **(nivel de evidencia IIb)**.

Recomendaciones de buena práctica clínica

Las pacientes que consideren la criopreservación de ovocitos por causas no médicas deben ser informadas sobre las tasas de éxito, los riesgos, los beneficios, los costes, así como de las posibles consecuencias a largo plazo, debiendo individualizar cada caso en base a las circunstancias de cada paciente (ESHRE guideline: female fertility preservation, 2020).

Se debe informar a las mujeres interesadas en la criopreservación de ovocitos que debe realizarse idealmente antes de los 35 años. Aunque para mujeres mayores de 38 no debe recomendarse, puede haber casos en los que una evaluación previa de la reserva ovárica justifique el procedimiento (ESHRE Task Force on Ethics and Law, Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss, 2012).

RESPUESTA

La edad ideal para vitrificar ovocitos es hasta los 35 años. Entre 36 y 38 años se debe aconsejar vitrificar si el proyecto reproductivo se va a diferir a los 40 años o después.



En líneas generales, no es aconsejable por encima de los 38 años, aunque entre 39 y 41 años se podría valorar cada caso en función de la reserva ovárica y circunstancias de la paciente. No es aconsejable congelar por encima de los 42 años.

Aunque el número mínimo de ovocitos aconsejable dependerá de la edad, parece razonable un mínimo de 10-15 ovocitos vitrificados para obtener una buena probabilidad de éxito futuro.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cil AP, Bang H, Oktay K. Age-specific probability of live-birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data metaanalysis *Fertil Steril*. 2013;100(2):492-9.
- Cobo A, Coello A, De Los Santos MJ, Giles J, Pellicer A, Remohí J, García-Velasco JA. Number needed to freeze: cumulative live birth rate after fertility preservation in women with endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(4):725-32.
- Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Elective and Onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod*. 2018;33(12):2222-31.
- Devesa M, Tur R, Rodríguez I, Coroleu B, Martínez F, Polyzos NP. Cumulative live birth rates and number of oocytes retrieved in women of advanced age. A single centre analysis including 4500 women ≥ 38 years old. *Hum Reprod*. 2018;33(11):2010-7.
- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052.

¿Qué información se debe transmitir a las pacientes oncológicas en las que se plantea realizar una vitrificación de ovocitos?

Juan Carlos García Torón

Clínica Ginemed. Murcia

Palabras clave: paciente oncológica, preservación de fertilidad, seguridad, eficacia.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El número de casos de cáncer aumenta cada año. Los datos disponibles reflejan tasas de supervivencia progresivamente crecientes, en particular para los pacientes más jóvenes. En la mayoría de los cánceres, las estrategias de tratamiento habitualmente incluyen quimioterapia, radioterapia o cirugía, siendo muy posible que puedan causar esterilidad permanente. Los efectos gonadotóxicos quimio y radioterapéuticos dependen de la dosis, de los protocolos utilizados y particularmente de la edad, que condiciona una reserva ovárica que disminuye con el paso del tiempo (KA Rodríguez Walberg *et al.*, 2020).

La criopreservación de ovocitos es un método clínicamente probado para la preservación de la fertilidad en pacientes diagnosticadas de cáncer. Se requiere una estimulación ovárica con gonadotropinas con el objetivo de obtener el mayor número posible de ovocitos maduros por ciclo de tratamiento. La posibilidad futura del éxito del tratamiento dependerá de la edad de la paciente y del número de ovocitos obtenidos (Cobo *et al.*, 2018).

En materia de eficacia parece que no existen diferencias entre el rendimiento de los ciclos de estimulación ovárica entre mujeres con diagnóstico de cáncer y los controles (Turan *et al.*, 2018), mientras que, en cuestión de seguridad, parece poco probable que la estimulación ovárica se asocie con mayor riesgo de recurrencias, sin que existan diferencias en la supervivencia libre de enfermedad entre las mujeres con cáncer (JM Letourneau *et al.*, 2020).

La consecución de un embarazo exitoso después de un cáncer es posible, tanto en mujeres que realizaron preservación de fertilidad tras el diagnóstico como en las que no lo hicieron, pero existe una probabilidad significativamente mayor de un nacido vivo

en mujeres que se sometieron a tratamientos de preservación, sin que exista ninguna asociación negativa con la supervivencia en general (Marklund *et al.*, 2021). Sin embargo, se observan peores resultados de nacidos vivos en pacientes con cáncer que en pacientes de la misma edad que hacen preservación por motivos no médicos, sin que se conozcan las causas y sin poder descartar un posible impacto negativo de la enfermedad en los resultados del tratamiento de fecundación *in vitro* (FIV).

El tiempo, tan limitado en pacientes oncológicos, no debería representar un problema, ya que la estimulación ovárica puede ser iniciada en cualquier momento, independientemente de la fase de ciclo, sin que exista impacto en el número de ovocitos obtenidos ni en la madurez de estos (Campos *et al.*, 2018). Por otra parte, la duración de la estimulación no suele superar las 2 semanas hasta llegar a la punción ovárica.

Existen limitaciones a los tratamientos de preservación de fertilidad, que vienen fundamentalmente condicionados por la edad de la paciente, su reserva ovárica y el pronóstico de la enfermedad, así como por motivos ético-legales (Pérez Milán *et al.*, 2015).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

El diagnóstico de enfermedades oncológicas no se asocia a una respuesta disminuida de la estimulación ovárica (Turan *et al.*, 2018) (**nivel de evidencia Ia**).

Recomendación de grado C

- Se observan peores resultados de nacidos vivos en pacientes con cáncer que en pacientes de la misma edad que hacen preservación por motivos no médicos, sin que se conozcan las causas y sin poder descartar un posible impacto negativo de la enfermedad en los resultados del tratamiento de FIV (Cobo *et al.*, 2018).
- La estimulación ovárica en pacientes oncológicos puede ser iniciada en cualquier momento, independientemente de la fase de ciclo, sin que exista impacto en el número de ovocitos obtenidos ni en la madurez de estos (Campos *et al.*, 2018).

Recomendaciones de buena práctica clínica

Se debe evaluar el posible impacto de los tratamientos contra el cáncer y los procedimientos de preservación de la fertilidad y reproducción asistida en la descendencia e informar a los pacientes en consecuencia. Las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional para eludir el nacimiento de descendientes con un alto riesgo de cáncer hereditario se consideran éticamente aceptables (Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2018).

RESPUESTA

Los médicos deben proporcionar información a las pacientes sobre el impacto del cáncer y los posibles tratamientos para el mismo en la función reproductiva y en la fertilidad. De igual manera, se debe informar de las diferentes opciones de preservación de la



fertilidad en función de la edad, el tipo de tumor, la reserva ovárica y el tratamiento a recibir, analizando su eficacia y seguridad, así como de los tratamientos de reproducción asistida y del embarazo después de tratamiento gonadotóxico o condición subyacente.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2020;2020(4):hoaa052.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an Ethics Committee opinion. Fertil Steril. 2018;110(3):380-6.
- Letourneau JM, Wald K, Sinha N, Juarez-Hernandez F, Harris E, Cedars MI, et al. Fertility preservation before breast cancer treatment appears unlikely to affect disease-free survival at a median follow-up of 43 months after fertility-preservation consultation. Cancer. 2020;126(3):487-95.
- Marklund A, Eloranta S, Wikander I, Kitlinski ML, Lood M, Nedstrand E, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer-a prospective nationwide Swedish multicenter study. Hum Reprod. 2020;35(4):929-38.



¿Cuál sería el protocolo de estimulación que se debería utilizar en las pacientes que van a realizar una vitrificación de ovocitos por motivo oncológico y tumores hormono-dependientes?

Juan Carlos García Torón

Clínica Ginemed. Murcia

Palabras clave: *random start*, letrozol, seguridad, antagonista de GnRH.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

El objetivo principal de la preservación de la fertilidad por motivos oncológicos es obtener el mayor número de ovocitos, en el menor tiempo y con la mayor seguridad posibles.

El tiempo juega un papel fundamental en pacientes oncológicos. Aunque existe cierta controversia respecto al tiempo que se puede retrasar el inicio de los tratamientos, parece existir una asociación significativamente desfavorable entre un retraso en el inicio de los mismos y la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama, especialmente en determinado tipo de tumores (Qiao-Hui Zhan *et al.*, 2018). Los protocolos con antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) minimizan el tiempo necesario para la estimulación ovárica, por lo que se utilizan habitualmente en este tipo de pacientes. Esta estimulación ovárica es posible iniciarla en cualquier momento, independientemente de la fase de ciclo, sin que exista impacto en el número de ovocitos obtenidos ni en la madurez de estos (*random start*) (Cakmak *et al.*, 2015) (Campos *et al.*, 2018). En general, la duración de la estimulación hasta la punción ovárica es de, aproximadamente, 2 semanas en la mayoría de los casos (Quinn MM, 2017).

Los protocolos de estimulación para mujeres con cáncer de mama sometidas a preservación de fertilidad incluyen la coadministración junto con las gonadotropinas de letrozol, un inhibidor de la aromatasa, para reducir el esperado aumento en los niveles sistémicos de estrógenos durante la estimulación hormonal, logrando niveles similares a los que se encuentran en un ciclo menstrual normal, así como desencadenar la ovulación con agonista de GnRH, con el objetivo de aumentar la seguridad, reduciendo el riesgo de hiperestimulación ovárica. El número de ovocitos obtenidos en estos ciclos, así como su tasa de madurez, son similares a los obtenidos mediante protocolos convencionales de estimulación con gonadotropinas (Oktay K, 2006), con la particularidad de que, en estos



ciclos, para alcanzar las mismas tasas de madurez ovocitaria, el desencadenamiento de la ovulación debe realizarse cuando los folículos son de 2 a 3 mm mayores de lo habitual con los protocolos habituales. El uso de criterios estándar podría explicar el menor número de ovocitos maduros obtenidos en algunos estudios de estimulación ovárica en mujeres con cáncer de mama con la coadministración de letrozol.

Aunque también se ha propuesto la coadministración de tamoxifeno para mujeres con cáncer de mama, los protocolos con letrozol han demostrado una mayor eficacia (Oktay K, 2005).

La seguridad de la estimulación hormonal en mujeres con cáncer de mama que llevaron a cabo tratamiento para preservación de fertilidad también se ha investigado en diversos estudios. Una revisión sistemática publicada en 2017 concluyó que no existe un aumento de los riesgos ni de las recurrencias a 5 años (Rodgers RJ). Otro estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo en Suecia, publicado en 2020 por Marklund *et al.*, demuestra que la estimulación ovárica con gonadotropinas en mujeres con cáncer de mama, con la coadministración de letrozol y desencadenante de la ovulación con agonista de GnRH es eficaz, en cuanto al número de ovocitos vitrificados y/o embriones obtenidos, y segura, sin afectar de manera alguna a la supervivencia.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado B

- La estimulación ovárica controlada con inicio aleatorio para la preservación de la fertilidad de emergencia para pacientes con cáncer no interfiere con el número de ovocitos maduros obtenidos (Campos *et al.*, 2018) **(nivel de evidencia IIa)**.
- En mujeres con cáncer de mama, la estimulación ovárica para preservación de fertilidad con coadministración de letrozol no incrementa el riesgo de recurrencia ni afecta a la supervivencia (Kim *et al.*, 2016; Rodger *et al.*, 2017) **(nivel de evidencia IIb)**.

Recomendaciones de buena práctica clínica

En la estimulación ovárica para la preservación de la fertilidad en pacientes con tumores dependientes de estrógenos se recomienda el uso concomitante de letrozol (ESHRE guideline: female fertility preservation, 2020).

RESPUESTA

La estimulación ovárica para preservación de fertilidad en pacientes oncológicos debe incluir un protocolo con antagonista de GNRH que puede ser iniciado en cualquier momento del ciclo (*random start*), utilizando agonista de GnRH para desencadenar la ovulación. En pacientes con tumores estrógeno-dependientes se debe utilizar letrozol para intentar mantener bajos niveles de estradiol.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. Hum Reprod Open. 2020;2020(4):hoaa052.
- Letourneau JM, Wald K, Sinha N, Juarez-Hernandez F, Harris E, Cedars MI, et al. Fertility preservation before breast cancer treatment appears unlikely to affect disease-free survival at a median follow-up of 43 months after fertility-preservation consultation. Cancer. 2020;126(3):487-95.
- Marklund A, Eloranta S, Wikander I, Kitlinski ML, Lood M, Nedstrand E, et al. Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation using GnRH antagonist protocols for emergency fertility preservation in young women with breast cancer-a prospective nationwide Swedish multicenter study. Hum Reprod. 2020;35(4):929-38.
- Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, Deans R, Ledger WL, Friedlander M, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. Hum Reprod. 2017;32(5):1033-45.



¿En qué casos está indicada la congelación de tejido ovárico de cara a intentar preservar la capacidad genésica futura?

Juan Carlos García Torón

Clínica Ginemed. Murcia

Palabras clave: criopreservación de tejido ovárico, injerto, reimplante, células tumorales.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Existen situaciones en las que no es posible una estimulación hormonal para vitrificación de ovocitos, bien porque no hay tiempo suficiente o bien porque existe contraindicación para llevarla a cabo. En estos casos, las opciones para preservar su fertilidad son muy limitadas, siendo el único método disponible para la preservación de la fertilidad la criopreservación del tejido ovárico. Este es también el único método que se puede ofrecer a las niñas prepúberes.

La congelación de tejido ovárico todavía se considera experimental en muchos países, existiendo grandes variaciones en materia de legislación y regulación. Sin embargo, la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) dejó de considerar la técnica como experimental en diciembre de 2019, considerándola como una opción establecida para pacientes seleccionadas (Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion, 2019).

Diversas publicaciones sobre la criopreservación del tejido ovárico ofrecen resultados esperanzadores, con más de 200 nacidos vivos recogidos en la literatura (Dolmans, 2020). Una revisión publicada en mayo de 2021 incluyó 285 mujeres a las que se les trasplantó tejido ovárico criopreservado hasta octubre de 2020 en cinco centros en Europa. El 38 % de las pacientes trasplantadas logró la gestación, con un total de 95 recién nacidos sanos (26 %). La tasa de concepción en mujeres que consiguieron la gestación de manera espontánea (40 %) fue ligeramente superior a la lograda con el tratamiento de fecundación *in vitro*/inyección intracitoplásmica de espermatozoides (FIV/ICSI) (36 %), aunque sin significación estadística.

La criopreservación de tejido ovárico se lleva a cabo mediante abordaje laparoscópico. La cantidad de tejido a obtener varía desde pequeños fragmentos al ovario completo, en función de la reserva ovárica y del riesgo de amenorrea tras el tratamiento. Una vez ob-



tenida la corteza ovárica, se escinde en fragmentos de, aproximadamente, $5 \times 10 \text{ mm}^2$ y 1-2 mm de grosor, lo suficientemente pequeños para que los crioprotectores penetren en el tejido, y de tamaño adecuado para poder ser suturados en el momento del reimplante. La congelación lenta es el protocolo de elección (Donnez *et al.*, 2015). El reimplante de este tejido puede realizarse en la cavidad pélvica (ortotópico) o en otro lugar (heterotópico). El reimplante ortotópico ha demostrado ser el más eficaz en términos de reanudación de la función endocrina y restauración de la fertilidad (Dolmans *et al.*, 2021).

Los principales problemas de la técnica incluyen la isquemia del tejido descongelado en el momento del reimplante y la posibilidad teórica de reintroducir células tumorales malignas. Cuando se realiza el injerto, y antes de que se lleve a cabo la revascularización del tejido trasplantado, es cuando se produce la mayor pérdida de folículos debido a la isquemia que conlleva, pudiendo llegar a una pérdida de población folicular de un 40-50 % (Donnez, 2009). Respecto al riesgo de reintroducción de células malignas, es muy bajo, y hasta el momento no ha habido casos de recidiva relacionados con el injerto de tejido ovárico.

A día de hoy no existe consenso sobre los criterios de selección de pacientes para congelación de tejido ovárico. El grupo de Edimburgo (2014) publicó unos criterios de selección que son los más utilizados, basados en la edad (menor de 35 años), la quimioterapia o radioterapia previas, la posibilidad de supervivencia real a 5 años y el riesgo de fallo ovárico precoz. Sin embargo, la revisión de Dolmans incluye pacientes que ya han recibido quimioterapia antes de la preservación de tejido ovárico, sin que afecte las posibilidades de éxito, dependiendo del tipo de fármaco utilizado y la dosis total administrada.

Los datos de eficacia del procedimiento muestran que existe un impacto significativo de la edad de la paciente y la reserva ovárica. En cuanto a la edad, parece adecuado un límite de 36 años (Gellert *et al.*, 2018), ya que por encima de esa edad la criopreservación de ovocitos es superior (Díaz *et al.*, 2018). Con respecto a la reserva ovárica, con valores de hormona antimülleriana inferiores a 0,5 ng/ml y recuento de folículos antrales menor de 5 se desaconseja la congelación de tejido ovárico (Paradisi *et al.*, 2016).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado C

La evidencia actual sugiere que la eficiencia del procedimiento es cuestionable en pacientes con baja reserva ovárica (Paradisi *et al.*, 2016) o con edad mayor de 36 años (Gellert *et al.*, 2018), considerando que los riesgos del procedimiento pueden superar los limitados beneficios.

Recomendaciones de buena práctica clínica

- La congelación de tejido ovárico es el único método que se puede ofrecer a las niñas prepúberes.



- El creciente número de nacidos vivos por trasplante de tejido ovárico congelado sugiere que la técnica ya no es considerada como experimental y se puede utilizar en pacientes prepúberes o cuando no hay tiempo para la estimulación ovárica. Estos procedimientos solo deben realizarse en centros con la experiencia, las instalaciones y las autorizaciones sanitarias pertinentes (ASRM, 2019).

RESPUESTA

La criopreservación del tejido ovárico está indicada en casos en que la estimulación hormonal esté contraindicada, cuando no haya tiempo suficiente o en caso de niñas prepúberes. La baja reserva ovárica o edad por encima de los 36 años desaconsejan su realización.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Dolmans MM, Von Wolff M, Poirot C, Díaz-García C, Cacciottola L, Boissel N, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers. *Fertil Steril*. 2021;115(5):1102-15.
- ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva de Sousa Lopes SM, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(4):hoaa052.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1022-33.
- Yasmin E, Balachandren N, Davies MC, Jones GL, Lane S, Mathur R, et al.; British Fertility Society. Fertility preservation for medical reasons in girls and women: British fertility society policy and practice guideline. *Hum Fertil (Camb)*. 2018;21(1):3-26.

IX. MISCELÁNEA

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

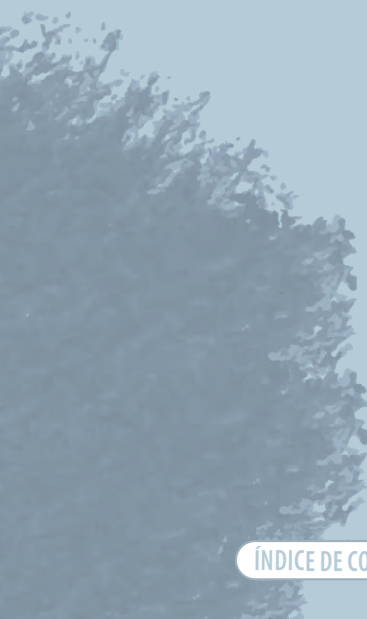
V

VI

VII

VIII

IX



ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

IX
VIII
VII
VI
V
IV.6
IV.5
IV.4
IV.3
IV.2
IV.1
III.3
III.2
III.1
II.5
II.4
II.3
II.2
II.1
I.2
I.1

¿Es útil a día de hoy la valoración de los polimorfismos de receptores de gonadotropinas de cara a mejorar el rendimiento de una estimulación ovárica para FIV/ICSI? ¿En qué casos estaría indicada su solicitud?

José Antonio Domínguez Arroyo

Instituto Extremeño de Reproducción Asistida (IERA). Badajoz

Palabras clave: polimorfismos, receptor, gonadotropinas.

La farmacogenética evalúa cómo los genes pueden influir en la respuesta individual a una medicación, permitiendo una personalización del tratamiento. En reproducción hay escasos datos en relación con esta estrategia. Sin embargo, se ha visto que algunas características genéticas específicas de los receptores de gonadotropinas pueden influir en la respuesta a estas.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

En los últimos años se han publicado tres metaanálisis sobre la relación de la presencia de polimorfismos de los receptores de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) y la respuesta a la estimulación ovárica.

El primero de estos metaanálisis fue publicado por Pabalan y cols. en 2014 (Pabalan *et al.*, 2014) e incluyó 11 estudios. Evalúa la influencia del polimorfismo del receptor de FSH Ser680Asn (rs6166) en las pobres y altas respondedoras a la estimulación. Encontraron que las pacientes con genotipo SS eran, con mayor frecuencia, pobres respondedoras comparadas con las que tenían genotipo NN y NS, pero los estudios primarios eran muy heterogéneos y, tras un análisis de sensibilidad eliminando los resultados más extremos, el resultado no era tan claro.

El segundo metaanálisis fue publicado por Tang y cols. en 2015 e incluyó 16 estudios. El propósito era el mismo que el anterior. Encuentran que el número de ovocitos recuperados fue significativamente menor en pacientes con el genotipo SS comparado con el NN o NS, especialmente en pacientes asiáticas. Sin embargo, no encontraron asociación entre genotipos (SS vs. NN o NS) y resultados clínicos: dosis total de FSH utilizada, síndrome de hiperestimulación ovárica o tasa de embarazo clínico (Tang *et al.*, 2015).

El tercero es el publicado por Alvigi en 2018 (Alvigi *et al.*, 2018) e incluye 33 estudios. Se analizan los resultados de la estimulación ovárica con siete polimorfismos: FSHR (rs6165), FSHR (rs6166), FSHR (rs1394205), LHB (rs1800447), LHB (rs1056917), LHCGR (rs2293275) y LHCGR (rs13405728). Sus resultados indican que algunos de estos polimorfismos afectan a los resultados de la estimulación ovárica. Concretamente:

- El consumo de FSH era mayor en pacientes AA (NN de la nomenclatura usada en los dos metaanálisis anteriores) para el FSHR (rs1394205).
- El número de ovocitos fue mayor y la estimulación más corta en pacientes AA para FSHR (rs6165) que en pacientes AG o GG (NS o SS respectivamente de la nomenclatura usada en los dos metaanálisis anteriores).
- El número de ovocitos fue significativamente mayor en pacientes AA para FSHR (rs6166) que en pacientes GG.

Se ha visto que el tipo de gonadotropina usado puede afectar al número de ovocitos recuperados en relación con el polimorfismo FSHR (rs6166), siendo mayor en pacientes AA que en los GG cuando usamos FSH recombinante, pero no con FSH urinaria. Además, se ha visto que los valores plasmáticos basales de FSH son mayores en estas pacientes GG. Sin embargo, no se ha encontrado asociación de determinados genotipos con tasas de embarazo evolutivo. En el trabajo de Lledó y cols. se concluye que las pacientes GG tienen significativamente más ovocitos en un ciclo con FSH urinaria que en otro con FSH recombinante (Lledó *et al.*, 2016).

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado A

El estudio de determinados polimorfismos de los receptores de gonadotropinas podría ayudar a la decisión de qué producto y a qué dosis utilizar para obtener una mayor rentabilidad de la estimulación ovárica en términos de número de ovocitos, si bien se precisan más estudios para determinar el impacto real de esta estrategia en relación con tasa de embarazo evolutivo y recién nacido vivo (**nivel de evidencia Ib**).

Recomendación de buena práctica clínica

Su estudio podría estar indicado en pacientes con baja respuesta para intentar rentabilizar el ciclo de estimulación (más ovocitos y menor gasto en fármacos).

RESPUESTA

Hay evidencia de que determinados polimorfismos del receptor de la FSH se asocian con una mayor recuperación de ovocitos y un menor consumo de gonadotropinas. Por ello, la determinación de estos polimorfismos podría ayudar en algunas pacientes con baja respuesta en la decisión de su tratamiento.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alviggi C, Conforti A, Santi D, Esteves SC, Andersen CY, Humaidan P, et al. Clinical relevance of genetic variants of gonadotrophins and their receptors in controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(5):599-614.
- Lledó B, Dapena P, Ortiz JA, Morales R, Llacer J, Bernabeu R. Clinical efficacy of recombinant versus highly purified follicle-stimulating hormone according to follicle-stimulating hormone receptor genotype. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(6):288-93.
- Pabalan N, Trevisan CM, Peluso C, Jarjanazi H, Christofolini DM, Barbosa CP, et al. Evaluating influence of the genotypes in the follicle-stimulating hormone receptor (FSHR) Ser680Asn (rs6166) polymorphism on poor and hyper-responders to ovarian stimulation: a meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2014;7:285.
- Tang H, Yan Y, Wang T, Zhang T, Shi W, Fan R, et al. Effect of follicle-stimulating hormone receptor Asn680Ser polymorphism on the outcomes of controlled ovarian hyperstimulation: an updated meta-analysis of 16 cohort studies. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(12):1801-10.

¿Cuál es el estado actual de eficiencia del trasplante uterino y qué expectativas podemos esperar de él?

José Antonio Domínguez Arroyo

Instituto Extremeño de Reproducción Asistida (IERA). Badajoz

Palabras clave: trasplante de útero, eficiencia, recién nacidos.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Aunque es poco común, la AUFI (*absolute uterine factor infertility*) afecta, aproximadamente, al 0,2 % de las mujeres en edad reproductiva. Las únicas opciones de maternidad para ellas han sido, hasta muy recientemente, la adopción o la subrogación uterina. Sin embargo, estas opciones pueden no ser adecuadas por cuestiones religiosas, éticas y/o legales. Actualmente, estas pacientes tienen la opción del trasplante uterino (UTx), que permite el embarazo y el parto (cesárea). El trasplante de útero es diferente a otros trasplantes de órganos, pues, aunque no salva vidas, proporciona la posibilidad de que esta tenga lugar y es un trasplante efímero, ya que, una vez conseguido el/los hijos, se revertirá la situación y se extraerá el órgano trasplantado para poder retirar la inmunosupresión. Desde que se realizó el primer UTx en humanos en el año 2000, y tras un parón de 10 años hasta el segundo en 2011, la técnica, gracias sobre todo a los trabajos del equipo sueco dirigido por Mats Brännström, que consiguió el primer recién nacido vivo, ha experimentado una gran expansión en diferentes países.

Malasevskaia y cols. han publicado en enero del 2021 una revisión de los casos de UTx de los que se tiene constancia hasta el momento y recoge los resultados en 65 receptoras en 11 países. En 47 de ellas el útero procedía de donante viva y en 18 de donante cadáver. En 16 casos (24,6 %) fue necesario realizar una histerectomía tras el trasplante por diferentes complicaciones antes de conseguir embarazo. Hasta la fecha se ha reportado el nacimiento de 32 niños de madres tras el UTx, algunas de ellas con más de un parto y muchas aún están en el proceso. Por tanto, podemos considerar que la eficiencia del procedimiento por paciente es alta. Sin embargo, la cirugía del UTx es complicada, tanto para la donante (en caso de donante viva) como para receptora, y precisa de un equipo multidisciplinar bien coordinado que incluya ginecólogos con amplia experiencia quirúrgica, cirujanos vasculares, radiólogos, internistas, psicólogos, etc. La tendencia actual a realizar la extracción del útero de la donante por vía laparoscópica ha mejorado la recuperación de esta, aunque no el tiempo operatorio, y probablemente será aplicable a las receptoras a medida que se vaya adquiriendo habilidad quirúrgica. Otro motivo de preocupación con estos procedimientos son los riesgos para la gestante y el recién nacido derivados de la inmunosupresión, aunque la experiencia obtenida de los miles de

casos de pacientes que han tenido hijos tras trasplante renal tranquiliza, al no haberse observado un incremento del riesgo teratogénico. Sí se ha registrado una tasa alta de preeclampsia en las receptoras, especialmente las que tienen un síndrome de Rokitansky atípico que son monorrenas. Solamente se ha conseguido un recién nacido vivo tras trasplante de útero de donante cadáver de los 18 realizados, lo que pone de manifiesto la dificultad de estos casos debido principalmente a un periodo de isquemia mayor, la inflamación generalizada de la donante, que afecta también al útero, y la ausencia de una valoración adecuada previa del órgano. A favor de este tipo de trasplante estaría que los pedículos vasculares serían mucho más largos y de vasos más grandes, lo que permite anastomosis más funcionales y desde luego se evitarían todos los problemas asociados a las repercusiones que pueda tener la donación del útero en donante viva.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de buena práctica clínica

El UTx es un tratamiento para las mujeres con AUFI que se ha desarrollado recientemente. Actualmente debe considerarse un procedimiento experimental reservado al ámbito de los ensayos clínicos que, dado el creciente interés por esta técnica, nos dará en un futuro cercano datos sobre su verdadera eficiencia.

RESPUESTA

Hasta la fecha, un 25 % de los úteros trasplantados han tenido que ser extirpados antes de conseguir una gestación por diferentes complicaciones, lo que pone de manifiesto la complejidad del proceso.

Sin embargo, en aquellos casos en que no ha habido complicaciones, o estas han sido solucionables, la tasa de recién nacidos por paciente ha sido buena hasta el momento. No obstante, en la mayoría de los artículos no se hace referencia a parámetros como tasa de gestación clínica por ciclo, por transferencia, tasas de abortos, etc., que podrían dar una idea más fidedigna de la eficiencia real de los tratamientos de reproducción en estas pacientes. El gran interés despertado por este procedimiento hace esperable que continúe en ascenso exponencial el número de UTx en un futuro próximo y con ello llegar a tener una estimación más real del éxito de la técnica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Brännström M, Johannesson L, Bokström H, Kvarnström N, Mölne J, Dahm-Kähler P, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet*. 2015;385(9968):607-16.
- Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Enskog A, Mölne J, Kvarnström N, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1228-36.
- Kisu I, Banno K, Mihara M, Suganuma N, Aoki D. Current status of uterus transplantation in primates and issues for clinical application. *Fertil Steril*. 2013;100(1):280-94.
- Malasevskaia I, Al-Awadhi AA. A New Approach for Treatment of Woman With Absolute Uterine Factor Infertility: A Traditional Review of Safety and Efficacy Outcomes in the First 65 Recipients of Uterus Transplantation. *Cureus*. 2021;13(1):e12772.

¿Cuál es el estado actual de la activación folicular *in vitro* en los casos de insuficiencia ovárica y qué expectativas podemos esperar en un futuro de esta técnica?

José Antonio Domínguez Arroyo

Instituto Extremeño de Reproducción Asistida (IERA). Badajoz

Palabras clave: activación folicular *in vitro*, insuficiencia ovárica.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

La población de folículos que constituyen la reserva ovárica está determinada desde antes del nacimiento. No se conocen en su totalidad los mecanismos que controlan la activación selectiva de los folículos primordiales que inician la foliculogénesis. Una actividad excesiva de estos mecanismos puede llevar a una disminución de la reserva ovárica (DOR) o incluso a una insuficiencia ovárica prematura (POI), que es la manifestación clínica extrema de una depleción folicular acelerada. La POI afecta al 1 % de las mujeres y en determinados casos existen algunos folículos residuales.

En una revisión reciente de Fabregues y cols. se recoge la información de muchos trabajos sobre la posibilidad de activar folículos durmientes en pacientes con POI. Se sabe que es crucial un equilibrio entre factores activadores (*Akt stimulatory*) e inhibidores (*Hippo-signaling*) de la foliculogénesis, y que la manipulación de estos puede tener aplicaciones clínicas. Se ha demostrado que señales mecánicas, como la fragmentación del tejido ovárico y otras formas de daño ovárico, producen una disrupción de la vía *Hippo*. Ese tejido, una vez incubado con estimulantes *Akt* y reimplantado en la paciente con POI, puede permitir el crecimiento de folículos (Kawamura *et al.*, 2013). Esta técnica se llama IVA (*ovarian In Vitro Activation*) y más recientemente se ha desarrollado una modificación de la misma en la que no se lleva a cabo la activación química del tejido ovárico (*Drug-free IVA*) (Fabregues *et al.*, 2021), con la ventaja de evitar posibles efectos nocivos de las sustancias estimulantes y no tener que realizar una segunda laparoscopia para el reimplante del tejido ovárico fragmentado.

Suzuki y cols. publicaron una serie de 37 pacientes con POI a las que realizan ooforectomía para criopreservación de corteza y a las que se realizó IVA convencional. Un 54 % (20 pacientes) de ellas tenían folículos residuales en el examen histológico y nueve



de ellas mostraron crecimiento folicular tras el autotrasplante. Se transfirieron cuatro pacientes, hubo tres test de gestación positivo que acabaron en un aborto y dos partos a término. Zhai y cols. publicaron otra serie similar con 14 pacientes. Una de ellas consiguió embarazo a término y hay tres embriones que quedaron criopreservados en el momento de la publicación.

Fàbregues y cols. comunicaron el primer caso de un recién nacido tras *Drug-free IVA*. Tras este primer caso, se han comunicado otros similares y recientemente se ha publicado una serie de 18 pacientes con POI en amenorrea secundaria a las que se realiza biopsia y lesión ovárica. Once reanudaron crecimiento folicular espontáneamente o tras estimulación con gonadotropina menopáusica humana (hMG). Se obtuvieron ovocitos maduros, embriones y un embarazo normal con recién nacido sano (Zhang *et al.*, 2019).

La mayor serie publicada con *Drug-free IVA* es la de Ferreri y cols., con 14 mujeres con POI que se someten a estimulación con hMG inmediatamente tras la cirugía. Se detecta desarrollo folicular en siete de ellas y en cinco se consiguen ovocitos. En 10 ciclos se llega a punción y se transfieren seis embriones en cinco mujeres, consiguiendo embarazo en cuatro de ellas (tasa de embarazo del 57 % por ovocito y del 67 % por embrión transferido) (Ferreri *et al.*, 2020).

Estos resultados alentadores en pacientes con POI han llevado a que se plantee el *Drug-free IVA* en pacientes con POR (*poor ovarian reserve*), basándose en la hipótesis de que en estos casos el deterioro aún no es tan importante y persisten múltiples folículos residuales. Kawamura y cols. publican una serie de 11 pacientes en las que encuentra un aumento de folículos antrales y, tras estimulación, comunican un recién nacido, dos embarazos evolutivos y un aborto. Otra paciente consiguió embarazo natural.

Pero otros estudios han cuestionado la eficacia de *Drug-free-IVA* en estos pacientes con POR, como el de Lunding y cols., que lo realizan en 20 pacientes en uno de los ovarios; el contralateral sirve de control. No encuentran diferencias significativas ni en el recuento de folículos antrales (RFA) ni en los niveles de hormona antimülleriana (AMH) en las 10 semanas siguientes. En la fecundación *in vitro* (FIV) subsiguiente no observan diferencias en el número de ovocitos maduros entre los dos ovarios.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de buena práctica clínica

Aunque se trata de una técnica esperanzadora, solamente en un 50 % de pacientes con POI se consiguen crecimientos foliculares tras IVA o *Drug-Free IVA*. Hoy en día se considera una técnica experimental que aún no debe ser ofertada a las pacientes fuera del entorno de un ensayo clínico.



RESPUESTA

La activación folicular *in vitro* es una técnica experimental, aún en desarrollo, donde quedan por definir múltiples aspectos técnicos: ¿a quién ofertarla?, ¿qué técnica quirúrgica realizar?, ¿en qué momento tras su realización se puede iniciar estimulación ovárica?, etc. Sin duda, el avance en el conocimiento sobre estos aspectos podrá ayudar a mejorar los resultados reproductivos en un amplio grupo de pacientes que hoy en día tienen que renunciar a la maternidad genética y acudir a la donación de ovocitos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Fàbregues F, Ferreri J, Méndez M, Calafell JM, Otero J, Farré R. In Vitro Follicular Activation and Stem Cell Therapy as a Novel Treatment. Strategies in Diminished Ovarian Reserve and Primary Ovarian Insufficiency. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;11:617704.
- Kawamura K, Ishizuka B, Hsueh AJW. Drug-free in-vitro activation of follicles for infertility treatment in poor ovarian response patients with decreased ovarian reserve. Reprod Biomed Online. 2020;40(2):245-53.
- Lunding SA, Pors SE, Kristensen SG, Landersøe SK, Jeppesen JV, Flachs EM, et al. Biopsying, fragmentation and autotransplantation of fresh ovarian cortical tissue in infertile women with diminished ovarian reserve. Hum Reprod Oxf Engl. 2019;34(10):1924-36.
- Zhang X, Han T, Yan L, Jiao X, Qin Y, Chen ZJ. Resumption of Ovarian Function After Ovarian Biopsy/Scratch in Patients With Premature Ovarian Insufficiency. Reprod Sci. 2019;26(2):207-13.

¿Cómo debe manejar el clínico, desde el punto de vista psicológico, las expectativas de las pacientes que recurren a los tratamientos de reproducción asistida?

José Luis Gómez Palomares

Clínica CEFIVBA-Wilson Fertility Mallorca

Palabras clave: estrés psicológico, estrés físico, abandono del tratamiento.

ASPECTOS CONTROVERTIDOS

Las pacientes suelen ser optimistas, cuando no muy optimistas, sobre el éxito que van a tener sus tratamientos de reproducción asistida. En una encuesta realizada a mujeres de entre 43 y 45 años, la tasa acumulada de nacido vivo referida por ellas fue del $57,7 \% \pm 36,3 \%$ frente al 5-15 % esperado. El trabajo deja claro que estos datos eran así a pesar de que habían sido convenientemente informadas de sus posibilidades. El título del artículo comenzaba con la irónica frase puesta en boca de una paciente: “Afortunadamente, yo no creo en las estadísticas” (Miron-Shatz *et al.*, 2021).

El coste económico juega un papel crucial a la hora de decidir iniciar y continuar los tratamientos de reproducción asistida, pero no es el único. Domar publicó una encuesta en 2018 en la que incluyó a 893 mujeres que habían realizado un primer ciclo de fecundación *in vitro* con el gasto económico cubierto por su seguro, pero que no habían realizado un segundo por voluntad propia. Les preguntó por las razones por las que no habían continuado. El 40,2 % contestó que porque era un proceso estresante, el 25,1 % porque no podían sufragar los gastos extras del segundo tratamiento, el 24,6 % porque ya no tenían cobertura de su seguro y el 24,1 % porque habían concebido espontáneamente (Domar *et al.*, 2018).

El sufrimiento al que puede estar sometida una paciente infértil es tan relevante que la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) recomienda que toda mujer que va a iniciar un tratamientos sea valorada psicológicamente mediante la escala SCREENIVF para cuantificar el riesgo de que padezca problemas emocionales (Gameiro *et al.*, 2015).



Para el clínico que atiende a las parejas infértiles también existen herramientas, muchas veces desconocidas, que le pueden ayudar a dar las malas noticias que se producen en el proceso diagnóstico y terapéutico de esta patología. Daniela Leone propone utilizar la guía SPIKES, que desde hace años se utiliza en Oncología (Leone *et al.*, 2017).

La guía SPIKES consta de seis pasos:

1. **“Setting up”**. Preparar la entrevista y reservar una cantidad suficiente de tiempo para realizarla. Si la paciente tiene pareja, es conveniente que esté también en la consulta.
2. **“Patient”**. Antes de informar, preguntar a la paciente qué sabe ya sobre la disfunción reproductiva que padece y qué expectativas tiene sobre el éxito del tratamiento, que son, en muchas ocasiones, mayores de lo esperado.
3. **“Invitation”**. Invitar a la paciente a que nos oriente sobre cómo quiere recibir la información.
4. **“Knowledge”**. Proporcionar la información en pequeñas porciones, evitando términos excesivamente médicos.
5. **“Emotions”**. Ser empáticos, utilizando tanto lenguaje verbal (“Entiendo que se sienta así al no haber habido embarazo”) como no verbal (por ejemplo, haciendo una pausa y acercándole un pañuelo si la paciente comienza a llorar).
6. **“Strategy”**. Establecer una estrategia terapéutica. Dejar claro en qué plazos se va a realizar el tratamiento. A ser posible, dibujar un esquema temporal del tratamiento que se va a realizar.

CONCLUSIÓN BASADA EN LA EVIDENCIA

Recomendación de grado C

La guía SPIKES puede ser útil para disminuir el estrés emocional tanto del médico como de la paciente a la hora de dar malas noticias.

Recomendación de buena práctica clínica

Se ha de valorar el riesgo que tiene una paciente de tener problemas emocionales tras realizar un tratamiento de reproducción asistida mediante la encuesta SCREENIVF.

RESPUESTA

Existen herramientas útiles, tanto para detectar qué pacientes van a sufrir más estrés emocional, la encuesta SCREENIVF, como para ayudar al clínico a dar malas noticias, la guía SPIKES.



BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Domar AD, Rooney K, Hacker MR, Sakkas D, Dodge LE. Burden of care is the primary reason why insured women terminate in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2018;109(6):1121-6.
- Gameiro S, Boivin J, Dancet E, De Klerk C, Emery M, Lewis-Jones C, et al. ESHRE Guideline: Routine Psychosocial Care in Infertility and Medically Assisted Reproduction-a Guide for Fertility Staff. *Hum Reprod*. 2015;30(11):2476-85.
- Leone D, Menichetti J, Barusi L, Chelo E, Costa M, De Lauretis L, et al. 2017. Breaking Bad News in Assisted Reproductive Technology: A Proposal for Guidelines. *Reprod Health*. 2017;14(1):87.
- Miron-Shatz T, Holzer H, Revel A, Weissman A, Tarashandegan D, Hurwitz A, et al. 2021. 'Luckily, I don't believe in statistics': survey of women's understanding of chance of success with futile fertility treatments. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(2):463-70.



IX	I.1
VIII	I.2
VII	II.1
VI	II.2
V	II.3
IV.6	II.4
IV.5	II.5
IV.4	III.1
IV.3	III.2
IV.2	III.3
IV.1	IV.1
III.3	IV.2
III.2	IV.3
III.1	IV.4
II.5	IV.5
II.4	IV.6
II.3	V
II.2	VI
II.1	VII
I.2	VIII
I.1	IX



Índice analítico

A

- Aborto**, 21, 23, 24, 28, 31-34, 46, 54, 62-64, 69, 70, 80, 85, 117, 146, 157, 170, 179, 180, 184, 227, 233, 234, 236-242, 248, 281, 283
- de repetición, 46, 54, 63, 64, 69, 70, 85, 179, 180, 227, 233, 237, 241
- cribado genético preimplantacional, 178, 181, 237
- factor masculino, 69, 179, 180, 234
- pruebas indispensables, 233
- tratamientos útiles, 237

Actividad

física, *véase* Ejercicio físico

- Adenomiosis**, 54, 75, 117, 118
- disfunción reproductiva, 117, 118

- ADN espermático**, 42, 62, 63, 69, 70, 234, 235, 239, 240

- Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas**, 88, 150, 165, 175, 197, 199, 248
- soporte de la fase lútea, 175

- Alta respondedora**, 141

- Alteraciones epigenéticas**, 257

- Amenorrea**, 42, 47, 97-99, 102, 272, 283

- AMH**, *véase* Hormona antimülleriana

- Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas**, 71, 120

- Anamnesis**, 40, 42, 44, 52, 54, 59, 65, 66, 97, 131, 191, 193, 194
- primera visita, 42, 44

- Andrólogo**, 59

- Aneuploidía**, 21, 28, 29, 62-64, 68, 70, 142, 178, 181, 182, 184, 187, 226, 227, 231, 237, 241

- Anovulación**, 31, 45, 47-49, 99, 102-104, 108, 254

- Antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas**, 88, 150

- Anticonceptivos orales**, 87, 199

- Azoospermia**, 21, 46, 65-68, 129

B

- B-hCG**, *véase* Gonadotropina coriónica humana

- Baja respuesta**, 47, 48, 90, 141, 142, 146, 147, 159-163, 165, 182, 184, 185, 278

- Biopsia embrionaria**, 178, 179

- Blastocisto**, 28, 76, 92, 155, 170, 178-182, 185, 187, 202, 203, 225, 226, 249, 256

- Buen pronóstico reproductivo**, 252

C

- Cafeína**, 33, 34, 64

Cálculo

- dosis de inicio de gonadotropinas, 91, 147
- volumen endometrial, 76, 83

- Cáncer**, 29, 33, 43, 64, 253-255, 257, 266, 267, 269, 270
- cuello uterino, 254
- fertilidad, 29, 30, 33, 34, 35, 64, 253-255, 263, 266-270
- infantil, 33
- preservación de la fertilidad, 263, 266, 267, 269, 270



Cariotipo, 45, 46, 65, 67, 69, 97, 187, 195,
208, 217, 218, 227, 233, 234, 237

Células *natural killer*, 241
uterinas, 83, 234, 235, 241

Chlamydia trachomatis, 45, 46, 79

Ciclo artificial, 167, 170, 171

Cirugía, 43, 48, 50, 52, 74, 109, 111, 119,
121, 122, 142, 155, 197, 238, 266,
280, 283

Citrato de clomifeno, 23, 51, 99, 108, 109,
135-137, 139, 253, 254

Complicaciones perinatales, 173

Consumo de alcohol, 33-35, 43, 88

Coste/efectividad, 133, 145, 151, 234

Cribado, 56, 59, 60, 105, 106, 180, 191,
193-195, 218-220
aneuploidías, 181, 184, 187
donantes, 193-195, 218, 221
genético, 210, 212, 214, 216, 219, 221
de aneuploidías, 181, 184, 187, 237
preimplantacional, 178, 181, 237

Criopreservación, 66, 156, 165, 257, 258,
264, 266, 272-274, 282
de tejido ovárico, 272, 274
ovocitos, 165, 264, 266, 273
preparación endometrial, 167, 168, 170,
171, 199, 200

Criterios

de Bolonia, 90, 159-161, 165
de Rotterdam, 102-104

D

Descarga ovulatoria, 82, 100, 175, 176, 198
agonistas de la hormona liberadora de
gonadotropinas, 100, 175, 176, 198

Diagnóstico genético preimplantacional,
130, 178, 179, 182, 184, 187, 267
indicaciones actuales, 178, 179
número embriones para diagnóstico, 181,
182

Disfunción reproductiva, 19, 21, 22, 26,
27, 39, 42, 43, 45-47, 50, 53, 56, 71,
79, 87, 110, 111, 117, 118, 135, 286
estudio ecográfico, 73
histeroscopia diagnóstica, 53

Disruptores endocrinos, 28, 33

Donación

de gametos, 211, 212, 216, 217
de ovocitos, 29, 30, 98, 151, 173, 174,
190, 193, 196, 202, 203, 216, 225, 284
de óvulos, 179, 196

Donante

de ovocitos, 193, 195, 196, 216, 218
de óvulos, 179, 196, 217
protocolo de estimulación, 139, 159, 196,
247, 269

E

Ecografía, 51-54, 67, 71-74, 76, 77, 82, 97,
113, 114, 117, 118, 148, 153, 194, 227,
234, 235, 239
bidimensional, 71, 73, 76, 77
doppler, 113,
tridimensional, 72, 74, 76, 77, 117, 227

Edad

avanzada, 63, 64, 156, 159, 160, 173,
184-186, 190, 191
materna, 21, 22, 28-30, 155, 157, 164,
173, 174, 178, 179, 181, 233, 237
avanzada, véase Edad reproductiva
avanzada
paterna, 28, 29, 258
reproductiva avanzada, 164, 166, 173

Ejercicio físico, 31, 42, 64, 106

Embarazo múltiple, 99, 108, 109, 127, 133, 135, 136, 138-140, 155, 157, 158

Embriodonación, 173, 174

Embrión, 29, 30, 62, 69, 70, 79, 80, 82, 83, 92, 141, 145-147, 153-158, 163-166, 170, 174, 175, 178-182, 184-190, 199, 200, 202, 203, 225-228, 230, 231, 241, 248-252, 256, 257, 270, 283

Endometrio, preparación, 199, 200

Endometrioma, 51, 87, 110, 111, 114, 120-124

Endometriosis, 34, 42, 50-52, 74, 87, 108, 110, 111, 113-116, 119-124, 129, 253-255

componente

genético familiar, 115

inmunológico, 115, 116

estrategia diagnóstica, 113

etiopatogenia, 110

técnica quirúrgica, 121, 122

tratamiento

médico, 119, 120

de reproducción asistida, 123

y disfunción reproductiva, 111

Entrevista clínica, 42

Epigenética, 256-258

Esterilidad, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 47, 48, 50-54, 60, 62, 83, 85, 99, 103, 127-129, 138, 155, 255, 258, 266

causas psicógenas, 26

de origen desconocido, 48, 128, 129, 138

Estimulación

folicular,

ovárica, 30, 47, 48, 72, 80, 87, 88, 91, 100, 124, 129, 135-139, 141, 144, 147, 150, 151, 160, 165, 166, 181, 196, 197, 228, 249-253, 255, 263, 266, 267, 269, 270, 274, 277, 278, 284

Estradiol, 34, 47, 67, 88, 91-93, 98, 104, 123, 124, 135, 144, 145, 175, 176, 199, 228, 248, 270

Estrés, 26, 27, 31, 42, 43, 111, 121, 239, 285, 286

emocional, 26, 239, 286

psicológico, 27, 285

Estrógenos, 33, 99, 120, 124, 167, 171, 199, 253, 269, 270

Estudio(s)

de la pareja subfétil, 45

de permeabilidad tubárica, 131

ecográfico, 73, *véase también* Ecografía

psicosociales, 26

F

Factor

de crecimiento del endotelio vascular, 247

masculino, 60, 62, 69, 128, 129, 135, 179, 180, 234

Fallo de implantación, 54, 62-64, 80, 83, 85, 86, 179, 184, 225-228, 230, 231, 241

estudios, 227, 228

opciones terapéuticas, 230, 231

Fase lútea, 100, 124, 135-137, 148, 150, 167, 168, 170, 171, 175, 176, 199, 235, 251

Fecundación *in vitro*, 21, 26, 29, 47, 51, 53, 63, 80, 82, 86, 89, 93, 100, 111, 117, 121, 123, 127, 133, 135, 139, 142, 144, 147, 150, 154, 166, 178, 181, 184, 191, 199, 202, 225, 231, 237, 247, 251, 253, 257, 263, 267, 272, 283, 285

primer ciclo y transferencia embrionaria, 81-83, 86, 89, 285

protocolos de tratamiento, 26

soporte fase lútea, 170, 175

tratamientos de estimulación, 88, 147



Fertilidad, 19, 21, 22, 26-35, 39, 40, 42, 48, 50, 51, 53, 54, 57, 64, 73, 79, 80, 108, 128, 131, 133, 134, 155, 249, 253-255, 263, 266-270, 272, 273
femenina, 28
índice de masa corporal, 31, 91, 105, 147, 196, 250, 251
masculina, 56, 57, 64
métodos de preservación, 30, 249, 257, 263, 266, 267, 269, 270, 272
natural, 23, 26-28, 31, 33, 34, 50, 79, 80 y estrés, 26, 27, 31

FIV, véase Fecundación *in vitro*

Fracaso

reproductivo e incompatibilidad inmunológica, 85, 179, 241, 243

Fragmentación del ADN espermático, 28, 34, 43, 62, 64, 69, 70, 227, 234, 235, 239

FSH, véase Hormona foliculoestimulante

G

Gestación múltiple, 51, 203

Gonadotropinas, 23, 31, 34, 48, 51, 91, 100, 108, 109, 120, 135-139, 147, 150, 162, 168, 175, 196, 197, 199, 250, 251-253, 266, 269, 270, 277, 278
bolos, 175, 176
coriónica humana, 82, 98, 100, 139, 165, 168, 175, 197, 230, 250
dosis, 250, 251-253
menopáusica humana, 144, 283

H

Hábito tabáquico, 43

Hepatitis

B, 45, 191, 194
C, 45, 191, 194

Hibridación fluorescente *in situ*, 62, 69, 179, 184, 227, 234
de espermatozoides, 62, 69, 227, 234, 235

Hiperprolactinemia, 23, 42, 47, 66-68, 102, 235

Hipogonadismo, 24, 47, 66-68, 99, 100, 144
hipogonadotropo, 47, 68, 99, 100

Hipotiroidismo, 23-25, 239

Histerosalpingografía, 50, 53, 54, 76, 129, 131

Histeroscopia, 53, 54, 76, 77, 85, 86, 227, 234

Histerosonografía, 54

Hormona

antimülleriana, 47, 71, 87, 91, 98, 121, 142, 147, 159, 197, 248, 250, 273, 283
del crecimiento, 230
foliculoestimulante, 47, 67, 88, 91, 97-99, 102, 144, 162, 165, 175, 277
luteinizante, 34, 40, 47, 67, 98, 99, 102, 135, 144, 150, 165, 168, 175, 196, 248, 277

I

Infertilidad, 19-23, 29-31, 33, 34, 42, 43, 53, 56-60, 63, 67, 76, 79, 80, 99, 103, 110, 111, 178, 253-255, 257, 258

Inmunomodulación, 228, 241, 242

Inseminación artificial, 63, 89, 100, 124, 127, 129, 131-133, 135, 138, 139
cancelación de ciclo, 89, 93, 135, 138-140, 162, 200, 250-252
con semen
conyugal, 127-129
de donante, 68, 127-129, 131, 132
y disfunción reproductiva, 135
indicaciones, 127-129
límite de ciclos coste-eficaces, 133

Inyección intracitoplásmica de espermatozoides, 100, 272
protocolos de tratamiento, 273
soporte de fase lútea, 100

L

Laparoscopia, 50, 52, 76, 77, 109-111, 113, 114, 123, 129, 282

LH, véase *Hormona luteinizante*

M

Malformaciones

congénitas, 33, 43
uterinas, 52, 54, 76, 77, 235

Marcadores

de reserva funcional ovárica, 91, 147
y cálculo de dosis de inicio de gonadotropinas, 91, 147
y predicción de embarazo, 91
ováricos, 91, 142

Marihuana, 34, 35

Metformina, 105-109, 250-252

Microdeleciones del cromosoma Y, 65, 67

Moco cervical, 39, 40, 193

O

Oligomenorrea, 42, 102

Ovodonación, véase *Donación de ovocitos*

Ovulación, 21, 31, 32, 39, 40, 45, 73, 87, 88, 99, 100, 102, 108, 109, 123, 150, 165, 167-170, 196, 199, 247, 249, 269, 270

P

Paciente

normorrespondedora, 141, 142, 144, 145, 184
supuestamente normorrespondedora, 144

Pérdidas gestacionales, 24, 60, 144, 184, 238

Permeabilidad tubárica, 50, 131

Predicción de respuesta folicular, 91

Preparación endometrial, 167, 168, 170, 171, 199, 200

Preservación de la fertilidad, 30, 266, 267, 269, 270, 272

congelación de tejido ovárico, 272, 273
edad máxima, 173, 174, 263
información a pacientes oncológicas, 266
protocolo de estimulación, 269

Progesterona, 39, 40, 43, 80, 82, 83, 100, 104, 111, 124, 136, 137, 145, 150, 151, 167, 168, 170, 171, 175, 197, 199, 200, 228, 238-240, 251

Prolactina, 23, 25, 45, 46, 65, 67, 97, 98, 104, 233, 235

Q

Quistectomía, 51, 121, 122
laparoscópica, 122

R

Recepción de ovocitos, 170, 190

Recuento

de espermatozoides móviles, 57, 127, 128
de folículos antrales, 47, 71, 72, 88, 91, 142, 147, 148, 159, 160, 194, 197, 248, 250, 251, 273, 283
sistemática, 71

Relaciones sexuales programadas, 39, 40, 128

Reordenamientos cromosómicos, 210

Reserva ovárica, 28, 29, 47, 64, 71, 72, 87, 89, 91, 92, 121, 122, 142, 147, 148, 159, 160, 164, 185, 186, 196, 233, 235, 264-268, 272-274, 282

Resistencia periférica a la insulina, 105, 109

Respuesta ovárica, 34, 48, 89-93, 122, 142, 146-148, 159, 162, 165, 197, 250, 251



RFA, véase Recuento de folículos antrales

Riesgo de cáncer, 253-255, 257, 267

Rubéola, 45, 191, 194

S

Seminograma, 56, 57, 59, 60, 69, 73

repetición, 56, 57

sensibilidad y especificidad, 56

SHO, véase Síndrome de hiperestimulación ovárica

Sífilis, 45, 191, 194, 195

Síndrome

de hiperestimulación ovárica, 89, 109, 135, 138, 139, 141, 167, 196, 247, 250, 277

de ovario poliquístico, 32, 47, 51, 102, 103, 108, 109, 251

Soporte intensivo de fase lútea, 175

Subfertilidad, 19, 20, 27, 28, 60, 79, 81, 103, 108

y síndrome de ovario poliquístico, 103, 108

T

Tasa de gestación, 21, 80, 81, 83, 92, 121, 145, 154, 168, 170, 248, 281

acumulada, 21

Técnicas de reproducción asistida, 21, 22, 27, 50, 52, 53, 60, 80, 82, 83, 155, 164, 167, 173, 202, 253, 256

Temperatura basal, 39, 40

Tender loving care, 239, 240

Test

genéticos de receptividad endometrial, 83, 84, 228

de ovulación, 39, 40

Testosterona, 34, 67, 104, 162, 162, 230

Tiotropina, 24, 45, 98, 104, 191, 233, 238

Tolerancia

materna, 241

maternofetal, 241

TRA, véase Tratamientos de reproducción asistida

Transferencia

blastocisto, 155, 202, 203, 226, 249

de dos embriones, 157, 188

en fresco, 155

embrionaria, 73, 76, 80-83, 86, 92, 153, 176, 199, 248, 251, 252

técnica, 153

selectiva de un embrión, 155, 158, 174, 225

Trastorno de la conducta alimentaria, 99

Tratamientos de reproducción asistida, 23, 26, 28, 29, 31, 32, 34, 43, 79, 123, 157, 164, 202, 256, 268, 285, véase también Técnicas de reproducción asistida

edad máxima, 173

Trombofilia, 227, 233, 238

TSH, véase Tiotropina

V

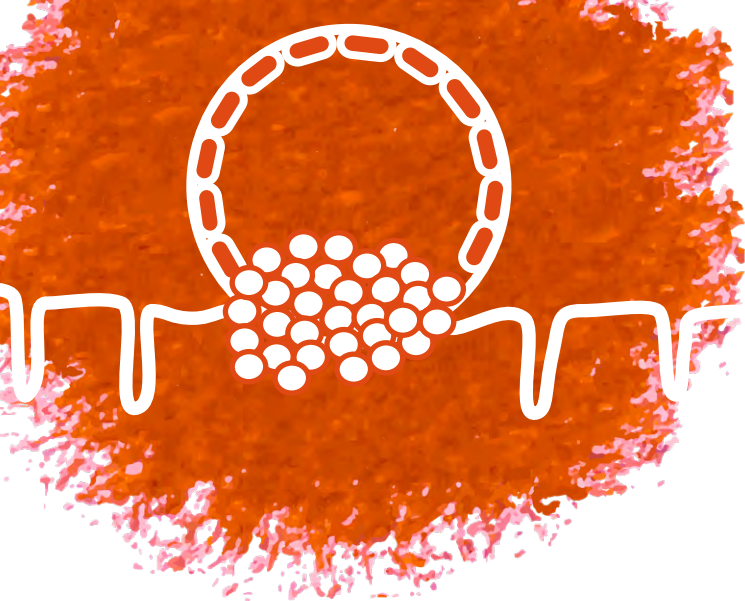
Valoración tubárica e inseminación artificial, 131

VIH véase Virus de la inmunodeficiencia humana

Virus de la inmunodeficiencia humana, 45, 129, 191, 194, 195

Vitrificación, 151, 167, 176, 263

de ovocitos, 30, 185, 248, 249, 251, 263, 266, 269, 272



FERRING
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE ANALÍTICO

AUTORES

I.1

I.2

II.1

II.2

II.3

II.4

II.5

III.1

III.2

III.3

IV.1

IV.2

IV.3

IV.4

IV.5

IV.6

V

VI

VII

VIII

IX