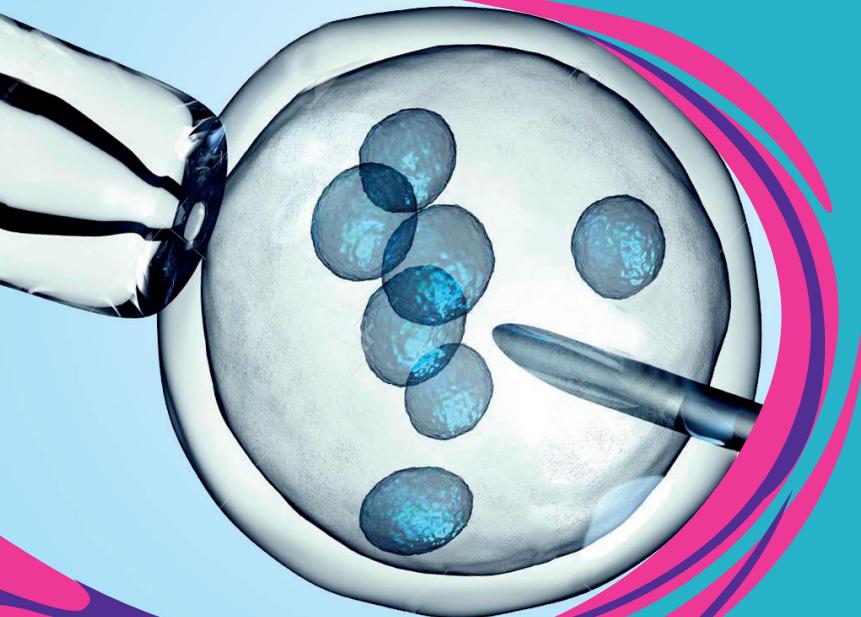


ARTÍCULOS DESTACADOS

Fertilidad

Vol. 3 Nº 11,
julio 2020

Enfoques Terapéuticos
en Reproducción



Validación de la Calculadora de la
Técnica de Reproducción Asistida

Comparación entre la Hormona
Luteinizante y la Gonadotropina
Coriónica Humana

Edad Materna y Embarazo con la
Estrategia de Congelación Total

Ciclos de Congelación Total: Técnicas
de Estimulación Ovárica

Seguridad de la Estimulación Ovárica
en Mujeres con Cáncer Ginecológico

Diagnóstico Genético Preimplantacional

Control de la Fertilidad Mediante la
Congelación de Óvulos

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca

Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaúa, Oscar Levalle, Daniel Levi, Antonio Lorusso, Javier

Lettersberger, Olindo Martinot, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Angel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz,

Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

Comité de Expertos en Obstetricia y Ginecología (OyG)

Lorenzo Abad Martínez, Carlos Abel, José Acosta, Vardeli Alves de Moraes, Francisco Arcia Romero, Vicente Renato Bagnoli, Carlos Barbosa Montenegro, Pedro Barri Ragué, José de Barros Leal, Susana Bassol Mayagoitia, Paulo Belfort, Edgardo Bernardello, Rodolfo Bértola, Roberto Bocanera, Ronald Bossemeyer, Manuel Calbis Pascual, Luiz Camano, Aroldo Fernando Camarco, José Camavena, Thelma Canto de Cetina, Angel Carranza, José Carrera Maciá, Florencio Casavilla, Francisco Chagas Oliveira, Sonia María Coelho, Rafael Comino, Enrique Coppolillo, Elsimar Coutinho, Pedro Daguerre, Ana María Di Costanzo,

Gian Carlo Di Renzo, Jorge Dionisi, Néstor O. Dron, Enzo Dueñas, Roberto Julio Elizalde, Manuel Escudero Fernández, Marco Fábio Prata Lima, Ernesto Fabré González, Aníbal Faúndes, Mirta Fernández, Luiz Ferraz de Sampaio Júnior, Cícero Ferreira Fernandes, David Fusaro, Francisco E. Gago, Jaime de la Garza, Francisco González Gómez, Antonio González González, Jesús González Merlo, Jorge Gori, Hans Wolfgang Halbe, Mónica Graciela Heredia, José Hernández García, José Hernández Martínez, Gerardo Hernández Muñoz, Ada Beatriz Husulak, Javier Iglesias Guiu, Javier Inglesi, Carlos Jakob, Graciela Keklikian,

Eduardo Lane, Enrique H. R. Lastreto, Carlos Lavarello, Baltazar Lema, Marcelo Lemgruber, Leo Lencioni, Antonio Lorusso, Guillermo Lovazzano, Laurival de Luca, João Bosco Machado da Silveira, José María de Magalhaes Neto, Clelia H. Magaril, Daniel Mailand, Joao Carlos Mantese, Maribel Martínez Díaz, José María Méndez Ribas, Javier Moleón Alegre, Rosana E. Molina, Marta Murga, Teresita Emilia Mussin, José Antonio Nascimento Filho, J. Navarro Clemente, Bussamãra Neme, Alejandro Novo Domínguez, Sílvia Oizerovich, Carlos Ortega Soler, María Celeste Osorio Wender, Sérgio Pereira da Cunha, Rosires Pereira de

Andrade, Bautista Pérez Ballester, Patricia Perfumo, Suzana Pessini, Rafael Pineda Araken Irere Pinto, Joao Pinto e Silva, Ernesto Plata Rueda, Miguel Prats Esteve, Edgardo Daniel Rolla, Alberto Roseto, Antonio Rubino de Azevedo, Maurício M. Sabino de Freitas, Antonio Salomao, Carlos Salvatore, Juan San Román Terán, Carlos Sánchez Basurto, José Savino Trezza, Graciela Scagliotti, Jorge Souen, Gustavo de Souza, Giuseppe Sperotto, Gerardo Strada Sáenz, Estela Pozzo Usandivaras de Cima, José Usandizaga, Segundo Valdano, J. Vanrell Díaz, Luiz Carlos Viana, Roberto Votta, Silvina Witis, Marcelo Zugaib.

Fuentes científicas (OyG)

Acta Ginecológica
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica
Actualización Gineco Obstétrica
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC)
American Family Physician
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Clinical Pathology
American Journal of Medicine
American Journal of Obstetrics and Gynecology
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
ANZJOG
Archives of Family Medicine
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Archives of Pediatric & Adolescent Medicine
Arquivos da Maternidade Dr. Alfredo Costa Artemis
Arthritis and Rheumatism
Arzneimittel Forschung (Drug Research)
Atherosclerosis
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology
BMJ
Brazilian Journal of Infectious Diseases
British Medical Journal of Obstetrics and Gynaecology (ex-BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology)
Bulletin du Cancer
Bulletin of the World Health Organization
Calcified Tissue International
Canadian Medical Association Journal
Cancer
Cancer Causes and Control
Chinese Medical Journal
Climateric
Clinical Endocrinology
Clinical Infectious Diseases
Clinical Nutrition
Clinical Oncology
Clinical Therapeutics
Contemporary Obstetrics and Gynecology

Contraception
Critical Care Medicine
Current Obstetrics & Gynaecology Current Therapeutic Research
Current Women's Health Reports
Diabetes Care
Drug Safety
Drugs
Endocrine Reviews
European Journal of Clinical Nutrition
European Journal of Contraception and Reproductive Health Care
European Journal of Endocrinology
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
European Urology
Fertility and Sterility
Geriatrics
Gynaecology Forum
Gynecologic and Obstetric Investigation
Gynecologic Oncology
Gynecological Endocrinology
Hormone Research
Hospital Practice
Human Reproduction
Hypertension
Hypertension in Pregnancy
Infectious Diseases in Clinical Practice
International Journal of Cancer
International Journal of Epidemiology
International Journal of Fertility
International Journal of Gynecological Cancer
International Journal of Gynecological Pathology
International Journal of Obstetric Anesthesia
International Journal of Urogynecology and Pelvic Floor Dysfunction
International Urogynecology Journal
JAMA
Journal of Bone and Mineral Research
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Journal of Clinical Oncology

Journal of Endocrinology
Journal of Family Planning and Reproductive Health Care
Journal of Formosan Medical Association
Journal of Human Hypertension
Journal of Infectious Diseases
Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
Journal of Medical Ultrasound
Journal of Nutrition
Journal of Obstetrics and Gynaecology
Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing
Journal of Pediatric Nursing
Journal of Perinatal Medicine
Journal of Perinatology
Journal of Reproductive Medicine
Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists
Journal of the American Board of Family Practice
Journal of the Society for Gynecologic Investigation
Journal of Ultrasound in Medicine
Journal of Urology
Journal of Women's Health
Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine
Kaohsiung Journal of Medical Sciences
Lancet
Maturitas
Mayo Clinic Proceedings
Médecine et Hygiène
Medicina Clínica
Medicina-Buenos Aires
Menopausal Medicine
Menopause
New England Journal of Medicine
New Zealand Medical Journal
Nutrition
Obstetrical and Gynecological Survey
Obstetricia y Ginecología Latino-Americana
Obstetrics & Gynecology
Obstetrics and Gynecology Clinics of North

America
Osteoporosis International
Pediatrics
Perspectives on Sexual and Reproductive Health
Pharmacotherapy
Placenta
Plastic and Reconstructive Surgery
Postgraduate Medicine
Prenatal Diagnosis
Public Health
QJM
Radiotherapy and Oncology
Reproduction
Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia
Revista Colombiana de Menopausia
Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecologia
Revista Cubana de Higiene y Epidemiología
Revista de Colposcopia
Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Revista Ginecología y Obstetricia de México
Revista Panamericana de Salud Pública
Salud()Ciencia
São Paulo Medical Journal
Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Sexually Transmitted Diseases
Southern Medical Journal
Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy
Trabajos Distinguidos Cardiología
Trabajos Distinguidos Cirugía
Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Trabajos Distinguidos PEDIATRÍA
Toxicological Sciences
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
West Indian Medical Journal

Validación de la Calculadora de la Técnica de Reproducción Asistida



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Validation of ART Calculator for Predicting the Number of Metaphase II Oocytes Required for Obtaining at Least One Euploid Blastocyst for Transfer in Couples Undergoing in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection**

de Esteves S, Yarali H, Alvvigi C y colaboradores

integrantes de ANDROFERT - Centro de Referência para Reprodução Masculina, Campinas, Brasil; Aarhus University, Aarhus, Dinamarca; Università degli Studi di Napoli "Federico II", Nápoles, Italia

El artículo original, compuesto por 16 páginas, fue editado por Frontiers in **Endocrinology** 10(917):1-16, Ene 2020

Introducción

En los últimos años, cada vez son más las parejas que buscan utilizar las técnicas de reproducción asistida (TRA), ya que la maternidad se pospone para edades más tardías. Sin embargo, no solo la edad materna sino las causas y la gravedad de la infertilidad paterna son factores que intervienen en el resultado de tener un embarazo.

Algunos estudios indican que existe una asociación positiva entre el número de ovocitos recuperados y las tasas de nacidos vivos (TNV), en particular, la TNV acumulada. En 2016, el grupo colaborativo *Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualize D Oocyte Number* (POSEIDON) implementó una nueva métrica de éxito: la capacidad de obtener el número de ovocitos necesarios para lograr, al menos, un blastocisto euploide para la transferencia.

Hace poco se desarrolló un modelo predictivo clínico denominado «Calculadora de TRA» para estimar el número de ovocitos en metafase II (MII) necesarios para lograr, al menos, un embrión euploide para la transferencia en cada paciente sometida a TRA. El modelo fue construido sobre la base de datos clínicos y embrionarios de más de 300 parejas infértiles que se sometieron a fertilización *in vitro*/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI, por su sigla en inglés) y biopsia de trofoectodermo para el diagnóstico genético preimplantacional de aneuploidías (DGP-A). El modelo ajustado utilizó como predictores la edad femenina, el origen del esperma ajustado por tipo de azoospermia y los ovocitos MII, para estimar la probabilidad de que un ovocito MII se convierta en un blastocisto euploide. Por último, se creó una calculadora en línea, basada en ecuaciones matemáticas y las probabilidades mencionadas, para predecir el número mínimo de ovocitos MII (MIImin) necesarios para obtener, al menos, un blastocisto euploide para probabilidades específicas de éxito.

El objetivo del estudio fue evaluar la confiabilidad de la calculadora TRA en pacientes sometidas a FIV/ICSI.

Metodología

En este estudio multicéntrico los investigadores utilizaron datos clínicos y embrionarios retrospectivos de 1464 parejas infértiles que se sometieron a FIV/ICSI, independientemente del protocolo de estimulación utilizado, con la intención de someterse a DGP-A.

Las pacientes solo se incluyeron si todos los ovocitos MII recuperados se inseminaron para uso propio, y se sometieron a biopsia los blastocistos viables resultantes. Se excluyeron las pacientes que tenían DGP por translocaciones equilibradas o enfermedades de un solo gen, las mujeres tratadas con ovocitos de donantes, aquellas cuyos ciclos incluían inyección con espermatozoides eyaculado y recuperado quirúrgicamente, las que usaron gametos frescos y congelados de forma simultánea; también se excluyeron los ciclos en los que se realizó DGP-A en blastocistos vitrificados y calentados. El proceso de TRA incluyó estimulación ovárica, recuperación de ovocitos, fertilización, cultivo de blastocistos, biopsia de blastocistos, DGP-A y posterior transferencia de embriones vitrificados y calentados. Los protocolos de estimulación utilizados fueron:

La transferencia de embriones euploides disminuye de manera importante la reducción de las tasas de implantación relacionada con la edad femenina.

Los protocolos de estimulación utilizados fueron: protocolo largo con agonista de GnRH; protocolo con antagonista de GnRH y protocolo de estimulación mínima.

protocolo largo con agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH); protocolo con antagonista de la GnRH y protocolo de estimulación mínima. La monoterapia con hormona foliculoestimulante (FSH) recombinante, la FSH recombinante combinada con hormona luteinizante (LH) recombinante, la FSH recombinante combinada con gonadotropina menopáusica humana (hMG) o LH recombinante, o la monoterapia con hMG altamente purificada se utilizaron para la estimulación ovárica con dosis diarias iniciales que variaron de 150 a 450 UI. Después de 5 días de estimulación, la respuesta ovárica fue monitorizada mediante ecografía transvaginal y mediciones de estradiol para ajustar la dosis diaria de gonadotropina.

Una vez realizada la FIV se efectuó biopsia de trofoectodermo en los días 5-6 del blastocisto. Las muestras se procesaron para amplificación de genoma completo (WGA, por su sigla en inglés) y secuenciación de próxima generación (NGS, por su sigla en inglés). El análisis cromosómico se realizó mediante una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qPCR, por su sigla en inglés). En la NGS, los embriones con menos del 20% de células anormales se clasificaron como euploides, mientras que los embriones con más del 80% de células anormales se consideraron aneuploides. Los embriones en mosaico fueron aquellos con células anormales que van del 20% al 80%. En la qPCR, se informó euploidía cuando se detectó una segregación cromosómica normal en cada uno de los 24 cromosomas.

Durante el procedimiento de validación, los investigadores evaluaron la distribución de los blastocistos euploides y observaron que seguían una distribución binomial negativa. Luego, mediante modelos lineales generalizados y la aplicación del método *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (LASSO, que incluyó ovocitos MII para ajustar los datos), se seleccionaron los factores predictores de la variable de respuesta «blastocisto euploide». Después, se construyó un modelo de regresión logística, utilizando los factores relevantes. La unidad de observación fue la «mujer», mientras que la respuesta fue la pareja (m, n), donde n es el número de ovocitos MII recuperados y m el número correspondiente de blastocistos euploides. El modelo fue validado internamente dividiendo de manera aleatoria los datos en conjuntos de capacitación y validación. Los cuadrados R (~0.25) y el área bajo la curva ABC (~0.70) no difirieron entre los conjuntos de datos de entrenamiento y validación. Las ecuaciones matemáticas y las probabilidades calculadas generadas por el modelo de validación se usaron para determinar el MIImin requerido para obtener, al menos, un blastocisto euploide de acuerdo con las diferentes probabilidades de éxito. Por último, los autores compararon los ajustes generados por el modelo de validación y la calculadora TRA, y evaluaron el valor predictivo de esta última utilizando el conjunto de datos de validación. Los ajustes fueron lo suficientemente cercanos para las probabilidades estimadas de blastocisto euploide por ovocito MII ($r = 0.91$) y MIImin ($r = 0.88$).

Resultados

La media de edad de las mujeres fue de 39.4 años (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 33.0 a 44.0 años), con un número medio de ovocitos MII recuperados por paciente de 6.7 (IC 95%: 1.0 a 16.0). El número medio de blastocistos disponibles para biopsia y DGP-A por paciente fue de 2.1 (IC 95%: 0.0 a 6.0). Se inyectaron un total de 9779 ovocitos MII, lo que resultó en 3108 blastocistos que fueron sometidos a DGP-A. En general, el porcentaje de embriones euploides en la cohorte fue del 42.0%. El número medio de blastocistos euploides por paciente fue de 0.9 (IC 95%: 0.0 a 4.0).

Dada la importancia de la fuente de espermatozoides en la calculadora TRA, que era altamente dependiente de la edad femenina, se incluyó la fuente de espermatozoides en el modelo final. Las probabilidades pronosticadas de que un ovocito MII se convierta en un blastocisto euploide disminuyen progresivamente en función de la edad femenina. El análisis de los resultados embrionarios que podrían haber influido en las probabilidades estimadas de que un ovocito MII se convierta en un blastocisto euploide demostró que los medios relacionados con las tasas de fertilización 2PN y las tasas de blastulación no fueron significativamente diferentes entre los centros de estudio. La Figura 1 muestra la comparación de las probabilidades de euploidía de blastocistos predichas por ovocito MII, entre el modelo de validación y la calculadora TRA. Las curvas representan las probabilidades según la edad femenina y la fuente de espermatozoides. Tanto la edad como el tipo de esperma utilizado para ICSI fueron influyentes; las mujeres más jóvenes y el uso de esperma eyaculado para ICSI se asociaron con mayor probabilidad de tener un blas-

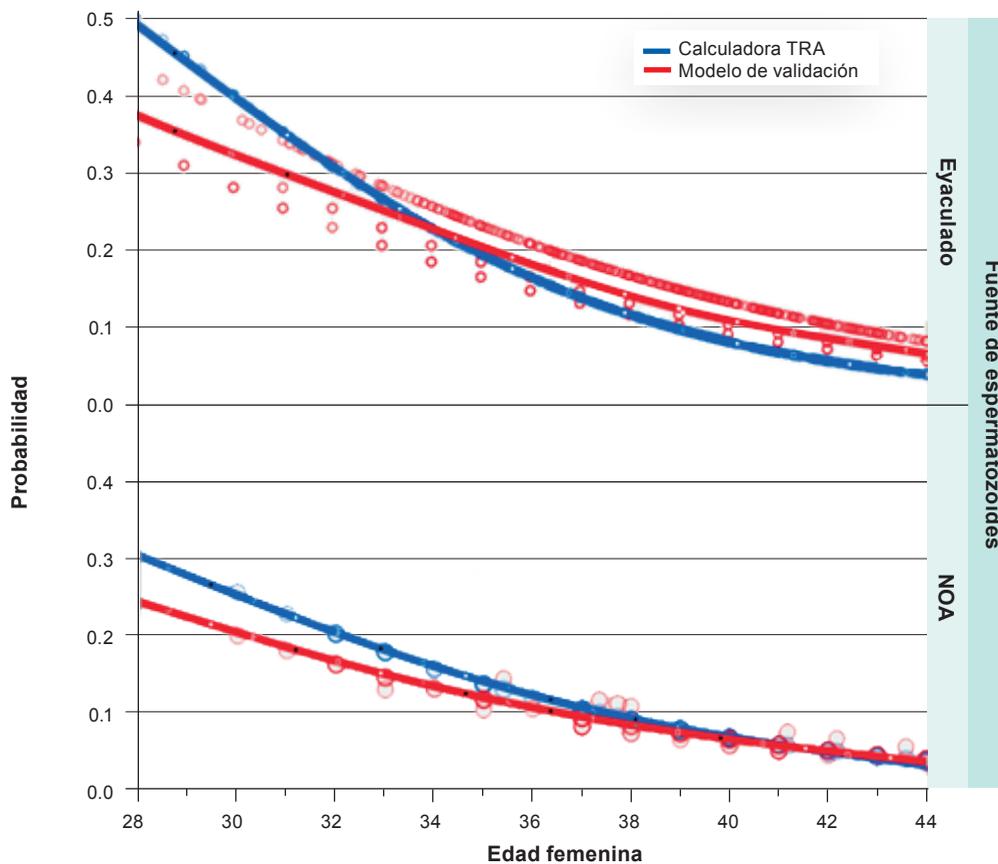


Figura 1. Probabilidad de un blastocisto euploide según la edad femenina y la fuente de espermatozoides (calculadora TRA frente a un modelo de validación).

NOA, azoospermia no obstructiva; TRA, técnica de reproducción asistida.

tocisto euploide por ovocito MII. Los ajustes generados por la calculadora TRA y el modelo de validación fueron similares. La diferencia absoluta media en las probabilidades pronosticadas entre ambos modelos fue de 0.02 (IC 95%: 0.00 a 0.05). Los valores predictivos positivos de la calculadora TRA, es decir, la frecuencia de pacientes con, al menos, un blastocisto euploide entre aquellas que alcanzaron el MII_{min} estimado por la calculadora TRA, fueron del 84.8%, 87.5% y 90.0% para el 70%, 80% y 90% de probabilidades pronosticadas de éxito, respectivamente.

Interpretación y conclusión

La calculadora TRA se centra principalmente en predictores de pretratamiento, en particular, la edad femenina y el tipo de espermatozoides utilizados para la FIV/ICSI, para ayudar con el proceso informado de toma de decisiones. Es importante destacar que el conjunto de datos incluyó parejas infértiles consecutivas sometidas a FIV/ICSI con la intención de tener DGP-A. Esto significa que las pacientes fueron incluidas de manera independiente de tener un blastocisto disponible para la biopsia, del mismo modo en el estudio original de la calculadora TRA. Esta característica del diseño del estudio fue esencial para estimar con precisión el número de ovocitos MII requerido para lograr, al menos, un blastocisto euploide, porque muchas pacientes sometidas a TRA no tienen ovocitos MII recuperados o embriones disponibles para DGP-A.

En términos prácticos, las estimaciones proporcionadas por la calculadora TRA deben analizarse de acuerdo con la probabilidad de éxito (por ejemplo, 70%, 80%, 90%), establecida por el usuario. La calculadora TRA predice eficazmente el MII_{min} necesario para lograr, al menos, un blastocisto euploide en pacientes individuales sometidas a FIV/ICSI. La herramienta de predicción podría usarse para asesorar y planificar tratamientos de FIV/ICSI.

Comparación entre la Hormona Luteinizante y la Gonadotropina Coriónica Humana



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **A Review of Luteinising Hormone and Human Chorionic Gonadotropin when Used in Assisted Reproductive Technology** de Ezcurra D, Humaidan P

integrantes de EMD/Merck Serono, Rockland, EE.UU.; Aarhus University, Aarhus, Dinamarca

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por **Reproductive Biology and Endocrinology** 12(95):1-12, Oct 2014

Introducción

La estimulación de la foliculogénesis en los tratamientos de infertilidad y en las técnicas de reproducción asistida (TRA), se realiza mediante el uso de gonadotropinas extraídas de la orina de mujeres posmenopáusicas. La gonadotropina menopáusica humana (hMG) es una mezcla de la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona luteinizante (LH) y gonadotropina coriónica humana (hCG), así como de otros contaminantes biológicamente activos.

La función ovárica normal –estimulación sobre el crecimiento y la maduración del folículo, la ovulación y el desarrollo del cuerpo lúteo–, depende de la acción coordinada entre la FSH y la LH producidas por la hipófisis anterior. Por su lado, la hCG cobra importancia cuando el embrión está formado y la produce, relevando el papel de la LH sobre la regulación positiva de la producción de progesterona por parte del cuerpo lúteo. Después de 3 a 4 semanas posteriores a la implantación, la placenta comienza a producir progesterona de manera independiente a la hCG. El papel de la hCG cambia y se concentra en la promoción y el mantenimiento del suministro de sangre materna al feto, lo que logra a través de su unión con los receptores de LH/hCG en las arterias espirales del útero, promoviendo la angiogénesis. Además, la hCG participa en la diferenciación de las células placentarias, la prevención del rechazo del tejido fetal-placentario y la promoción del crecimiento del útero acorde con el crecimiento fetal.

En los últimos años, las gonadotropinas recombinantes humanas (rhFSH y rhLH) están disponibles para los tratamientos de TRA y son alternativas a la hMG, sobre todo en las pacientes que requieren la adición de LH en los protocolos de estimulación.

Naturaleza de los productos hMG que contienen hCG

La hCG que se incluye en la hMG no es completamente natural, ya que entre más purificada es la hMG se pierden moléculas de LH que se compensan con hCG exógena para lograr que la relación hormonal FSH:LH sea 1:1. En un estudio de hMG urinaria, los productos menos purificados contienen más LH y menos hCG exógena. Por el contrario, la mayor bioactividad de LH en la hMG altamente purificada (HP-hMG, por su sigla en inglés) se produce por la suplementación con hCG (Tabla 1). Cuando se agrega hCG a la hMG para aumentar su bioactividad de LH, la variabilidad en el contenido de “LH real” y la vida media más larga de la hCG hacen que sea más difícil de controlar la administración del fármaco. Por el contrario, la LH pura, cuyas fuentes incluyen rhLH sola o en combinación con rhFSH, permite una dosificación más precisa y una acción fisiológica para controlar el desarrollo folicular.

La hMG no tiene una pureza del 100% ya que en algunos estudios se han encontrado proteínas contaminantes. Algunas son biológicamente activas y pueden desencadenar eventos adversos. Por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) tiene características mitogénicas y no está presente en la fase folicular; sin embargo, al agregarlo a la hMG puede interferir con el proceso de proliferación celular y con la diferenciación de

La hMG no tiene una pureza del 100% ya que en algunos estudios se han encontrado proteínas contaminantes que pueden afectar la eficacia y la seguridad de los productos con hMG.

Tabla 1. Contenido de LH y hCG (inmunoreactividad) de diferentes preparaciones de hMG en orina.

Producto	LH UI/vial (DE)	hCG UI/vial (DE)	Relación LH/hCG	Estudio
Pergonal®	13.49 (3.6)	3.39 (1.7)	3.98	Wolfenson y col.
Humegon®	5.77 (1.0)	6.86 (1.8)	0.84	Wolfenson y col.
Menopur®	0.29 (5.2)	9.61 (2.3)	0.03	Wolfenson y col.
Menopur®	0.48 (1.7)	9.05 (3.3)	0.05	Wolfenson y col.
Menopur®	0.39 (3.1)	11.06 (1.8)	0.04	Wolfenson y col.
Menopur®	0.85 (0.18)	11.3 (1.0)	0.08	Giudice y col.
Menopur®	3 (2.7-5.3)	10 (9.9-11.2)	0.03	Van de Weijer y col.

hCG, gonadotropina coriónica humana; UI, unidades internacionales; LH, hormona luteinizante; hMG, gonadotropina menopáusica humana.

las células endometriales. La proteína 3 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina regula la proliferación celular, la adhesión y la angiogénesis, y puede suprimir la producción de estrógenos por las células de la granulosa. También se han encontrado priones (asociados con encefalopatías espongiiformes) que no se observan en los productos recombinantes. Al tratar pacientes con TRA, se pretende inyectar solo gonadotropinas como FSH, LH y hCG, pero no contaminantes, para actuar al nivel del eje ovárico, desarrollar folículos y ovocitos maduros que se recuperarán para la posterior fertilización y la producción de embriones para transferir.

Comparación de LH y hCG a nivel molecular y de sus propiedades funcionales

Aunque la hCG puede imitar la bioactividad de la LH, hay varias diferencias a nivel molecular. La LH es una glicoproteína heterodimérica producida por la hipófisis, con una masa molecular de 28 kDa que tiene 92 aminoácidos (aa) en la subunidad alfa y 120 en la beta, mientras que la hCG es un heterodímero con 244 aa y una masa molecular de 36.7 kDa.

La hCG es producida por los sincitiotrofoblastos placentarios y la hCG hiperglicosilada es producida por las células citotrofoblásticas, mientras que la pituitaria produce hCG sulfatada y la subunidad beta libre es generada por tumores malignos no trofoblásticos. La cadena beta (encargada de la especificidad y la actividad fisiológica) de la hCG posee sitios de glucosilación adicionales, ocho para la hCG en comparación con tres para la LH, lo que le da a la hCG una vida media más larga (vida media hCG recombinante por vía subcutánea de 32 a 33 horas, en comparación con 21 a 24 horas para la rhLH).

En cuanto a las propiedades funcionales, algunos investigadores piensan que la hCG es ideal para el desarrollo folicular porque su vida media larga proporciona una estimulación más sostenida de LH. La LH recombinante, por el contrario, tiene una vida media más corta y requiere múltiples inyecciones diarias para mantener el desarrollo folicular. Otra ventaja es que la hCG tiene mayor afinidad por el receptor y es más potente. Estos hallazgos hacen pensar que cuanto más hMG (que contiene hCG) se agrega durante la estimulación, y cuanto antes ocurra esto, más favorable será el resultado.

Al inicio de la ovulación, la FSH actúa sobre las células de la granulosa del ovario para estimular el desarrollo folicular y la aromatización de los andrógenos para la producción de estradiol, mientras que la LH interactúa con las células de la teca para la producción de andrógenos. Con un folículo de 8 a 12 mm, bajo el efecto de la FSH las células de la granulosa expresan receptores de LH, lo que permite que la LH tenga, junto con la FSH, un papel importante en el crecimiento folicular y la maduración de los ovocitos. A mitad del ciclo, el aumento de LH induce la ovulación, la reanudación de la meiosis, la formación del cuerpo lúteo, la luteinización de las células de la teca y la granulosa, y la síntesis temprana de progesterona. A diferencia de la LH, la hCG hiperglicosilada es producida por las células trofoblásticas del embrión (días 4-6) para estimular el cuerpo lúteo hacia la producción de progesterona y el inicio del proceso de implantación. Después de 3 a 4 semanas, la placenta comienza a producir progesterona. La placenta se hace cargo de la producción de hCG, y los niveles máximos de esta hormona se presentan después de las 10 semanas de gestación.

Tabla 2. Diferencias entre LH y hCG.

	LH	hCG
Secretada por	Hipófisis	Embrión y placenta
Papel fisiológico	Apoyar desarrollo folicular (14 días)	Apoyar implantación y embarazo (282 días)
Afinidad de unión	Baja	Alta
Vida media	Corta (23 h sc)	Larga (32-33 h sc)
Acumulación	Leve	Regulación significativa y descendente del receptor de LH
Estimulación del receptor de LH	Fisiológica	Farmacológica
Equivalencia	6-8 UI de LH	1 UI de hCG
Pureza	99%	99% de pureza para rhCG y 70% en HP-hMG (39 contaminantes identificados)
Fuente	rhLH	rhCG, hCG o hMG urinarias
Inducción de la producción de esteroides (testosterona, estradiol y progesterona)	Mayor LH = mayor producción de esteroides	Mayor hCG = mayor producción de esteroides
Sistema de llenado	Llenado por masa	Llenado por masa para rhCG y llenado por UI para hCG/hMG
Activación genética	Diferencial inexplicable	Diferencial inexplicable
Producción de citoquinas	Diferencial inexplicable	Diferencial inexplicable
Producción de embriones de calidad	Sin prueba objetiva	Sin prueba objetiva

h, horas; hCG, gonadotropina coriónica humana; UI, unidades internacionales; LH, hormona luteinizante; sc, subcutáneo, rhLH, hormona luteinizante recombinante humana; rhCG, gonadotropina coriónica humana recombinante; HP-hMG, gonadotropina menopáusica humana altamente purificada; hMG, gonadotropina menopáusica humana.

Aunque ambas se unen al mismo receptor, es más potente la hCG (la respuesta de monofosfato de adenosina cíclico [AMPc] a la LH alcanza una meseta después de 10 minutos frente a 1 hora para la hCG). Las pacientes tratadas con 50 UI/día de hCG mostraron niveles medibles y crecientes de hCG en el transcurso de un ciclo de tratamiento hasta 16.2 ± 3.2 UI/l de hCG, lo que equivale a 113.4 UI/l de actividad de LH. La acumulación de hCG durante el ciclo de ovulación puede conducir a mayor interacción a nivel del receptor LH/hCG. Esto es importante ya que se requiere un nivel umbral de 1.2 UI/l de LH para un desarrollo folicular óptimo. Las diferencias moleculares y funcionales entre LH y hCG se pueden observar en la Tabla 2.

La evidencia clínica sugiere que la rhLH puede proporcionar un soporte más fisiológico del desarrollo del folículo en algunas pacientes, como aquellas con hipogonadismo hipogonadotrófico, mujeres con supresión profunda de LH en un protocolo prolongado con agonistas de la GnRH, pacientes con una respuesta subóptima a la FSH sola (9% a 25% de las pacientes) y algunas mujeres mayores de 35 años.

Conclusión

En el ciclo natural, el papel de la LH es apoyar el desarrollo folicular normal en aproximadamente 14 días, mientras que la función fisiológica natural de la hCG es apoyar la implantación y el embarazo por 9 meses. Sin embargo, cuando se utilizan terapias urinarias para las TRA se agrega hCG a la hMG urinaria para reemplazar la pérdida de LH durante el proceso de purificación y estandarizar el tratamiento. Si bien la hCG tiene actividad similar a la LH, difiere de esta en su mayor potencia y su vida media más larga (mayor duración de acción). La dosis farmacológica de hCG en la hMG puede conducir a una actividad similar a la de la LH excesiva, que causa luteinización prematura, tasas reducidas de fertilización y regulación en disminución de la expresión del receptor de LH/hCG en el compartimento folicular. Por otro lado, la hMG más avanzada disponible contiene una mezcla de FSH, LH y hCG con un 30% de impurezas, incluidos contaminantes biológicamente activos que pueden afectar de forma negativa el éxito del embarazo.

Edad Materna y Embarazo con la Estrategia de Congelación Total



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Effect of Maternal Age on Pregnancy or Neonatal Outcomes among 4,958 Infertile Women Using a Freeze-All Strategy**

de Lin J, Huang J, Wang Y y colaboradores

integrantes de Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Frontiers in Medicine** 6(316):1-8, Ene 2020

Introducción

La criopreservación se emplea cada vez más en el contexto de los ciclos de fertilización *in vitro* (FIV) a nivel mundial, pero las ventajas relativas de este enfoque no se comprenden completamente. Para esta estrategia, todos los embriones se congelan antes de ser transferidos durante un ciclo posterior inducido de forma natural o farmacológica. Después de la transferencia de embriones congelados (TEC), algunos estudios han sugerido que los embarazos únicos tienen más probabilidades de dar como resultado una tasa de natalidad (TN) baja, en comparación con las estrategias de transferencia de embriones frescos. Sin embargo, en un metanálisis de 11 estudios observacionales se determinó que la TEC se asociaba con reducciones en el riesgo de bajo peso al nacer (BPN), parto prematuro (PP) y muerte perinatal (MP), en comparación con los embarazos resultantes de la transferencia de embriones frescos.

Las técnicas de reproducción humana asistida se están realizando cada vez más en mujeres de edad avanzada. El aumento de la edad materna es un factor de riesgo para tasas más altas de resultados negativos maternos y neonatales, incluidos PP, BPN y niños pequeños para la edad gestacional en mujeres que han concebido espontáneamente. Sin embargo, se tiene menos información sobre cómo la edad influye en el riesgo de tales resultados en los embarazos derivados de las técnicas de reproducción humana asistida. Es posible que los resultados del embarazo derivados de la TEC puedan diferir significativamente de los que resultan de la transferencia de embriones frescos debido al entorno endometrial más fisiológico, lo que podría dar lugar a mejores resultados maternos y neonatales.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar cómo la edad materna afecta el embarazo y los resultados neonatales en mujeres que se sometieron a TEC.

Metodología

El análisis fue retrospectivo y no intervencionista. Los investigadores evaluaron los resultados de 4958 mujeres de entre 22 y 50 años que se sometieron al primer ciclo de TEC durante 2017 en el Centro Terciario afiliado a la Universidad Jiaotong de Shanghai. La aplicación de una estrategia de congelación total se decidió antes de iniciar la estimulación ovárica.

El embarazo y los resultados neonatales se compararon entre un grupo control Grupo 1 (< 30 años; n = 1248) y grupos de edad materna más avanzada: Grupo 2 (G2, n = 1831; 30 a 34 años), Grupo 3 (G3, n = 819; 35 a 37 años), Grupo 4 (G4, 522 ciclos; 38 a 40 años), Grupo 5 (G5, 308 ciclos; 41 a 43 años) y Grupo 6 (G6, 230 ciclos; 44 a 50 años). Las pacientes se sometieron a estimulación leve con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o a estimulación ovárica con progestágenos (PPOS, por su sigla en inglés). Para el protocolo con el antagonista de GnRH, las participantes recibieron gonadotropina menopáusica humana (hMG; 150 a 225 UI) desde el día 3 del ciclo menstrual (MC3); una vez que el folículo más grande alcanzó un tamaño > 12 a 14 mm, recibieron 0.25 mg de antagonista de GnRH diariamente hasta

En un metanálisis se determinó que la TEC se asociaba con reducciones en el riesgo de BPN, PP y MP, en comparación con los embarazos resultantes de la transferencia de embriones frescos

Las dosis de hMG se ajustaron de acuerdo con la respuesta ovárica, que se evaluó en función de los niveles séricos de estradiol (E2) y los resultados de la ecografía transvaginal.

el día de la aplicación de gonadotropina coriónica humana (hCG) y triptorelina. Las pacientes que tuvieron estimulación leve, recibieron citrato de clomifeno (25 mg/día) y letrozol (2.5 mg/día) a partir de MC3 en adelante. Las pacientes fueron inyectadas con 150 UI de hMG día de por medio, comenzando el día 6 del ciclo menstrual (MC6). Las pacientes estimuladas mediante el protocolo de progestágeno recibieron 10 mg/día de acetato de medroxiprogesterona junto con hMG (150 a 225 UI) por día, desde el MC3 hasta el día de aplicación de hCG y triptorelina. Cinco días después se realizó ecografía transvaginal para registrar el número de folículos en desarrollo, y se midieron las concentraciones de hormonas séricas. Las dosis de hMG se ajustaron de acuerdo con la respuesta ovárica, que se evaluó en función de los niveles séricos de estradiol (E2) y los resultados de la ecografía transvaginal. En todos los casos, 34 a 36 h después de administrar hCG y triptorelina, los ovocitos se recuperaron y fertilizaron mediante FIV con microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés), basados en las características de la muestra de semen. Luego, los cigotos se cultivaron durante 3 días y se clasificaron según los criterios de Cummins eligiendo los de buena calidad (grado I-II) para la vitrificación. Se cultivaron embriones de menor calidad (grado III-IV) durante un período más prolongado, y luego se utilizaron los criterios de puntuación de Gardner y Schoolcraft para identificar los blastocistos de buena calidad (grado > 3 BC), que se sometieron a vitrificación en los días 5 a 6.

La preparación del endometrio para la TEC se realizó con base en un ciclo natural, estimulación ovárica leve o terapia de reemplazo hormonal. El crecimiento folicular fue monitorizado mediante ecografía transvaginal. Una vez que los parámetros apropiados fueron detectables (grosor endometrial > 8 mm; diámetro folicular dominante > 16 mm, E2 > 150 pg/ml, $p < 1.0$ ng/ml) se evaluaron los niveles de hormona luteinizante (LH) y las pacientes recibieron 5000 UI de hCG en la noche si los niveles de LH eran < 20 UI/l para inducir la ovulación, con la transferencia de embriones después de 5 días. Si los niveles de LH eran > 20 UI/l, se administraron 5000 UI de hCG esa misma tarde y la transferencia embrionaria se realizó 4 días después. La transferencia de blastocistos se efectuó después de 6 o 7 días en función de los niveles hormonales y los hallazgos de la ecografía. Tres días después de la administración de hCG, las pacientes recibieron didrogesterona (40 mg/día) para el soporte de la fase lútea. Las mediciones de beta-hCG sérica y la ecografía se utilizaron para controlar los resultados del embarazo, como la tasa de implantación determinada de acuerdo con la cantidad de sacos gestacionales en relación con el número total de embriones transferidos, la tasa de embarazo clínico, la evidencia ecográfica de un saco gestacional dentro del útero 6 a 8 semanas después de la transferencia, y la baja TN para un ciclo de transferencia determinado (los nacimientos vivos fueron aquellos en los que los bebés presentaron signos de vida después del parto al menos 24 semanas después de la gestación).

Además, los investigadores evaluaron las tasas de PP antes de la semana 37 de gestación y antes de la semana 32, el BPN (peso al nacer < 2500 g), BPN en bebés a término (BPN en recién nacidos al menos 37 semanas después de la gestación), BPN en prematuro, muy bajo peso corporal (peso al nacer < 1500 g) y macrosomía (peso al nacer > 4000 g).

La información se presentó como porcentajes y medias. Los datos continuos se compararon mediante las pruebas de la *t* de Student, mientras que las pruebas de chi al cuadrado se usaron para comparar proporciones. La influencia de la edad materna en los resultados del embarazo se evaluó mediante un modelo de regresión. En este caso, se calcularon los *odds ratios* (OR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%, utilizando como referencia a las mujeres < 30 años. Un valor de $p < 0.05$ fue significativo.

Hubo un aumento significativo en la tasa de aborto con el aumento de la edad materna, mientras que las tasas de implantación, embarazo clínico, embarazo múltiple y nacimientos vivos disminuyeron con el aumento de la edad.

Resultados

Las mujeres de mayor edad presentaron mayor infertilidad primaria, mayor duración de la infertilidad y menor recuento de folículos antrales. En todos los grupos de edad, los defectos de las trompas fueron la principal causa de la infertilidad. Hubo un aumento significativo en la tasa de aborto con el aumento de la edad materna, mientras que las tasas de implantación, embarazo clínico, embarazo múltiple y nacimientos vivos disminuyeron significativamente con el aumento de la edad. La baja TN para el primer ciclo de TEC después de una estrategia de congelación total disminuyó significativamente

te con el aumento de la edad materna, con las disminuciones más pronunciadas en los grupos de edad 35 a 37 y 38 a 40 (baja TN: 51.12% a < 30 años, 43.86% a los 30 a 34 años, 41.64% a los 35 a 37 años, 25.67% a los 38 a 40 años, 15.58% a los 40 a 43 años y 4.78% a los 44 a 50 años). Las tasas de PP, BPN, muy BPN, BPN a término, BPN prematuro y macrosomía fueron comparables entre los grupos de estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados reproductivos según el grupo de edad.

Característica	< 30 años (n = 1248)	30 a 34 años (n = 1831)	35 a 37 años (n = 819)	38 a 40 años (n = 522)	41 a 43 años (n = 308)	44 a 50 años (n = 230)	p
Número de embriones congelados	2278	3277	1418	885	514	383	
Número de embriones viables después de descongelados	2272	3262	1411	879	514	382	
Calidad de los embriones							
Embriones de alta calidad	2262 (9.59%)	3240 (99.93%)	1403 (99.45%)	870 (99.02%)	509 (98.98%)	375 (98.04%)	a, b, c, d, e*
Embriones de baja calidad	10 (0.41%)	22 (0.67%)	8 (0.55%)	9 (0.98%)	5 (0.97%)	7 (1.96%)	
Número de embriones transferidos							
1	342	488	201	143	86	70	a, b, c, d, e
2	1930	2774	1210	736	428	312	
Etapa de desarrollo del embrión al momento de la transferencia							
Embriones en etapa de escisión	2085	3015	1291	808	460	365	a, b, c, d, e*
Embriones en etapa de blastocisto	187	247	120	71	54	17	
Tasa de embarazo clínico por transferencia	56.09% (700/1248)	49.97% (915/1831)	47.99% (915/1831)	36.78% (192/522)	25.00% (77/308)	12.17% (28/230)	a*, b*, c*, d*, e*
Tasa de implantación	40.63% (923/2272)	35.74% (1166/3262)	33.09% (467/1411)	25.03% (220/879)	15.37% (79/514)	7.59% (29/382)	a*, b*, c*, d*, e*
Tasa de aborto	8.43% (59/700)	11.48% (105/915)	12.21% (48/393)	29.69% (57/192)	36.36% (28/77)	64.29% (18/28)	a*, b*, c*, d*, e*
Tasa de embarazo múltiple	31.86% (223/700)	27.43% (251/915)	18.82% (74/393)	14.58% (28/192)	2.59% (2/77)	3.57% (1/28)	a*, b*, c*, d*, e*
Tasa de embarazo ectópico	4.02% (29/722)	3.09% (29/942)	1.51% (6/399)	3.52% (7/199)	2.53% (2/79)	0% (0/28)	a, b, c, d, e*
Tasa de recién nacido vivo	51.12% (638/1248)	41.64% (803/1831)	41.64% (134/522)	25.67% (134/522)	15.58% (48/308)	4.78% (11/230)	a*, b*, c*, d*, e*

a < 30 vs. 30 a 34 años; b 30 a 34 vs. 35 a 37 años; c < 30 años vs. 35 a 37 años; d 38 a 40 años vs. 41 a 43 años; e 41 a 43 años vs. 44 a 50 años; * p < 0.05

Discusión y conclusión

Este análisis proporciona nueva evidencia de que las tasas de embarazo clínico y la tasa de nacimientos vivos disminuyen significativamente con el aumento de la edad materna con la estrategia de congelación total y TEC, mientras que las tasas de aborto espontáneo aumentan con el incremento de la edad materna. No se observó relación entre la edad materna y los resultados neonatales adversos monitorizados.

Los resultados sugieren que, a pesar de tasas comparables de transferencia de embriones morfológicamente buenos en todos los grupos de edad, hubo una reducción dependiente de la edad en la TEC. Estos valores fueron más altos que los valores de baja TN para estudios previamente informados de TEC convencional. Sin embargo, existen varias limitaciones para este trabajo ya que, por su naturaleza retrospectiva, puede haber muchas diferencias asociadas con la edad en las características basales de las pacientes entre los grupos. Además, hubo diferencias en los protocolos de estimulación, la demografía y los métodos de preparación endometrial entre los grupos.

En conjunto, estos resultados sugieren que la estrategia de congelación total puede mediar altas tasas de nacimientos vivos por ciclo de transferencia para mujeres que presentan infertilidad, aunque las tasas de implantación, embarazo clínico, embarazo múltiple y nacimientos vivos disminuyen a medida que aumenta la edad materna. La edad materna no afecta el parto prematuro o el riesgo de BPN en el contexto de una estrategia de congelación total.

Ciclos de Congelación Total: Técnicas de Estimulación Ovárica



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Ovarian Stimulation for Freeze-All IVF Cycles: A Systematic Review**

de Mizrachi Y, Horowitz E, Weissman A y colaboradores

integrantes de Edith Wolfson Medical Center, Holon, Israel

El artículo original, compuesto por 18 páginas, fue editado por **Human Reproduction Update** 26(1):118-135, Ene 2020

Introducción

La transferencia de embriones congelados (TEC) tiene varias ventajas en comparación con la transferencia de embriones frescos, por lo que varias clínicas están realizando la congelación total. Además, el uso cada vez más frecuente de pruebas genéticas para el diagnóstico genético preimplantacional de aneuploidías (DGP-A) y para el diagnóstico genético preimplantacional para trastornos monogénicos/de un solo gen (DGP-M), requiere congelación electiva de embriones hasta que los resultados de la biopsia estén disponibles.

Los objetivos de tratamiento y los protocolos preferidos para el congelado total de los ciclos no se han establecido de forma clara; por ejemplo, el tamaño de la cohorte folicular, el método de supresión hipofisaria, el tipo y la dosis de gonadotropinas utilizadas, la monitorización, los criterios para la estimulación de la ovulación y el tipo de estimulante de la ovulación, que pueden ser diferentes en comparación con los ciclos de embriones frescos. Los autores realizaron una revisión sistemática de la información disponible para todos los aspectos de la estimulación ovárica para el congelado total en los ciclos de fertilización *in vitro* (FIV).

Metodología

Se realizó una búsqueda en Medline, Embase y *The Cochrane Library* mediante las palabras clave relacionadas con el congelado total, la segmentación del ciclo, la tasa acumulada de nacimientos vivos, el diagnóstico genético previo a la implantación, las pruebas genéticas preimplantación para detectar aneuploidías, la preservación de la fertilidad, la donación de ovocitos y la transferencia de embriones congelados y descongelados. Se incluyeron estudios relevantes publicados en inglés entre 2000 y 2018. Los artículos fueron analizados por dos de los autores; el criterio de valoración primario fue la tasa de nacidos vivos (TNV), definida como la tasa de partos resultantes de la transferencia de todos los embriones (frescos y congelados-descongelados) de un mismo ciclo de estimulación.

Resultados

Se incluyeron 69 artículos para la revisión final. El mayor número de estudios se concentra en los embriones frescos con el objetivo de lograr de 10 a 15 ovocitos en el ciclo de FIV. No hay estudios controlados aleatorizados (ECA) que demuestren cuál es el número objetivo en los casos de ciclos de congelado total (CCT). Por lo tanto, el objetivo debe ser individualizado de acuerdo con la edad de la paciente, la reserva ovárica y las circunstancias clínicas. Si bien existen datos que sugieren que la TNV aumenta con el número de ovocitos recuperados, hay preocupaciones con respecto a la seguridad y la recuperación de la paciente luego de estimulación excesiva. Para la mayoría de las pacientes, la mejor estimación es lograr la recuperación de entre 15 y 20 ovocitos en los CCT, lo que representa un buen equilibrio entre seguridad y eficacia.

Las consideraciones prácticas y clínicas que se deben tener en cuenta para las intervenciones de pretratamiento hormonal tienen como fin mejorar la sincronización

El objetivo debe ser individualizado de acuerdo con la edad de la paciente, la reserva ovárica y las circunstancias clínicas.

de la cohorte folicular, para evitar la aparición temprana de un gran aumento de folículos o de hormona luteinizante (LH), para reducir la incidencia de formación de quistes y para programar el ciclo de tratamiento. Entre estos se destacan el uso de píldoras anticonceptivas orales (ACO) y la administración lútea de E2, progestágenos o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). En la búsqueda no se encontraron ECA que aborden los regímenes de pretratamiento relevantes en los ciclos de congelado. El impacto negativo potencial del uso rutinario de ACO en la estimulación ovárica debe evaluarse más y equilibrarse con los beneficios prácticos y médicos de la programación del tratamiento. Aunque falta información sobre los CCT, al parecer las ventajas del pretratamiento hormonal superan los inconvenientes y, por lo tanto, puede incluirse en los regímenes de estimulación ovárica para los CCT.

La estimulación ovárica puede iniciarse en cualquier momento del ciclo menstrual y no necesariamente durante la fase folicular. Esto hace que emergieran los conceptos de “inicio aleatorio” o “estimulación doble/dual”, en el que se realizan dos estimulaciones y recuperaciones de ovocitos en el mismo ciclo. En ambas opciones, congelar todo es inherente al protocolo de tratamiento. Existen datos de calidad moderada que indica que la estimulación en fase lútea o la estimulación de “inicio aleatorio” producen resultados similares a los de la estimulación folicular temprana convencional, y puede ser una opción futura válida en CCT. La estimulación de “inicio aleatorio” se indica en pacientes con oncofertilidad, en las que el tiempo es una consideración importante. Existe una clara necesidad de ECA que aborden la eficacia, la farmacoeconomía y las consecuencias para la salud infantil a largo plazo de la estimulación de “inicio aleatorio”, antes de que pueda recomendarse para ciclos de congelación electiva. Actualmente, el inicio recomendado es un inicio folicular temprano.

Con respecto a las combinaciones de gonadotropinas, los autores confirman que, desde la introducción de las preparaciones de solo hormona foliculoestimulante (FSH), se ha debatido si la actividad de la LH se debe agregar o no a los regímenes de estimulación ovárica, en forma de LH recombinante (rLH), gonadotropina menopáusica humana (hMG) o dosis bajas de gonadotropina coriónica humana (hCG), en pacientes normogonadotrópicas. Durante la búsqueda no se encontró información suficiente sobre el tipo y la fuente de formulaciones de gonadotropina que deben incluirse en los CCT. La población que se somete a estimulación ovárica para congelado total es muy heterogénea, y se debe hacer una individualización de la estimulación ovárica aunque no haya evidencia fuerte al respecto y no se puedan dar recomendaciones firmes. Por ahora, la elección clínica de las preparaciones de gonadotropina dependerá de la disponibilidad, la conveniencia y los costos.

Los estudios que evaluaron la dosis de gonadotropinas que se debe utilizar durante los CCT son controvertidos y poco concluyentes. El concepto de “índice de sensibilidad ovárica”, que es la relación entre el rendimiento de los ovocitos y la dosis total de FSH utilizada durante la estimulación ovárica, sugiere que cuanto mayor sea este índice, mayores serán las tasas de embarazo. De acuerdo con este concepto, una revisión de 658 519 nuevos ciclos de FIV autólogos ha encontrado que la dosis de gonadotropina es un factor independiente que se correlacionó de forma negativa con la probabilidad de nacimientos vivos. En resumen, si bien los efectos directos exactos de las altas dosis de gonadotropina en la calidad de los ovocitos y los embriones siguen siendo desconocidos, la probabilidad de un resultado reproductivo favorable en los ciclos de TEC posteriores, siempre y cuando los blastocistos euploides estén disponibles, respalda la administración de altas dosis de gonadotropina si son necesarias para lograr una cohorte de ovocitos adecuadamente grande.

Desde mediados de la década de 1980 se empezaron a utilizar los agonistas de la GnRH para la FIV. Luego, se introdujeron los antagonistas de la GnRH que causan una supresión inmediata y profunda de la hipófisis, produciendo protocolos más amigables y menos agresivos para la paciente. Otros protocolos utilizados son aquellos con progestágenos (estimulación ovárica provocada con progesterona [PPOS, por su sigla en inglés]), como la didrogesterona o acetato de medroxiprogesterona, que evitan que la LH prematura aparezca durante la estimulación ovárica y no afectan el número de ovocitos recuperados ni la calidad de los embriones obtenidos. El protocolo preferido para la supresión hipofisaria en los ciclos de congelado total parecer ser con antagonistas de la GnRH, los cuales producen resultados comparables a los de los agonistas de la GnRH en ciclos de congelado total. Los protocolos de

La estimulación ovárica puede iniciarse en cualquier momento del ciclo menstrual y no necesariamente durante la fase folicular.

La población que se somete a estimulación ovárica para congelado total es muy heterogénea, y se debe hacer una individualización del tratamiento.

antagonistas de la GnRH incluyen menor riesgo de SHO y mayor comodidad para la paciente, así como la posibilidad de usar un agonista de la GnRH para desencadenar la ovulación. Sin embargo, ocasionalmente, las pacientes con endometriosis o aquellas con foliculogénesis acelerada podrían beneficiarse de un protocolo con agonistas de la GnRH largo que proporciona mejor control de las gonadotropinas endógenas y el crecimiento folicular.

Por su parte, el protocolo preferido como desencadenante de la ovulación en los ciclos de congelado total es el de un antagonista de la GnRH con un activador agonista de la GnRH, ya que tiene el beneficio de eliminar casi por completo el riesgo de SHO, sin comprometer el resultado del tratamiento. Existen estudios contradictorios sobre los posibles beneficios de la activación dual; sin embargo, faltan investigaciones que examinen la TNV después de los ciclos de congelado total. También se debe tener en cuenta que agregar hCG al agonista de la GnRH aumenta el riesgo de SHO. El resto de las recomendaciones se pueden encontrar en la Tabla 1.

Tabla 1. Estimulación ovárica para los ciclos de congelado total: resumen de recomendaciones.

Pregunta del estudio	Recomendación	Nivel de evidencia
r-FSH + r-LH (mínimo-máximo)	0.8 (0.72 a 0.88)	1
Número óptimo de ovocitos	Un número alto de ovocitos recuperados dan como resultado mayor TNV.	2b
Pretratamiento con ACO	El pretratamiento hormonal se puede utilizar para mejorar la sincronización del foliculo y para fines de programación.	2b
Momento de iniciar la estimulación ovárica	El resultado de la estimulación de fase lútea y la de "inicio aleatorio" producen resultados similares a la estimulación ovárica folicular temprana convencional.	2b
Tipo de gonadotropinas	No hay estudios de alta calidad que evalúen el tipo de preparaciones de gonadotropina que deberían usarse en los CCT.	1b
Dosis de gonadotropinas	La dosis de gonadotropinas debe ser individualizada, para alcanzar una gran cohorte de foliculos. No hay evidencia de efectos adversos con dosis altas de gonadotropinas en la calidad y el estado de ploidía de los ovocitos y embriones.	2b
Protocolo de supresión hipofisaria		
Agonista de la GnRH frente a antagonista de la GnRH	El protocolo con antagonista de la GnRH ofrece una buena combinación de eficacia, seguridad y conveniencia y debe recomendarse como el enfoque terapéutico preferido en los CCT.	1a
PPOS	El papel de la PPOS debe evaluarse más a fondo.	1b
Estimulación ovárica		
Agonista de la GnRH frente a hCG	El agonista de la GnRH como desencadenante ofrece una buena combinación de alta seguridad y eficacia y debe recomendarse para CCT.	1b
Estimulación dual	No hay estudios de alta calidad que aborden los problemas de la estimulación dual en los CCT.	1b
Criterios para la activación de la ovulación	No existen estudios de alta calidad que evalúen los criterios de activación de la ovulación en el CCT. La mejor estimación es que un retraso moderado de 2 a 3 días en la activación de la ovulación puede provocar la recuperación de un mayor número de ovocitos maduros y, por lo tanto, podría recomendarse.	1a
Impacto de los niveles suprafisiológicos de E2	No existen estudios de alta calidad que evalúen los efectos de los niveles suprafisiológicos de E2 sobre la seguridad y eficacia de los ciclos de congelación. Hasta ahora, no se han descrito efectos adversos significativos.	2b
Impacto de la elevación de los niveles de progesterona	Los estudios de buena calidad sugieren que la elevación de los niveles de progesterona no afecta el resultado de los ciclos. Los datos recientes de baja calidad que sugieren un efecto adverso sobre la calidad de los ovocitos y los embriones deben investigarse más a fondo.	2a

TNV, tasa de nacidos vivos; ACO, anticonceptivos orales; PPOS, estimulación ovárica provocada con progesterona; hCG, gonadotropina coriónica humana; E2, estradiol; CCT, ciclos de congelado total.

Conclusiones

La información de buena calidad indica que, en los ciclos de congelado total, la TNV se eleva a medida que aumenta el número de ovocitos recuperados. Aunque el riesgo de SHO grave

se elimina virtualmente en los CCT, existen ciertos riesgos asociados con la recuperación de grandes cohortes de ovocitos. Por lo tanto, la estimulación ovárica debe planificarse para producir entre 15 y 20 ovocitos. La fase elegida para la estimulación ovárica es la fase folicular temprana; sin embargo, se puede hacer durante la fase lútea si es necesario. La utilización de antagonistas de la GnRH para estimular la ovulación es el método de elección en los CCT, ya que elimina casi por completo el riesgo de SHO, sin afectar la calidad de los ovocitos ni de los embriones. También se ha sugerido la adición de dosis bajas de hCG para mejorar la calidad de los ovocitos y los embriones, pero se requiere más investigación en los CCT. La información de calidad moderada indica que, en los CCT, un retraso de 2 a 3 días en la estimulación de la ovulación puede resultar en la recuperación de un mayor número de ovocitos maduros, sin afectar la tasa de embarazo.

Seguridad de la Estimulación Ovárica en Mujeres con Cáncer Ginecológico



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Ovarian Stimulation Is Safe and Effective for Patients with Gynecologic Cancer**

de **Akel R, Guo X, Pavone M** y colaboradores

integrantes de **Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, EE.UU.**

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Journal of Adolescent and Young Adult Oncology** 1-8, Ene 2020

Introducción

Debido a la creciente población con cáncer ginecológico, los médicos y proveedores de atención médica están cambiando el enfoque con mayor consciencia sobre la preservación de la fertilidad (PF).

Por varios años el departamento de *Reproductive Endocrinology and Infertility* del *Northwestern Memorial Hospital* ha brindado consejería y tratamiento de PF a las mujeres diagnosticadas con cánceres ginecológicos. Antes de la quimioterapia o la radioterapia, las pacientes pueden elegir la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) para la preservación de ovocitos/embriones o la criopreservación de tejido ovárico (CTO), que es una opción para las mujeres que no pueden esperar la inducción de la ovulación dada la naturaleza agresiva de sus tumores malignos. Actualmente, la información es escasa sobre los efectos a largo plazo de realizar la HOC para la PF antes del tratamiento del cáncer o su impacto en la supervivencia o la recurrencia, aunque la mayoría de los datos parecen ser tranquilizadores en términos de supervivencia libre de cáncer a largo plazo. Las pacientes que se seleccionan de manera adecuada para HOC presentan un riesgo mínimo de reintroducir células malignas con las técnicas de reproducción. Los objetivos de este estudio fueron cuantificar el retraso en el tratamiento del cáncer ginecológico en las pacientes que eligieron someterse a HOC, y determinar si existe una asociación entre la HOC y la recurrencia o mortalidad por cáncer. Los investigadores evaluaron, además, las tasas de embarazo después del tratamiento en los grupos de pacientes que se sometieron o no a la HOC.

Muchas mujeres desconocen los riesgos y la posibilidad de la PF. Los médicos y proveedores de atención médica están cambiando el enfoque con mayor consciencia sobre la PF.

16

Metodología

El estudio fue retrospectivo, y se identificaron mujeres con diagnóstico de cáncer ginecológico que se contactaron con el área de PF del *Northwestern Memorial Hospital*, independientemente de si eligieron HOC o no. También se incluyó un grupo de pacientes para CTO. Entre los criterios de exclusión se encontraban: si las mujeres que se presentaban para PF no tenían cáncer; edad > 45 años; recurrencia del cáncer, o haber recibido quimioterapia antes de la consulta.

Para la HOC se utilizó la hormona foliculoestimulante recombinante, con o sin menotropinas urinarias. Las dosis se basaron en la edad y las mediciones de reserva ovárica. Los autores utilizaron protocolos específico para el ciclo (CS, *cycle-specific*) o de inicio aleatorio (RS, *random-start*); este último permite a las pacientes que desean comenzar la estimulación de inmediato la posibilidad de hacerlo. Para el protocolo CS, las gonadotropinas se empezaron al día 3 de la menstruación, mientras que para el protocolo RS se iniciaron en cualquier punto del ciclo menstrual. La respuesta a los fármacos se evaluó con ecografías regulares y mediciones de estradiol (E2). Las dosis de gonadotropina se ajustaron según los resultados. Para el protocolo CS, una vez que el folículo principal creció al menos hasta 12 mm de diámetro o la E2 alcanzó 300 pg/ml, se aplicó una inyección diaria de antagonista de la hormona liberadora de

gonadotropina (GnRH) para evitar la ovulación. En el protocolo RS, el antagonista de la GnRH se aplicó cuando el nuevo folículo creció al menos a 12 mm. La maduración folicular final se desencadenó mediante una inyección de gonadotropina coriónica humana (hCG) y se realizó la recuperación de ovocitos 36 horas después. No se prescribió letrozol o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos durante la estimulación para pacientes con cáncer sensible a las hormonas, incluido el cáncer de mama. Para la CTO, las pacientes candidatas eran las que tenían antecedentes de ooforectomía para una lesión ovárica cancerosa o benigna. El examen macroscópico y microscópico aseguró la presencia de folículos y normalidad del tejido ovárico para continuar con la criopreservación. El análisis estadístico se hizo mediante la prueba de *chi* al cuadrado, pruebas de la *t* de Student y regresión logística.

Resultados

Se pusieron en contacto para la PF 90 pacientes con una neoplasia maligna ginecológica. De esta cohorte, 32 mujeres se sometieron a HOC, 43 no lo hicieron y 18 se realizaron CTO (3 pacientes tenían HOC y CTO). La mediana de edad (32.96 años para las que se sometieron a HOC) y el tipo de cáncer no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Las pacientes con HOC tuvieron un rango de 1 a 35 ovocitos recuperados. Los días para el próximo tratamiento contra el cáncer en el grupo HOC fueron 36 días, y 22 días para aquellas que rechazaron la HOC (no significativo [NS], $p > 0.05$). El protocolo CS se realizó en 28 pacientes y el protocolo RS solo en 4. Hubo dos recurrencias en el grupo que se sometió a HOC y cuatro en el grupo que no se sometió a HOC. Se produjeron cinco muertes, dos en el grupo de HOC, ninguna en el grupo sin HOC y tres en el grupo de CTO; el 34% ($n = 11$) de las pacientes con HOC volvió a utilizar muestras criopreservadas, de las cuales el 45% ($n = 5$) tuvo un nacimiento vivo.

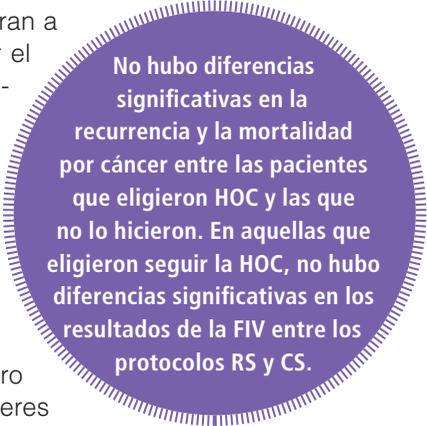
Discusión y conclusión

No hubo diferencias significativas en la recurrencia y la mortalidad por cáncer entre las pacientes que eligieron HOC y las que no lo hicieron. Sin embargo, el grupo de protocolo RS experimentó un retraso un poco más corto en el tratamiento, con una mediana de 24 días hasta el siguiente tratamiento contra el cáncer (rango 21 a 28 días), en comparación con los 38 días del grupo de protocolo de CS (rango 21 a 64 días; $p = NS$).

Las encuestas de calidad de vida han demostrado, de manera constante, que la mayoría de las mujeres jóvenes con diagnóstico de cáncer ven la fertilidad futura como una preocupación importante. Varias asociaciones de obstetricia y oncología recomiendan la asesoría de PF antes del tratamiento, y enfatizan la importancia de derivaciones tempranas a especialistas en reproducción.

Una razón principal para que las pacientes con cáncer no se sometieran a HOC en la corte estudiada fue un tiempo insuficiente antes de iniciar el tratamiento. El uso del protocolo RS ayudaría a mejorar esta preocupación y minimizaría la demora para iniciar el tratamiento de fertilidad; los resultados son coincidentes con los descritos en la literatura, en cuanto a no encontrar diferencias en los resultados entre los protocolos RS y CS convencionales o en la mediana de días para el tratamiento del cáncer después de consultar sobre la PF.

Los hallazgos de este estudio sugieren que someterse a una consulta de PF no retrasa el tratamiento para la paciente, y que realizar tratamientos de HOC no aumenta las tasas de recurrencia de cáncer ginecológico en las mujeres con esta enfermedad. El asesoramiento claro sobre el riesgo reproductivo para las mujeres diagnosticadas con cánceres ginecológicos debe ser el estándar de atención para todas las pacientes. Los investigadores presentan tasas de éxito de nacimientos vivos alentadoras, ya que tanto el cáncer como los tratamientos de fertilidad están experimentando avances importantes.



No hubo diferencias significativas en la recurrencia y la mortalidad por cáncer entre las pacientes que eligieron HOC y las que no lo hicieron. En aquellas que eligieron seguir la HOC, no hubo diferencias significativas en los resultados de la FIV entre los protocolos RS y CS.

Diagnóstico Genético Preimplantacional



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) and Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A): Status and Future Challenges**

de Sciorio R, Tramontano L, Catt J

integrantes de The Royal Infirmary of Edinburgh, Edimburgo, Reino Unido; Lugano Regional Hospital Civico and Italiano Sites, Lugano, Suiza, y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por **Gynecological Endocrinology** 36(1):6-11, Ene 2020

18

Introducción

A finales de la década de 1980 se introdujo el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) en las parejas con riesgo de transmitir una anomalía genética a sus hijos; el proceso consiste en la aspiración de una o más células de un embrión generado por medio de FIV y el posterior análisis genético. Luego, en la década de 1990 se empezó a realizar la selección de embriones euploides para la transferencia para elevar la eficacia del ciclo de FIV, garantizar tasas de implantación más altas o, al menos, menor tiempo hasta el embarazo, mediante el cribado genético preimplantacional (CGP). La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permitió amplificar una pequeña parte del ADN de una sola célula de manera exponencial para que fuera posible analizar una mutación genética, y la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) se creó y se aplicó a la detección de anomalías cromosómicas en los embriones. El CGP se denomina actualmente diagnóstico genético preimplantacional de aneuploidías (DGP-A) y se realiza por medio de biopsias de los embriones para analizar su contenido cromosómico completo de manera de transferir solo aquellos cromosómicamente normales. El objetivo de esta revisión fue aclarar las diferencias entre DGP y DGP-A, y discutir las indicaciones y requisitos actuales para la biopsia embrionaria y las metodologías genéticas utilizadas.

Se empezó a realizar la selección de embriones euploides para la transferencia para elevar la eficacia del ciclo de FIV, garantizar tasas de implantación más altas o menor tiempo hasta el embarazo, mediante el CGP.

DGP y DGP-A

En los primeros ciclos de DGP, se utilizó la amplificación de ADN para identificar enfermedades genéticas ligadas al cromosoma X. Con el progreso de la genética se identificaron cada vez más enfermedades en un solo gen. El DGP también se ha utilizado para identificar anomalías cromosómicas hereditarias, como las translocaciones balanceadas y recíprocas. Con la llegada de la FISH, capaz de detectar anomalías en hasta cinco cromosomas diferentes en pocas horas, fue posible averiguar si el embrión tenía una constitución cromosómica normal, era un portador de translocación o tenía un conjunto de cromosomas desequilibrados.

La prevalencia de anomalías cromosómicas aumenta con la edad materna avanzada, y llega hasta el 80% en pacientes mayores de 40 años, por lo que es importante ofrecer el DGP-A en los casos de FIV para identificar los embriones cromosómicamente normales (euploides) mediante el diagnóstico de aneuploidías de todos los cromosomas. Las indicaciones de DGP-A son: pacientes de edad avanzada, mujeres con fracaso repetido de implantación, mujeres con antecedentes de pérdida recurrente del embarazo (al menos dos abortos previos) con cariotipos normales de pareja o cuando un factor masculino grave es la causa de la infertilidad.

En los primeros estudios realizados sobre la utilización de DGP-A mediante FISH, se observó que la tasa de nacidos vivos era menor en las mujeres con DGP-A. El resultado negativo vinculado con el DGP-A se asoció principalmente a la ineficiencia del análisis genético.

Al utilizar el examen genético y seleccionar los embriones euploides, parece haber mayor probabilidad de implantación, independientemente de la edad materna.

Por esta razón se innovó el cribado genético mediante el cribado exhaustivo de cromosomas para evaluar de manera simultánea el estado de ploidía de los 23 pares de cromosomas, y se cambió la etapa de realización de la biopsia embrionaria a la etapa de blastocisto. Para el diagnóstico genético también se han utilizado las técnicas de micromatrices (*microarrays*), que detectan la pérdida o ganancia de material genético en todos los cromosomas aneuploides; la PCR cuantitativa (qPCR), establecida como una alternativa más rápida y económica capaz de detectar anomalías cromosómicas completas sin perder la precisión del diagnóstico, y la secuenciación de próxima generación (NGS, por su sigla en inglés), que permite el procesamiento de un número extremadamente grande de moléculas de ácido nucleico.

A fines de la década de 1990, la práctica estándar era extender el cultivo de embriones hasta la etapa de blastocisto, así que en muchas FIV se dejó de hacer biopsia en etapa de escisión y se recurrió a la biopsia de trofoectodermo (TEB) en la etapa de blastocisto, la cual tiene ciertas ventajas, como efectuar una biopsia de 5 a 10 células del blastocisto, lo que hace más confiable el diagnóstico genético; tener un efecto menos perjudicial sobre la viabilidad del embrión en comparación con la biopsia al día 3, y reducir el riesgo de mosaicismo. Recientemente, la biopsia del líquido del blastocelo es una nueva fuente de material genético embrionario. Con la introducción de la vitrificación como un método de crioconservación altamente eficiente, es posible combinar la biopsia de blastocisto con la vitrificación y el cribado genético, seguido de calentamiento y transferencia de embriones euploides en un ciclo posterior.

Estado actual del DGP-A

La aplicación del DGP-A se basa en tres estudios controlados y aleatorizados con TEB, que incluyeron menos de 90 pacientes por trabajo, y se realizaron en pacientes con buen pronóstico, por lo tanto tienen baja potencia estadística como para generar una conclusión firme. En otra investigación se incluyeron mujeres < 35 años, en primer ciclo de FIV, sin aborto previo y con cariotipo normal. Las pacientes fueron aleatorizadas de forma prospectiva en dos grupos: el grupo A con cribado cromosómico completo por medio de hibridación genómica comparada por matrices (aCGH) y TEB, y el grupo B con embriones evaluados solo por morfología.

Los resultados mostraron una tasa de embarazo en curso para los grupos A y B del 69.1% y el 41.7%, respectivamente ($p < 0.009$). Otro estudio llevado a cabo en parejas infértiles que se sometieron a FIV (mujeres de entre 21 y 42 años) en el que se realizó análisis molecular con qPCR y cribado exhaustivo de cromosomas en la biopsia de blastocisto, mostró que la tasa de implantación clínica significativamente más alta desde el punto de vista estadístico la tuvo el grupo de DGP-A (79.8%), en comparación con el grupo control (63.2%).

Según los autores, las pacientes con buen pronóstico informaron una mejora significativa en las tasas de embarazo; sin embargo, las mujeres mayores con mal pronóstico fueron consideradas las mejores candidatas para el DGP-A. El resultado relevante de los estudios mencionados debe ser el potencial reproductivo total por ciclo iniciado. Los análisis, por lo tanto, deben incluir transferencias frescas y transferencias posteriores vitrificadas y calentadas con referencia a la intención de tratar. También se debe tener en cuenta el problema asociado con los “embriones mosaico”, que sigue siendo una fuente de debate.

Las
pacientes
con buen pronóstico
informaron una mejora
significativa en las tasas de
embarazo; sin embargo, las
pacientes mayores con mal
pronóstico fueron
consideradas las mejores
candidatas para
DGP-A.

Conclusión

Según la literatura actual, parece que la mejor prueba para el DGP y el DGP-A es realizar TEB y análisis moleculares utilizando NGS. El DGP es una alternativa válida para el diagnóstico prenatal de afecciones hereditarias; sin embargo, refleja solo una parte de la actividad total que involucra las pruebas genéticas en embriones. La utilización del DGP-A todavía está en debate y su éxito dependerá de las estrategias de biopsia utilizadas, en combinación con el análisis genético. Finalmente, parece haber un acuerdo sobre que el mosaicismo es un problema menor cuando se realiza una biopsia TEB en comparación con la biopsia embrionaria en la etapa de escisión. Los individuos deben estar informados sobre las ventajas y desventajas de la DGP-A, y comprender el uso del cribado genético y su eficacia clínica.

Control de la Fertilidad Mediante la Congelación de Óvulos



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Social Freezing of Oocytes: A Means to Take Control of Your Fertility**

de Wennberg A

integrante de Nordic IVF, Gothenburg, Suecia

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por **Upsala Journal of Medical Sciences** 14:1-4, Ene 2020

Introducción

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) se han desarrollado de manera importante en los últimos años; sin embargo, aún hay desconocimiento por parte de las mujeres y de los profesionales de la salud en cuanto al tema de la congelación de óvulos con fines sociales, ya que se piensa, de forma errada, que con la fertilización *in vitro* (FIV) se puede superar el problema de la infertilidad relacionada con la edad de la mujer.

Un estudio reciente de Dinamarca mostró que la fertilidad disminuye aproximadamente un 15% entre los 35 y 40 años, y un 35% anual por encima de los 40 años. Son varias las mujeres conscientes de su potencial de fertilidad en declive, lo que causa estrés en aquellas que no han encontrado una pareja con la que formar una familia. Es un factor clave en salud pública crear mayor conciencia de la disminución de la fertilidad relacionada con la edad y la posibilidad de la congelación electiva de óvulos, también llamada congelación social, para ayudar a las mujeres a reproducirse en el momento que lo deseen. La congelación electiva de óvulos también puede servir como un medio no solo para tener un hijo, sino para aumentar la posibilidad de tener un segundo y tercer hijo, para parejas que tienen su primer hijo bastante tarde.

Esta revisión tuvo como objetivo aumentar el conocimiento sobre la congelación proactiva de óvulos, así como crear más conciencia pública sobre la disminución de la fertilidad relacionada con la edad.

Congelación de óvulos

Las técnicas para criopreservar embriones se desarrollaron durante la década de 1980. Al contrario de la criopreservación de espermatozoides y embriones, los óvulos no fertilizados son más sensibles a esta técnica. Con el paso de los años, las técnicas de crioconservación mejoraron la supervivencia de los ovocitos después de la descongelación, aumentaron las tasas de fertilización y presentaron mejores resultados del embarazo. Al introducir la vitrificación, en la que los ovocitos se enfrían ultrarrápidamente en nitrógeno líquido a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$, en un volumen mínimo de crioprotector, se obtuvieron buenos resultados de calentamiento, con buenas tasas

de fertilización y embarazo. Algunos estudios demostraron que las tasas de nacidos vivos (TNV) después de la FIV con ovocitos vitrificados son comparables a las de las FIV que usan ovocitos frescos. El seguimiento de los niños nacidos después de la vitrificación de ovocitos no ha revelado mayor riesgo de resultado obstétrico adverso o de defectos congénitos. La FIV es necesaria para poder lograr el embarazo con ovocitos criopreservados, por lo que la mujer necesita ser estimulada antes de que los óvulos puedan ser recolectados y criopreservados. Después del calentamiento, los óvulos son fertilizados, con espermatozoides de la pareja o donado, y un embrión se transfiere al útero. La congelación de ovocitos es valiosa por varias razones médicas, como la donación de óvulos, la predisposición genética de insuficiencia ovárica prematura, la endometriosis grave o cual-

Al introducir la vitrificación, en la que los ovocitos se enfrían ultrarrápidamente en nitrógeno líquido a $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$, en un volumen mínimo de crioprotector, se obtuvieron buenos resultados de calentamiento, con buenas tasas de fertilización y embarazo.

quier tratamiento gonadotóxico que pueda provocar insuficiencia ovárica prematura, como el tratamiento oncológico. También puede haber razones éticas o religiosas para congelar óvulos no fertilizados en lugar de embriones. La congelación electiva de óvulos sin razones médicas es controvertida; sin embargo, hoy hay una mejor actitud por parte de la población hacia el procedimiento.

En algunos países como Suecia, el costo de la congelación de óvulos no médica debe ser cubierto por el individuo. Un argumento es que probablemente solo se utilizará un pequeño porcentaje de los ovocitos depositados, por lo que el procedimiento no es rentable. El enfoque es injusto, y se puede argumentar a favor de varios sistemas de financiación para las mujeres que congelan proactivamente sus óvulos durante la juventud, de manera similar a la financiación de la FIV con medios públicos. Las mujeres más jóvenes tienen mejor calidad de óvulos, mejores posibilidades de quedar embarazadas y requieren una dosis hormonal más baja en la estimulación que las mujeres mayores. También es probable que sea más rentable intentar y quedar embarazada con los propios óvulos jóvenes congelados que por ovodonación a una edad más avanzada. Además, hay cuadros que no son puramente médicos, como una reserva ovárica congénita disminuida o una reserva ovárica reducida debido a endometriosis, quistes ováricos benignos u operaciones anexiales unilaterales.

La congelación de ovocitos es valiosa por una variedad de razones, como la donación de óvulos, la predisposición genética de insuficiencia ovárica prematura, la endometriosis grave o un tratamiento gonadotóxico que pueda provocar insuficiencia ovárica prematura.

Momento para la congelación y número de óvulos que se deben congelar

El momento biológicamente óptimo para la congelación de óvulos es a mediados de los 20 años, cuando la fertilidad está en su punto máximo, pero puede no ser rentable en relación con la baja utilización. En un estudio de los Estados Unidos, se observó que la mayor TNV se obtuvo cuando se realizó la criopreservación de ovocitos a edades > 34 años. Hay una diferencia entre efectividad y rentabilidad, y puede ser engañoso sugerir una edad óptima de 37 años para la congelación en general, por lo que las recomendaciones sobre la congelación electiva de óvulos deben basarse en evaluaciones individuales. Además, según algunos datos, puede haber razones para que las mujeres consideren la congelación de óvulos si aún no han encontrado una pareja o no planean un embarazo cuando se acercan a los 35 años.

Es difícil determinar la cantidad ideal de ovocitos, ya que depende de muchos factores, como la edad y la salud materna, la reserva ovárica, los objetivos reproductivos y, también, la salud del padre. Muchas clínicas recomiendan almacenar alrededor de 20 óvulos, lo que para la mayoría de las mujeres significa pasar por el procedimiento más de una vez. Dos modelos de predicción norteamericanos, basados en los tratamientos de FIV/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés), estiman que se necesitan aproximadamente 20 ovocitos para tener alrededor del 75% de probabilidad de lograr, al menos, un niño, siempre que la mujer sea menor de 38 años (Tabla 1). Los modelos también confirman que es poco probable que el intento de preservación de la fertilidad en mujeres de más de 40 años tenga éxito.

La mayoría de las clínicas usan una combinación de edad, recuento de folículos antrales y medición de la hormona anti-mülleriana (AMH) para recomendar a las mujeres de manera adecuada. Observar una reserva ovárica baja a una edad temprana causaría una incitación más fuerte para preservar los ovocitos, pero también aumentaría el costo debido a la necesidad de repetir el procedimiento de congelación.

Varios estudios han demostrado que los óvulos congelados son igual de buenos a los óvulos frescos; sin embargo, los resultados directos del embarazo por congelación electiva de óvulos sin finalidad médica son escasos. En un estudio en el que se presentó una serie de 137 de 1468 mujeres que regresaron por la FIV autóloga, estas conservaron los óvulos por razones médicas y no médicas. La tasa acumulada de embarazo en curso/ TNV por paciente fue casi del 60%.

Determinar la cantidad ideal de ovocitos depende de muchos factores, como la edad y la salud materna, la reserva ovárica, los objetivos reproductivos y, también, la salud del padre. Muchas clínicas recomiendan almacenar alrededor de 20 óvulos.

Varios estudios han demostrado que los óvulos congelados son igual de buenos que los frescos; sin embargo, los resultados directos del embarazo por congelación electiva de óvulos sin finalidad médica son escasos.

Tabla 1. Predicciones de nacidos vivos por edad, con un banco de 20 óvulos.

Edad (años)	Probabilidad de un nacimiento vivo (%)	Probabilidad de dos nacimientos vivos (%)	Probabilidad de tres nacimientos vivos (%)
34	90	66	38
37	75	39	15
42	37	7	1

La información demuestra que la probabilidad de tener un hijo disminuye con la edad en la que se congelan los óvulos. Es necesario considerar los límites de edad tanto para congelar los óvulos como para usarlos. Dado que la probabilidad de un embarazo está muy relacionada con la edad de la mujer en el momento de la congelación, la congelación electiva de óvulos generalmente se desaconseja después de los 38 años. Es más difícil definir un límite de edad superior para intentar un embarazo con óvulos congelados, ya que los embarazos a una edad materna avanzada son más peligrosos que aquellos en edades más tempranas, por el aumento en el riesgo de diabetes, trastornos hipertensivos del embarazo y preeclampsia, así como de complicaciones perinatales. En Suecia, la recomendación es no descongelar los óvulos a una edad superior a 46 años. Aunque, por otro lado, se debe considerar también a la mujer de forma individualizada, pues el envejecimiento es un proceso “individual”.

Conclusión

La mayoría de las mujeres que congelan los óvulos tienen un fuerte deseo de tener un hijo, pero desean compartir su paternidad con una pareja en lugar de ser madres solteras. La congelación electiva de ovocitos es, a menudo, un último recurso. La edad promedio para congelar óvulos es de alrededor de 37 años. Los ginecólogos deben informar que la posibilidad de tener un hijo es mayor a edades más tempranas, pero también informar acerca de la congelación electiva de óvulos junto con otras alternativas reproductivas. La congelación de óvulos por elección no da garantía de tener un hijo, pero ofrece a las mujeres un medio para controlar su fertilidad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT) Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4702-1011
www.siicsalud.com

Los textos de Artículos Destacados (AD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*. Los artículos de AD fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, julio 2020. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.