

ARTÍCULOS DESTACADOS

# Fertilidad

Enfoques Terapéuticos  
en Reproducción

Vol. 2 N° 8,  
agosto 2019

**Asociación entre el Número de Ovocitos Recuperados y las Tasas Acumuladas de Nacidos Vivos en Mujeres de Edad Avanzada**

**Resultados Reproductivos, Obstétricos y Perinatales en Pacientes Sometidas a Tratamientos de Fertilización Asistida**

**Herramientas Informáticas para el Apoyo a las Parejas en Fertilización Asistida**

**Asistencia Reproductiva: Tratamiento Personalizado frente a Tratamiento Estandarizado**

**¿Embriones Congelados o Embriones Frescos en la Fertilización *in Vitro*?**

**Ventajas de la Folitropina Alfa en Comparación con la Menotropina**

**Información Actual sobre las Pruebas Genéticas para la Detección de Aneuploidías en Blastocistos**

# Asociación entre el Número de Ovocitos Recuperados y las Tasas Acumuladas de Nacidos Vivos en Mujeres de Edad Avanzada



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo **Cumulative Live Birth Rates and Number of Oocytes Retrieved in Women of Advanced Age. A Single-Centre Analysis Including 4500 Women  $\geq$  38 Years Old**

de Devesa M, Tur R, Polyzos N y colaboradores

integrantes de Hospital Universitari Dexeus, Barcelona, España, y otros centros participantes

En artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Human Reproduction** 33(11):2010-2017, Nov 2018

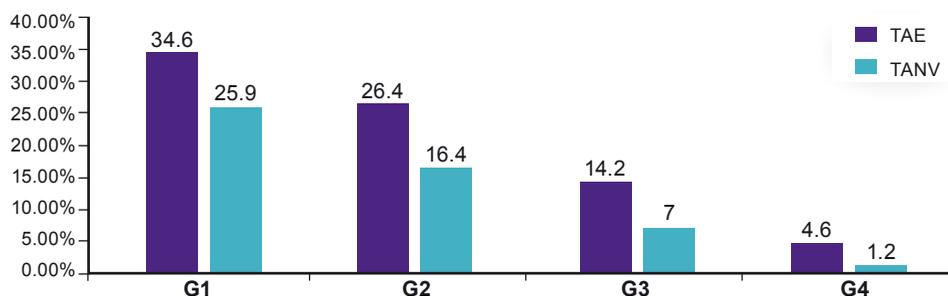
## Introducción y métodos

La tasa acumulada de nacidos vivos (TANV) es el resultado más importante de la fecundación *in vitro* (FIV), desde el punto de vista del éxito del tratamiento. A pesar de que existen numerosos estudios que analizaron la TANV, ninguno se habría enfocado en mujeres de edad reproductiva avanzada, a pesar de que son cada vez más las mujeres que posponen su maternidad y que demandan tecnologías de reproducción asistida. El objetivo del presente estudio fue evaluar las TANV después de un ciclo de estimulación única en mujeres de 38 años o más. El presente estudio fue realizado en Barcelona, entre 2000 y 2013, e incluyó 4570 mujeres  $\geq$  38 años sometidas a su primer ciclo de FIV/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés). Las participantes fueron categorizadas en cuatro grupos según sus edades: Grupo 1 (G1: 1875 ciclos) 38 a 39 años; Grupo 2 (G2: 1380 ciclos) 40 a 41 años; Grupo 3 (G3: 833 ciclos) 42 a 43 años, y Grupo 4 (G4: 482 ciclos)  $\geq$  44 años. Las participantes fueron tratadas con gonadotropinas recombinantes, urinarias o ambas, en un protocolo largo con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), o en uno flexible, con antagonistas de la GnRH. En todos los casos fue utilizada la gonadotropina coriónica humana recombinante (r-hCG) para desencadenar la ovulación. Para los ciclos de transferencia de embriones congelados (TEc) se administró terapia de reemplazo hormonal después de la supresión hipofisaria. El diagnóstico del embarazo se basó en la detección plasmática de la beta-hCG y fue confirmado mediante el latido fetal en la ecografía de la sexta semana de gestación.

## Resultados

Las tasas de fecundación fueron estables en todos los grupos. Sin embargo, el avance de la edad se correlacionó con la disminución del número de ovocitos recuperados, así como el de embriones disponibles y transferidos ( $p < 0.001$ ). De igual modo, las tasas de implantación disminuyeron significativamente con el avance de la edad, de 13.5% en el G1 a 2.2% en el G4, provocando una disminución importante en las tasas de embarazo por ciclo y las tasas de nacidos vivos: de 22.2% en el G1 a 1.2% en el G4. El incremento de la edad también redujo significativamente la probabilidad de criopreservación y el número de embriones supernumerarios congelados ( $p < 0.001$ ). En total se analizaron 1413 TEc, en su mayoría llevados a cabo con congelación lenta. La tasa de supervivencia posdescongelación/calentamiento fue de 75%, sin diferencias entre la congelación lenta y la vitrificación. A pesar de que el número de embriones congelados transferidos en los ciclos no difirió significativamente entre los grupos, en los ciclos de TEc las TNV también disminuyeron con la edad ( $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias significativas en las TNV en los ciclos de TEc entre ambos métodos de criopreservación. Las TANV disminuyeron significativamente con el avance de la edad ( $p < 0.001$ ), siendo esa disminución clínicamente

La edad avanzada se relacionó con la disminución del número de ovocitos recuperados y el de embriones disponibles y transferidos.



**Figura 1.** Tasas acumuladas de embarazo generales y tasas acumuladas de nacidos vivos para cada grupo de edad.

TAE, tasas acumuladas de embarazo; TANV, tasas acumuladas de nacidos vivos.

Grupos: G1: 38 a 39 años, G2: 40 a 41 años, G3: 42 a 43 años, G4:  $\geq$  44 años.

más relevante a los 42-43 años, del G2 al G3 (TANV de 16.4% en el G2 y de 7% en el G3), y con indicios claros de esterilidad en mujeres  $\geq$  44 años con TANV de 1.2%.

Los embriones criopreservados contribuyeron sustancialmente a las TANV en los dos primeros grupos de edad, provocando nacimientos vivos adicionales de 9.7% en el G1, 9% en el G2 y de solo el 2.9% en el G3. Sin embargo, ninguna de las mujeres del G4 tuvo un nacido vivo de las TEc adicionales.

De acuerdo con el modelo predictivo creado, a mayor número de ovocitos recuperados mayor es la probabilidad de un nacido vivo después del uso de embriones frescos o congelados (Tablas 1 y 2). Esto es más evidente en mujeres de hasta 41 años, menos pronunciado en las

**Tabla 1.** Ciclos frescos.

	Grupo 1 (38 a 39 años)	Grupo 2 (40 a 41 años)	Grupo 3 (42 a 43 años)	Grupo 4 ( $\geq$ 44 años)	Valor de p
Ciclos	1875 ciclos	1380 ciclos	833 ciclos	482 ciclos	
Protocolo de tratamiento (%)					NS
Agonista GnRH	68.4	67.6	65.6	64.9	
Antagonista GnRH	28.8	29.9	31.2	30.1	
Otros	2.8	2.5	3.2	5	
Dosis total de gonadotropina	3288 $\pm$ 1352	3614 $\pm$ 1143	3714 $\pm$ 658	3817 $\pm$ 355	< 0.001
Tasa de cancelación (%)	12.9	13.5	19.9	24.7	< 0.001
Nº de ovocitos recuperados (media $\pm$ DE)	8 $\pm$ 6.7	7.2 $\pm$ 6.2	5.5 $\pm$ 5.4	4 $\pm$ 4.4	< 0.001
Método de fertilización (%)					< 0.001
FIV	25.9	30.7	37.8	44.7	
ICSI	65.5	62.7	56.1	50	
Combinado	8.6	6.6	6.1	5.3	
Taza de fertilización (%) (IC 95%)	70.1 (69, 71.3)	70.6 (69.2, 71.9)	67.9 (66, 69.9)	68.2 (65.1, 71.2)	NS
Nº de embriones escindidos (%)	3.9 $\pm$ 2.6	3.7 $\pm$ 2.6	3.2 $\pm$ 2	2.6 $\pm$ 1.8	< 0.001
Tasa de transferencia de embriones (%)	79.8	78.3	66.5	62.7	< 0.001
Nº de embriones transferidos (media $\pm$ DE)	2.1 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.8	2 $\pm$ 0.8	0.003
Tasa de implantación (%) (IC 95%)	13.5 (12.1, 14.8)	9.5 (8.2, 10.8)	5.6 (4.2, 6.9)	2.2 (1.1, 3.4)	< 0.001
Calidad del embrión (media $\pm$ DE)	6.3 $\pm$ 2.3	6.2 $\pm$ 2.3	6.1 $\pm$ 2.2	5.9 $\pm$ 2.3	0.018
Tasa de embarazos					
Por ciclo	29.7	21.9	12.6	4.1	< 0.001
Por óvulo recogido	34	25.3	15.7	5.5	< 0.001
Por embrión transferido	37.2	28	19	6.6	< 0.001
Tasa de abortos	23.2	35.8	48.6	70	< 0.001
TNV	22.2	13.5	6.4	1.2	< 0.001

GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; DE, desviación estándar; FIV, fertilización *in vitro*; ICSI, inyección intracitoplasmática de espermatozoides; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; TNV, tasa de nacidos vivos; NS, no significativo.

**Tabla 2.** Ciclos congelados.

	Grupo 1 (38 a 39 años)	Grupo 2 (40 a 41 años)	Grupo 3 (42 a 43 años)	Grupo 4 (≥ 44 años)	Valor de p
Tasa de criopreservación	38.9%	32%	21.4%	13.1%	< 0.001
Número de ciclos descongelados	730	442	178	63	
Número de TEc con transferencia	594	395	167	57	
Número de embriones transferidos (promedio ± DE)	1.9 ± 0.7	2 ± 0.7	1.8 ± 0.7	1.9 ± 0.7	Insignificante
Tasa de implantación (IC 95%)	14.2% (12 a 16.3)	12.9% (10.3 a 15.4)	5% (2.3 a 7.7)	3.1% (0 a 6.7)	
Tasa de embarazo/ciclo	23.7%	21.3%	7.8%	5.3%	< 0.001
Tasa de aborto	34.8%	47.6%	61.5%	100%	0.016
TNV/ciclo	14.1%	10.4%	3%	0%	< 0.001

TEc, transferencia de embriones congelados; DE, desviación estándar; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; TNV, tasa de nacidos vivos.

de 42 a 43 años y sin ningún beneficio claro en mujeres ≥ 44 años. Estas últimas no podrían alcanzar nunca una TANV de 3% independientemente del número de ovocitos recuperados.

## Discusión

La TANV alcanzó valores de 25.9% en mujeres de 38 a 39 años y 16.4% en las de 40 a 41, pero tuvo una disminución significativa de casi el 60% en las de 42 a 43 y el tratamiento sería ineficaz en mujeres ≥ 44 años. El valor del incremento en el número de ovocitos recuperados y de la transferencia de embriones supernumerarios criopreservados en la TANV fue observado en mujeres de hasta 41 años; en las pacientes de más edad no se observaron beneficios o estos fueron escasos. Al igual que en otros estudios, la presente investigación indicó que el número de ovocitos recuperados y la generación de excedentes de embriones criopreservados podría aumentar las TANV. Sin embargo, este efecto podría deberse a una mejora en el rendimiento del ciclo fresco. La ineficacia de los ciclos de FIV en mujeres de edad avanzada estaría asociada con el incremento relacionado con la edad de las tasas de aneuploidía embrionaria. El número de ovocitos recuperados parece estar asociado con la TANV; esto sugiere que el rendimiento de ovocitos podría utilizarse para evaluar las tasas de éxito en la FIV.

## Discusión y conclusión

El número de ovocitos recuperados estaría asociado con la TANV en mujeres de edad reproductiva avanzada. Sin embargo, este beneficio estaría restringido principalmente a mujeres de hasta 41 años. Las pacientes mayores de 43 años no obtendrían ningún beneficio en la TANV, independientemente del número de ovocitos recuperados, y por lo tanto no se les recomienda realizar la FIV con sus propios ovocitos. Para los otros grupos de edades, las recomendaciones deben tener en cuenta la edad y la respuesta ovárica esperada.

# Resultados Reproductivos, Obstétricos y Perinatales en Pacientes Sometidas a Tratamientos de Fertilización Asistida



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Fresh Versus Elective Frozen Embryo Transfer in IVF/ICSI Cycles: a Systematic Review and Meta-Analysis of Reproductive Outcomes**

de Roque M, Haahr T, Humaidan P y colaboradores

integrantes de **ORIGEN-Center for Reproductive Medicine, Río de Janeiro; Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brasil; Aarhus University, Aarhus, Dinamarca**

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por **Human Reproduction** 25(1):2-14, Ene 2019

6

## Introducción y objetivos

Entre los protocolos de fertilización *in vitro* existen diversas técnicas de transferencia embrionaria; entre ellas, la transferencia embrionaria en fresco (TEf) y la transferencia embrionaria congelada electiva (TEc), también denominada “congelado total”, transferencia embrionaria diferida o segmentación cíclica. La TEc consiste en congelar todos los embriones y realizar la transferencia en el ciclo subsiguiente. Inicialmente, esta técnica se indicaba en pacientes hiperrespondedoras o con mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO); sin embargo, en la actualidad, muchas clínicas de fertilidad han adoptado un enfoque liberal al respecto. La discusión se focaliza en si la TEc debe ser ofrecida a toda la población general de pacientes en tratamiento de fertilización *in vitro*/inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI, por su sigla en inglés) o solo a grupos específicos.

Se ha sugerido que la estimulación ovárica controlada (EOC) podría conducir a efectos adversos en el endometrio y perturbar la interacción embrión-endometrio. Probablemente estos hallazgos se relacionan con niveles suprafisiológicos hormonales alcanzados al final de la EOC, especialmente al aumento de progesterona en la etapa folicular tardía, que podría inducir un adelanto endometrial y derivar en un endometrio “desfasado” perjudicial para la implantación. Estos posibles efectos adversos inducidos por la EOC desaparecen en el ciclo siguiente, por lo cual se piensa que la TEc podría lograr mejores resultados reproductivos y también disminuir el riesgo de SHO.

Anteriormente se han realizado metanálisis de la comparación entre TEc y TEf, pero principalmente basados en estudios observacionales. En los últimos años han surgido muchos avances en las técnicas de reproducción asistida y, consecuentemente, nuevas publicaciones y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA).

La presente revisión sistemática y metanálisis se basó exclusivamente en ECCA con el objetivo de proveer una actualización sobre el impacto de la TEc, en comparación con la TEf, en cuanto a los resultados reproductivos, obstétricos y perinatales en ciclos de FIV/ICSI.

## Pacientes y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de ECCA que comparó resultados reproductivos de TEf y TEc en ciclos de FIV/ICSI, desde enero de 2016 hasta junio de 2018, en las bases de datos PubMed, Medline y Embase.

El criterio de valoración primario fue la tasa de nacidos vivos (TNV) por mujer aleatorizada. Los criterios de valoración secundarios fueron la TNV acumulada y las tasas de implantación, de aborto, de SHO, de embarazo ectópico, de parto pretérmino, de bajo peso al nacer, de hipertensión inducida por el embarazo, de preeclampsia y de anomalías congénitas.

Se realizó un análisis en los siguientes subgrupos: según la respuesta ovárica (pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos [SOP]/hiperrespondedoras o sin SOP/normorrespondedoras), el método de criopreservación (vitrificación o congelamiento lento), la selección embrionaria

La TEc podría lograr mejores resultados reproductivos y también disminuir el riesgo de SHO.

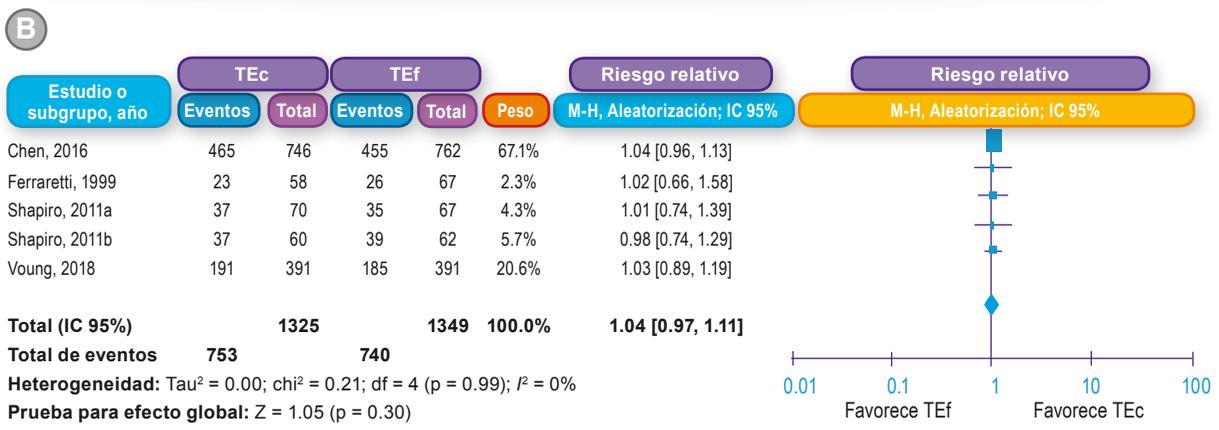
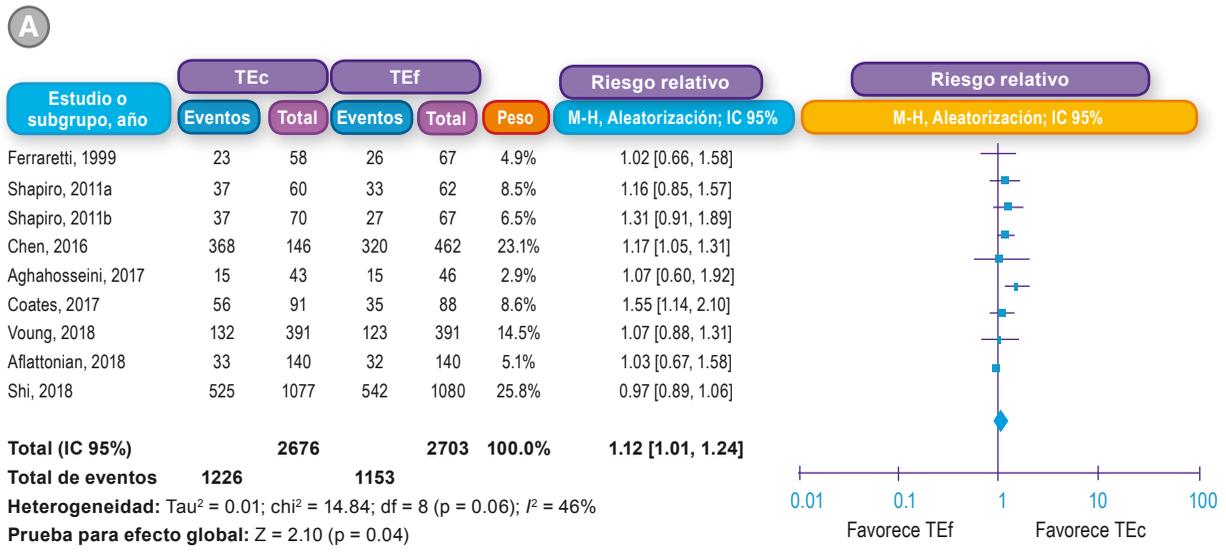
(con prueba genética preimplantacional para aneuploidía [PTG-A] y sin PTG-A), el estado de desarrollo embrionario (escisión o blastocisto) y las diferentes intervenciones para soporte de la fase lútea (progesterona administrada por vía oral, vaginal o intramuscular).

Se realizó un análisis cuantitativo por intención de tratar. Para evaluar la calidad de la evidencia se aplicó el sistema GRADE. Los datos correspondientes a resultados dicotómicos se agruparon para establecer el riesgo relativo, con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se seleccionaron para el análisis 11 estudios que incluyeron 5379 mujeres aleatorizadas para TEc o TEf. En cuanto al criterio de valoración primario, se observó que, globalmente, la TEc aumentó de manera significativa la TNV en comparación con la técnica TEf, pero no influyó en la TNV acumulada. En el análisis de subgrupos este beneficio se mantuvo en pacientes con SOP/hiperrespondedoras, en quienes la TEc se detectó en estadio de blastocisto, cuando se utilizó progesterona de soporte para la fase lútea por vía intramuscular y en pacientes con prueba de selección embrionaria (PGT-A).

Respecto de los criterios de valoración secundarios, se observó que con la TEc el riesgo de SHO era menor, pero el de preeclampsia mayor, en comparación con la TEf. No hubo diferencias significativas en los parámetros restantes.



**Figura 1.** Diagrama de bosque que compara tasa de nacidos vivos luego de las transferencias embrionarias en fresco y congelada electiva. Análisis por intención de tratar para A: tasa de nacidos vivos y B: tasa de nacidos vivos acumulada luego de 12 meses.

TEf, transferencia embrionaria fresca; TEc, transferencia embrionaria congelada; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; RR, riesgo relativo

En la Figura 1 se observa un diagrama de efectos que compara ambas técnicas de transferencia embrionaria en cuanto a TNV y TNV acumulada en un seguimiento a 12 meses. El análisis sensitivo solo tuvo un impacto significativo en el tamaño del efecto agrupado concerniente al peso medio de nacimiento.

## Discusión y conclusiones

Si bien el presente estudio indica superioridad en la TNV con TEc en la población global que se somete a FIV/ICSI, en el análisis sensitivo, al excluir un estudio que compara ciclos de TEC PGT-A en el estadio de blastocisto con TEf en el día 6, las diferencias en la TNV desaparecen. No hubo diferencias significativas en la TNV acumulada entre ambas técnicas, hallazgo similar al observado en una revisión Cochrane reciente de 2017. Además, el análisis de subgrupos revela que este efecto solo se mantuvo en mujeres hiperrespondedoras en quienes se utilizó progesterona intramuscular para soporte de la fase lútea en el ciclo de TE de congelamiento-descongelamiento y en parejas sometidas a PGT-A.

La calidad de la evidencia, según GRADE, es baja, probablemente por la heterogeneidad interestudio. Por otro lado, la población de 5379 pacientes fue elevada y adiciona confianza a la estimación del efecto. Solo un estudio valoró el tiempo hasta el embarazo y demostró un aumento en este parámetro con la TEc, en comparación con la TEf (diferencia absoluta: 1.4 meses; IC 95%: 0.95 a 1.84;  $p < 0.001$ ).

En cuanto a la hipótesis de que la EOC podría afectar la receptividad endometrial, un ECCA que evaluó pacientes con progesterona elevada el día de la descarga no encontró diferencias en la TNV, dato congruente con revisiones recientes. No existe información suficiente para recomendar la TEc basada en el aumento de progesterona durante la fase folicular tardía.

Solo se observaron beneficios cuando la progesterona para soporte lúteo se administró por vía intramuscular y no por vías oral ni vaginal, probablemente porque por estos medios no alcanza los niveles séricos de progesterona necesarios. Este hallazgo puede estar sesgado debido a que el ECCA que lo evalúa utilizó progesterona intramuscular, principalmente en pacientes hiperrespondedoras sometidas a PGT-A.

Con respecto a la PGT-A, se evaluó en un estudio que observó una TNV mayor con TEC, pero, al ajustar por edad de la mujer y por el número de ovocitos en la segunda metafase, la diferencia pasa a ser no significativa (*odds ratio* [OR]: 2.1; IC 95%: 0.95 a 4.68).

La información que favorece a la TEc para la reducción del riesgo de SHO es de baja calidad. Los estudios presentaron una heterogeneidad sustancial ( $I^2 = 76\%$ ); sin embargo, el resultado no fue modificado por el análisis sensitivo.

Todos los ECCA utilizaron gonadotrofina coriónica humana (hCG) para la descarga en ambas ramas de análisis, salvo uno que empleó agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). En este último, la tasa de SHO fue similar en ambos grupos. Colectivamente, la información actual sugiere que la TEc es superior a la TEf en reducir el riesgo de SHO, tanto en normrespondedoras como en hiperrespondedoras que utilizaron descarga con hCG. En quienes se emplearon agonistas de la GnRH la información es poco clara.

Datos de calidad moderada sugieren mayor riesgo de preeclampsia con TEc que con TEf, similar a lo informado por estudios previos. Posiblemente, esto se deba al cebado endometrial realizado con estrógenos durante los ciclos artificiales de TE. Una investigación no encontró diferencias cuando la TEc se realizó en un ciclo natural. En cuanto a embarazo ectópico, parto prematuro y anomalías congénitas, no hubo diferencias entre los grupos.

No existen en la actualidad datos clínicos que apoyen el uso indiscriminado de TEc para toda la población que se somete a FIV/ICSI. Sobre la base de los ECCA disponibles, sería apropiado utilizar esta técnica en pacientes con riesgo elevado de SHO, en hiperrespondedoras y en quienes se realizaron PGT-A en el estadio de blastocisto. Por el contrario, el uso de TEc en otros escenarios clínicos no produciría beneficios clínicos, obstétricos ni perinatales. La aplicación de la TEc debe ser individualizada.

Son necesarias futuras investigaciones que confirmen los hallazgos y que evalúen parámetros adicionales reproductivos, obstétricos, perinatales, neonatales y de la infancia con ambas técnicas enunciadas.

La información sugiere que la TEc es superior a la TEf en reducir el riesgo de SHO, tanto en normrespondedoras como en hiperrespondedoras que utilizaron descarga con hCG.

# Herramientas Informáticas para el Apoyo a las Parejas en Fertilización Asistida



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **A Novel Predictive Model to Estimate the Number of Mature Oocytes Required for Obtaining at Least One Euploid Blastocyst for Transfer in Couples Undergoing in vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: The ART Calculator**

de Esteves S, Carvalho J, Bento S, Santos J

integrantes de ANDROFERT Centro de Referência para Reprodução Masculina, Campinas, Brasil, y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 14 páginas, fue editado por **Frontiers in Endocrinology** 10(99):1-14, Feb 2019

## Introducción

El éxito de la tecnología de reproducción asistida (TRA) ha sido informado tradicionalmente como la tasa de nacimientos vivos. Sin embargo, el empleo de técnicas de testeo genético preimplantación (TGPI) y la criopreservación de embriones ha permitido la introducción de nuevos indicadores de eficacia. En 2016 se formó un grupo colaborativo de profesionales en TRA con el fin de proponer como indicador el número de ovocitos necesarios para lograr al menos un blastocisto euploide para transferencia. Esto es debido a que la transferencia de embriones euploides reduce de forma pronunciada la disminución relacionada con la edad de las tasas de implantación.

El objetivo de este trabajo fue evaluar los factores que influyen la ploidía de un embrión y estimar la probabilidad de euploidía en un blastocisto como función de cada ovocito maduro recuperado. Se emplearon ovocitos maduros dado que son las gametas con mayor capacidad de obtención de un desarrollo embrionario hasta el estadio de blastocisto. Luego, se elaboró un modelo integrado predictivo compuesto de factores de riesgo pretratamiento para estimar el número mínimo de ovocitos maduros necesarios para lograr al menos un blastocisto euploide para transferir.

## Metodología

Se seleccionaron parejas infértiles, en quienes se implementaron TGPI y fueron evaluadas en cuanto a sus factores de riesgo para infertilidad. Luego se realizó un procedimiento de estimulación ovárica estándar con hormona foliculoestimulante (FSH) y se recuperaron los ovocitos. Estos ovocitos fueron sometidos a un procedimiento de fertilización *in vitro*, el cual se conformó mediante la visualización de 2PN y dos cuerpos polares a las 16 a 18 horas posimplantación.

Se realizó una biopsia de trofoectodermo y un test genético para determinar la ploidía de los embriones. Posteriormente se empleó un modelo binomial negativo para modelar la cantidad de blastocistos euploides y el método LASSO para la selección de la variable.

## Resultados

Se incluyeron 347 pacientes; la media de edad de las mujeres fue de 38.9 años, con un promedio de ovocitos recolectados de 6.3 por paciente. La cantidad media de ovocitos disponibles para las biopsias de trofoectodermo fue de 2.1 por paciente. En total se inyectaron 2520 ovocitos maduros, que resultaron en 882 blastocistos sometidos a TGPI. El porcentaje de embriones euploides fue de 34.8%.

Para la selección de variables se empleó el modelo LASSO, un modelo generalizado lineal. Se escogió una distribución binomial negativa dado que se ajustaba correctamente al modelo. El modelo ajustado eligió la edad de la mujer, la fuente de esperma y la cantidad de ovocitos maduros como predictores ya que existían asociaciones entre estas variables y la respuesta al tratamiento. En particular, la edad de la mujer fue el factor principal para la predicción de la

Las técnicas de testeo genético preimplantación y la criopreservación de embriones constituyen nuevos indicadores de eficacia de la reproducción asistida.

probabilidad de obtener un blastocisto euploide. La diferencia en el logaritmo de la probabilidad de acuerdo con la edad ajustada según el origen del espermatozoides fue de 30.9 ( $p < 0.0001$ ). La cantidad de ovocitos maduros también se asoció de forma significativa a la respuesta "al menos un blastocisto euploide". Este parámetro fue incluido en un modelo final como parte de la variación en la respuesta en asociación con la euploidía del blastocisto.

El modelo predictivo final fue desarrollado mediante el empleo de un análisis de regresión logística validado. Se evaluó también la capacidad predictiva del modelo mediante una curva ROC de eficacia diagnóstica, el cual arrojó un resultado óptimo. Mediante este modelo se calculó la probabilidad de obtener un blastocisto euploide por cada ovocito maduro recuperado y la cantidad mínima de ovocitos necesarias para obtener al menos un blastocisto euploide para diferentes probabilidades de éxito del tratamiento. Estas probabilidades estimadas disminuyeron con la edad femenina y la fuente de espermatozoides; estas variables, junto con la cantidad de ovocitos maduros fueron los predictores.

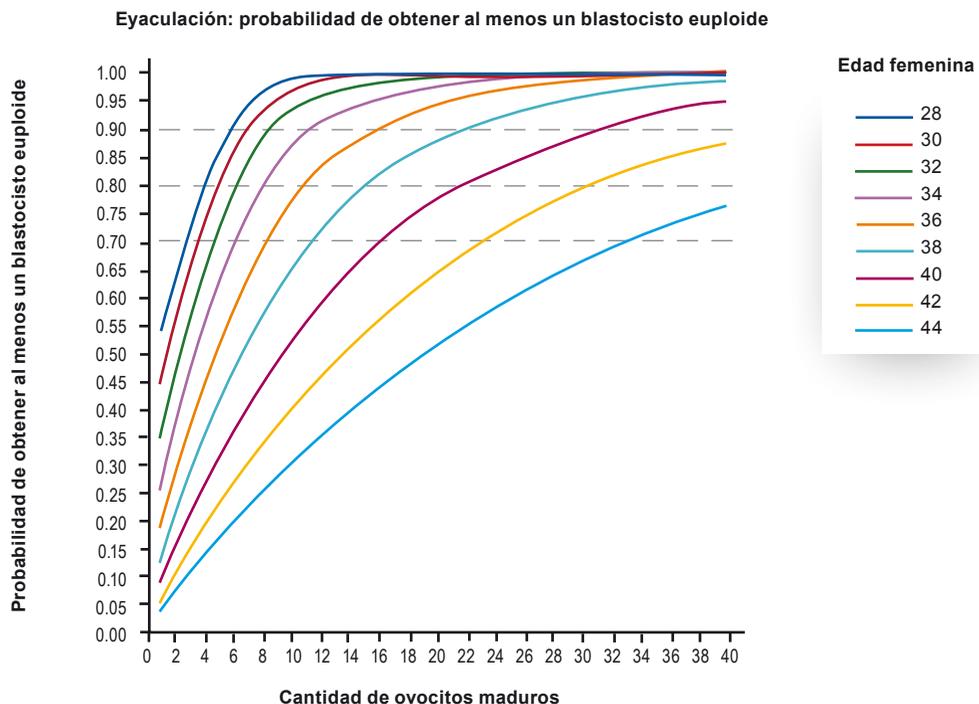
Se diseñó una calculadora *online* para conocer de forma automática la cantidad de ovocitos maduros necesaria para obtener al menos un blastocisto euploide y su intervalo de confianza. La calculadora se encuentra disponible en <https://members.groupposeidon.com/calculator/>.

Por ejemplo, para una probabilidad del 80% de éxito, o sea, 20% de riesgo de no tener al menos un blastocisto euploide, una paciente de 37 años que emplea espermatozoides eyaculados de su pareja para un tratamiento de fertilización *in vitro* necesitará al menos 11 ovocitos (intervalo de confianza 9 a 13) para obtener al menos un blastocisto euploide.

## Discusión

Se desarrolló un modelo internalizado pretratamiento para predecir la cantidad mínima de ovocitos maduros necesarios para obtener al menos un blastocisto euploide para transferencia en parejas infértiles que se encuentren atravesando un procedimiento de fertilización *in vitro* con inyección espermática intracitoplasmática. Se obtuvo de esta manera un calculador para realizar las predicciones de manera automática.

El predictor principal para el éxito del tratamiento fue la edad de la mujer, seguido por la fuente de espermatozoides; el espermatozoides obtenido de hombres con azoospermia no obstructiva tuvo una respuesta menor que el obtenido por eyaculación para todas las edades de las mujeres (Figura 1).



**Figura 1.** Resultado del cálculo de probabilidad de éxito para obtener un blastocisto euploide para distintas edades femeninas, sobre la base de la cantidad de ovocitos maduros recuperados. Las líneas punteadas (de abajo hacia arriba) muestran las posibilidades de éxito al 70%, 80% y 90%.

Este es el primer modelo pretratamiento que permite estimar la cantidad de ovocitos maduros necesarios para obtener un blastocisto euploide para cada pareja. El desarrollo de un calculador basado en este modelo permite obtener el número de forma automática, con el fin de mejorar el asesoramiento y determinar las expectativas en los pacientes, además de ayudar a los médicos a diseñar estrategias individualizadas para obtener blastocistos euploides. Esta herramienta contribuirá al asesoramiento profesional para las parejas que planean un embarazo. Además, puede ser empleado para tomar decisiones basadas en análisis de riesgos respecto de las opciones de TRA para lograr un número individualizado de ovocitos, aunque es necesario validar estos resultados con más investigaciones.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

# Asistencia Reproductiva: Tratamiento Personalizado frente a Tratamiento Estandarizado



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Personalized Ovarian Stimulation for Assisted Reproductive Technology: Study Design Considerations to Move from Hype to Added Value for Patients**

de Mol B, Bossuyt P, D'Hooghe T y colaboradores

integrantes de Monash University, Clayton, Australia; University of Amsterdam, Ámsterdam, Países Bajos; Yale University, New Haven, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por **Fertility and Sterility** 109(6):968-979, Jun 2018

12

## Introducción

La mayoría de los tratamientos médicos son diseñados para pacientes promedio, con un enfoque único para estos casos. Este abordaje podría no ser beneficioso para todos y el conocimiento de las funciones genéticas, metabólicas y ambientales, entre otras, puede generar un enfoque a la medida de cada paciente. Este enfoque de medicina personalizada todavía está en una etapa inicial para los tratamientos de reproducción.

El parto seguro de un niño sano puede involucrar varios ciclos de tratamiento, y por esto es posible que la tasa de nacimientos vivos en aquellas personas que comienzan el tratamiento sea un resultado clave. Una estrategia de abordaje personalizada que tome en cuenta la calidad de la atención podría aliviar el estrés psicológico de estas parejas.

El presente estudio describió cada una de las partes que conforman esta tecnología de asistencia reproductiva, desde la estimulación ovárica hasta el nacimiento.

## Estimulación ovárica controlada

### *Protocolo de supresión hipofisaria*

Según algunos estudios, el tratamiento con antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se asocia con una frecuencia de nacimientos vivos similar a la del tratamiento con agonistas de la GnRH, pero presenta una menor incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica, en todos sus grados. En general, el tratamiento con antagonistas de la GnRH debe ser propuesto en aquellas pacientes con sospecha de respuesta ovárica normal o alta. Sin embargo, no existen todavía datos suficientes para abstenerse de utilizar este tratamiento en mujeres con baja respuesta.

La estimulación ovárica controlada optimiza el número de ovocitos obtenidos para lograr el objetivo del tratamiento.

### *Dosis de inicio y ajuste de gonadotropina*

Los marcadores de respuesta ovárica, como la hormona foliculoestimulante (FSH), la hormona antimülleriana (AMH, por sus siglas en inglés) y el recuento de folículos antrales (RFC) son, entre otros, utilizados frecuentemente como predictores de la respuesta ovárica y para la selección de la dosis de FSH. La AMH y el RFC tienen la mayor precisión para predecir la respuesta escasa o excesiva luego de la estimulación ovárica.

No existe actualmente un estudio que haya demostrado que individualizar la dosis inicial de FSH mejore la frecuencia de nacimientos vivos. Los datos presentados por un estudio sugieren que la recomendación para la dosis inicial sea de 150 a 225 UI y de 225 a 300 UI para pacientes con sospecha de respuesta normal y baja respuesta, respectivamente.

### *Mínima estimulación ovárica*

Los regímenes de estimulación ovárica mínima son considerados una alternativa rentable, pero no existe un régimen estandarizado. Las estrategias sugeridas son el uso de antiestrógenos, inhibidores de la aromatasa o ambos, tanto como monoterapia o en combinación con gonadotropinas en bajas dosis.

## Procedimientos de laboratorio para tratamiento de asistencia reproductiva

### *Exámenes diagnósticos de esperma*

En comparación con la optimización de ovocitos y la selección de embriones, no se ha tenido tanto énfasis en la investigación de la optimización del esperma y de su selección. Ninguna de las pruebas propuestas, como las de marcadores apoptóticos o de errores de cromatina, han sido evaluadas en profundidad y pocas son usadas en forma rutinaria.

Un alto grado de fragmentación del ADN se ha asociado con baja frecuencia de embarazo y nacimientos vivos en parejas que intentan concebir naturalmente, o mediante fecundación *in vitro*.

### *Tipo de fertilización*

El método de fertilización es otra posibilidad para la individualización, ya que la selección de los criterios para los distintos métodos se basa en los antecedentes clínicos y reproductivos de la pareja y las pruebas de esperma, entre otras.

Un estudio informó que la fertilización *in vitro* debe ser seleccionada si en la eyaculación existen menos de 10 millones de espermatozoides viables. Para el método de inyección espermática intracitoplasmática no existe un valor de corte, excepto una cantidad suficiente de esperma viable. Un estudio observó que este método no se asoció con una mejor tasa de nacidos vivos por transferencia.

### *Cultivo de embriones, selección y día de transferencia*

Dado que solo un número limitado de ovocitos fertilizados van a convertirse en blastocistos de buena calidad al día 5, el número de ovocitos obtenidos, ovocitos 2PN o la cantidad de embriones de buena calidad en el día 2/3 puede ser utilizado para individualizar la selección del día de transferencia.

## Personalización de la receptividad endometrial

La implantación endometrial no depende solo del embrión sino, además, de la ventana endometrial de implantación. La administración de niveles suprafisiológicos de hormonas durante la estimulación ovárica controlada se asocia con modificaciones endometriales, como mayor avance endometrial y expresión genética alterada. Estas modificaciones tendrían un impacto en la implantación y en los objetivos obstétricos y perinatales. Un estudio de transferencia de embriones congelados halló que los ciclos artificiales se asociaron con mayor incidencia de pérdida temprana de embarazo y menor frecuencia de nacidos vivos, en comparación con ciclos estimulados.

## Transferencia embrionaria

El número de embriones transferidos puede ser individualizado según la viabilidad del embrión, la edad de la mujer y la cifra de transferencias previas. Un protocolo de transferencia única de embrión en mujeres jóvenes y el incentivar a las mujeres con un alto número de embriones de buena calidad a la transferencia única y la criopreservación de los restantes puede reducir la frecuencia de embarazos múltiples.

## Abordaje del embarazo prematuro y del embarazo múltiple

Según las guías actuales, el embarazo natural y el concebido por asistencia reproductiva son similares, con la excepción del soporte de la fase luteínica en embarazos asistidos.

Los embarazos múltiples que resultan de la transferencia múltiple embrionaria son causa de eventos adversos obstétricos, fetales y neonatales, pero pueden ser resueltos con la transferencia única y la transferencia de embrión congelado.

## ¿Cómo puede establecerse la superioridad del tratamiento personalizado?

Son múltiples los factores que influyen en los resultados del tratamiento. Es posible identificar características propias de la paciente que puedan permitir una elección terapéutica óptima,

pero debe considerarse la relación riesgo-beneficio relativa a la paciente. Por este motivo, el tratamiento personalizado requiere evidencia clara y un sostén científico firme para identificar estos subgrupos.

Dado que la asistencia reproductiva es un proceso gradual, que involucra un número de decisiones importantes en distintos momentos, la optimización de cada punto puede mejorar el protocolo global de tratamiento.

## **Conclusión**

Los autores se preguntan si todas las formas de atención estandarizada pueden existir sin tomar en cuenta las características personales, así como las preocupaciones y aspiraciones de cada pareja. Además, consideran que toda forma de atención de calidad tiene que ser, en algún punto, que ser de tipo estandarizada y personalizada.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

# ¿Embriones Congelados o Embriones Frescos en la Fertilización *in Vitro*?



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Freezing of All Embryos in In Vitro Fertilization Is Beneficial in High Responders, but not Intermediate and Low Responders: An Analysis of 82,935 Cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Registry**

de Acharya K, Acharya C, Muasher S y colaboradores

integrantes de Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por **Fertility and Sterility** 110(5):880-887, Oct 2018

## Introducción y objetivos

El avance de la fertilización *in vitro* (FIV) ha sido grande en los últimos tiempos; continuamente se realizan ajustes en sus protocolos de implementación para optimizar las variables de resultado consideradas más significativas: la tasa de embarazos clínicos y la tasa de recién nacidos vivos (TRNV). Uno de los temas más controvertidos gira alrededor de los resultados comparativos de dos técnicas de FIV: la transferencia de embriones frescos (TEf), donde en un mismo ciclo se realiza la estimulación y la transferencia, y la transferencia de embriones congelados (TEc), en la cual todos los embriones son congelados para ser utilizados en un segundo tiempo. Los estudios comparativos publicados hasta la fecha han mostrado resultados discordantes. La evidencia disponible sugiere que la TEc es beneficiosa para las mujeres con buena respuesta a la estimulación ovárica o con alto riesgo de presentar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), pero que la efectividad disminuye en las mujeres con respuesta intermedia o baja a la estimulación ovárica.

En este estudio realizado sobre una base nacional de datos, los autores compararon los resultados de los embarazos en pacientes con FIV por medio de TEc, frente a pacientes con TEf.

## Pacientes y métodos

Se trató de un estudio de cohorte retrospectiva sobre pacientes a quienes se les realizó un primer procedimiento de FIV, con la técnica de TEf o de TEc, entre 2014 y 2015. Los datos se extrajeron del registro de la *Society for Assisted Reproductive Technology* (SART). Según la respuesta a la estimulación, las pacientes fueron clasificadas con respuesta baja (RB, recuperación entre 1 y 5 ovocitos), respuesta intermedia (RI, entre 6 y 14 ovocitos) y respuesta alta (RA, 15 ovocitos o más).

Para el análisis estadístico se utilizó análisis univariado, la prueba de *chi* al cuadrado y la prueba de la *t*. Se realizó regresión logística multivariada para las variables de resultado y para las covariables. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se analizó un total de 82 935 ciclos (69 102 TEf y 13 833 TEc). En la cohorte hubo un total de 21 388 ciclos destinados a TEc, pero no se realizó la totalidad de las transferencias por trastornos de receptividad endometrial ( $n = 4105$  ciclos), por riesgo de SHO ( $n = 4536$ ) o por otras causas ( $n = 4119$ ).

No se encontraron diferencias significativas en los parámetros basales entre los dos grupos. En el subgrupo RA, las pacientes con TEc tendieron a ser de menor edad que las pacientes con TEf. La dosis de hormona foliculoestimulante (FSH) fue mayor en las mujeres con RI y en aquellas con RA.

La tasa de embarazos clínicos en la primera transferencia aumentó en forma paralela a la cantidad de ovocitos recuperados. En las pacientes con RB, la tasa de embarazos clínicos fue

La TEc sería más beneficiosa para las mujeres con buena respuesta a la estimulación ovárica o con alto riesgo de presentar síndrome de hiperestimulación ovárica.

mayor con la TEf que con la TEc. El resultado se repitió en el grupo RI, mientras que en las mujeres con RA, la tasa de embarazo clínico fue más alta con la TEc (61.5%) que con la TEf (57.4%). No hubo diferencias en la tasa de abortos. La TRNV siguió una tendencia similar a la tasa de embarazos clínicos.

En las mujeres con RI y con RA, el peso de nacimiento del recién nacido fue significativamente mayor después de una TEc que de una TEf ( $p = 0.006$  y  $p < 0.001$ , respectivamente).

**Tabla 1.** Características de las pacientes y del ciclo de fertilización *in vitro*. Transferencia de embriones frescos y de embriones congelados, según el número de ovocitos recuperados.

Características	1 a 5 ovocitos		6 a 14 ovocitos		15 ovocitos o más	
	Frescos	Congelados	Frescos	Congelados	Frescos	Congelados
Pacientes (n)	10 791	2064	34 137	4432	24 174	7337
Edad (años)	36.8 ± 4.6	38.2 ± 4.7	34.8 ± 4.5	34.8 ± 4.5	32.7 ± 4.2	32.2 ± 4.1
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 ± 6.4	25.8 ± 6.2	26.1 ± 6.0	25.7 ± 5.9	26 ± 5.9	25.3 ± 5.6
S/datos IMC, n (%)	2107 (19.5)	612 (29.7)	6054 (17.7)	1023 (23.1)	4006 (16.6)	1533 (20.9)
FSH basal (mUI/ml)	9.7 ± 6.2	12.1 ± 11.5	7.7 ± 3.6	8.1 ± 3.6	6.8 ± 2.4	6.7 ± 2.3
S/datos FSH, n (%)	3187 (29.5)	562 (27.2)	10 197 (29.9)	1398 (31.5)	7616 (31.5)	2421 (33.0)
Dosis total de FSH (UI)	4059 ± 1909	4127 ± 2388	3264 ± 1539	4200 ± 1956	2582 ± 1168	3475 ± 1740
Ovocitos recuperados	3.6 ± 1.3	3.1 ± 1.6	9.9 ± 2.5	10.1 ± 2.6	21.2 ± 6.4	25.2 ± 9.2
Ovocitos fertilizados	2.4 ± 1.2	1.5 ± 1.2	6 ± 2.6	4.7 ± 2.6	12.6 ± 22.8	10.9 ± 5.5
Embriones transferidos	1.7 ± 0.7	1.5 ± 0.7	1.9 ± 0.7	1.7 ± 0.7	1.7 ± 0.6	1.6 ± 0.6
Transferencia blastocistos	26.9%	24.3%	58.4%	65.3%	78.1%	87.7%

IMC, índice de masa corporal; FSH, hormona foliculoestimulante.

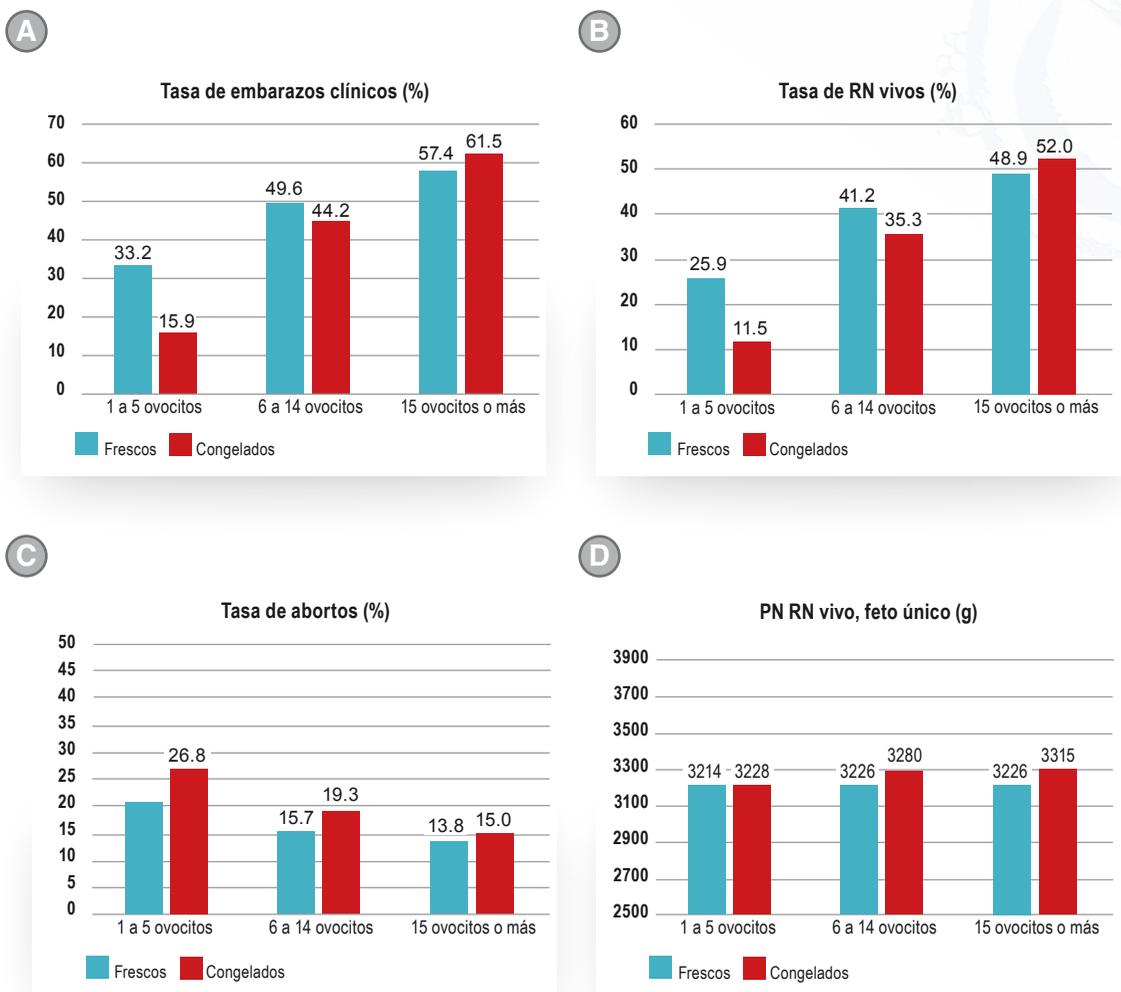
Los valores representan las medias ± desviación estándar, a menos que se indique lo contrario.

**Tabla 2.** Resultados de la fertilización *in vitro* y del embarazo luego de transferencia de embriones frescos y de embriones congelados, según el número de ovocitos recuperados.

Resultados	1 a 5 ovocitos			6 a 14 ovocitos			15 ovocitos o más		
	Frescos	Congelados	p	Frescos	Congelados	p	Frescos	Congelados	p
Tasa de embarazos clínicos	33.2	15.9	< 0.001	49.6	44.2	< 0.001	57.4	61.5	< 0.001
Tasa de abortos	20.5	26.8	< 0.001	15.7	19.3	0.09	13.8	15.0	< 0.001
TRNV	25.9	11.5	< 0.001	241.2	35.3	< 0.001	48.9	52.0	< 0.001
TRNV (feto único)	21.4	9.9	< 0.001	31.3	28.2	< 0.001	36.9	39.9	< 0.001
PN (g) para feto único (media ± DE)	3214 ± 797	3228 ± 729	0.80	3226 ± 675	3280 ± 643	0.006	3219 ± 680	3219 ± 680	< 0.001
Bajo PN	4.3	1.9	< 0.001	7.9	6.1	< 0.001	9.8	8.8	0.01

TRNV, tasa de recién nacidos vivos; RN, recién nacidos; PN, peso de nacimiento; DE, desviación estándar.

Los valores representan porcentajes, a menos que se indique lo contrario.



**Figura 1.** Resultados de la fertilización *in vitro* y del embarazo luego de transferencia de embriones frescos y de embriones congelados, según el número de ovocitos recuperados.  
RN, recién nacidos; PN, peso de nacimiento.

## Discusión y conclusiones

Los ciclos de TEc lograron mayores tasas de embarazo que los ciclos de TEf en las pacientes con RA que realizan una FIV. Por otra parte, la TEc se asoció con menor tasa de embarazos clínicos y con menor TRNV en las pacientes con RI y RB. El estudio utilizó datos recientes (2014 a 2015) e incluyó solamente resultados de un primer episodio de transferencia de embriones. Entre las limitaciones del estudio, los autores indican su naturaleza retrospectiva, la heterogeneidad de las cohortes y la falta de los valores hormonales en el momento de la recuperación de los ovocitos. Los autores consideran también que en los metanálisis sobre este tema se combinaron estudios que excluyeron pacientes con respuesta ovárica inadecuada (déficit o exceso), lo que podría haber producido un sesgo de selección al excluir las pacientes con el peor pronóstico de éxito.

El estudio halló que los pesos de nacimiento de los RN fueron más altos después de una TEc, en comparación con una TEf (la diferencia fue estadísticamente significativa solo en las mujeres con RI y con RA).

En conclusión, la estrategia de transferencia diferida de embriones congelados favorece los resultados de los embarazos en las pacientes con RA, con por lo menos 15 ovocitos recuperados. Sin embargo, la tasa de embarazos clínicos y la TRNV son mayores con la TEf en las mujeres con RI y con RB.

# Ventajas de la Folitropina Alfa en Comparación con la Menotropina



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **A Comparison of Menotropin, Highly-Purified Menotropin and Follitropin Alfa in Cycles of Intracytoplasmic Sperm Injection**

de **Esteves S, Schertz J, Zabaglia S y colaboradores**

integrantes de **ANDROFERT - Centro de Referência para Reprodução Masculina, Campinas, Brasil; y otros centros participantes**

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por **Reproductive Biology and Endocrinology** 7(111), 2009

## Introducción y objetivos

La menotropina o gonadotropina menopáusica humana (hMG por sus siglas en inglés) y sus derivados, como la menotropina altamente purificada (hMG-AP) son utilizados durante la fertilización *in vitro* (FIV). La actividad de esta hormona equivale a la actividad de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) en una proporción 1:1. La FSH humana recombinante (FSHh-r), denominada folitropina alfa, es preferida en la práctica clínica debido a su perfil de seguridad y eficacia y a la facilidad de empleo para lograr la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) durante los ciclos de FIV. Si bien en un principio las menotropinas eran drogas de elección debido a su costo bajo, en la actualidad la FSHh-r es la droga de primera línea para la HOC durante los ciclos de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por su sigla en inglés).

En el presente análisis, los autores compararon la eficacia del tratamiento con hMG, hMG-AP o FSHh-r para la HOC en caso de ICSI.

## Métodos y resultados

Los autores realizaron un análisis retrospectivo de 865 ciclos consecutivos de ICSI con HOC, con el fin de comparar la eficacia del tratamiento con las gonadotropinas hMG (299 ciclos), hMG-AP (330 ciclos) y FSHh-r (236 ciclos) para obtener la estimulación ovárica luego de la inhibición hipofisaria. Las dosis iniciales de gonadotropinas fueron de 150 a 375 UI. Las pacientes fueron evaluadas mediante ecografía entre los días 6 y 8 de estimulación con el fin de ajustar la dosis de las gonadotropinas. Cuando fue necesario, la dosis se disminuyó para prevenir la respuesta ovárica excesiva. Los parámetros de mayor interés incluyeron el índice de nacidos vivos y las dosis totales de gonadotropinas empleadas por cada ciclo y embarazo.

La duración de la estimulación fue significativamente más breve en el grupo tratado con hMG en comparación con los grupos restantes. La proporción de embriones de alta calidad disponibles para su transferencia fue significativamente mayor en el grupo tratado con hMG-AP. La incidencia de aborto espontáneo fue significativamente superior en el grupo tratado con hMG en comparación con los demás grupos, debido al subgrupo de pacientes mayores de 35 años.

En el 68.5%, el 63.5% y el 64.8% de los ciclos asociados con el uso de hMG, hMG-AP y FSHh-r se observó el nacimiento de un solo niño, respectivamente. La edad gestacional difirió significativamente a favor del grupo tratado con FSHh-r en comparación con el grupo hMG. En el caso de nacimientos múltiples, la diferencia fue significativa en comparación con la administración de FSHh-r. Además, el peso al nacer fue significativamente superior para los trillizos ante la estimulación con FSHh-r.

La dosis de gonadotropina empleada por cada ciclo fue significativamente inferior ante el tratamiento con FSHh-r, en comparación con los grupos restantes. Este hallazgo tuvo lugar al considerar la edad de las pacientes, la causa de la infertilidad y la cantidad de ciclos aplicados. La evaluación de los ciclos que resultaron en embarazos y nacimientos saludables indicó que la dosis media total de gonadotropinas empleada para lograr la estimulación ovárica fue significa-

La dosis media total de gonadotropinas empleada para lograr la estimulación ovárica fue significativamente inferior entre las pacientes que recibieron FSHh-r, en comparación con lo observado ante la administración de hMG y hMG-AP.

**Tabla 1.** Dosis total de gonadotropinas requeridas para lograr un embarazo clínico/nacido vivo en los 865 ciclos de ICSI.

Parámetros	hMG	hMG-AP	FSHh-r	Valor de p
Con embarazo clínico, UI	2519 (± 684) <sup>a</sup>	2655 (± 612) <sup>b</sup>	2237 (± 582) <sup>c</sup>	0.002 ( <sup>a, b</sup> vs. <sup>c</sup> )
Con nacido vivo, UI	2515 (± 613) <sup>a</sup>	2651 (± 614) <sup>b</sup>	2243 (± 589) <sup>c</sup>	0.02 ( <sup>a, b</sup> vs. <sup>c</sup> )

Dosis total de menopropina (hMG), menopropina altamente purificada (hMG-AP) y folitropina alfa (FSHh-r) empleada por ciclo, resultante en un embarazo clínico (n = 320) y en un nacido vivo (n = 251) (media [± DE]).

hMG, gonadotropina menopáusica humana; hMG-AP, GMh altamente purificada; ICSI, inyección intracitoplasmática de espermatozoides; FSHh-r, hormona foliculoestimulante recombinante humana; DE, desviación estándar.

**Tabla 2.** Dosis medias de gonadotropinas requeridas para lograr un embarazo clínico o un nacido vivo en 865 ciclos de ICSI y comparación de las diferencias relativas entre la hMG y la hMG-AR frente a la FSHh-r.

Parámetros	hMG	hMG-AP	FSHh-r	Diferencia relativa	
				hMG vs. FSHh-r	hMG-AP vs. FSHh-r
Dosis por embarazo clínico, UI*	7563	7258	6536	15.7%	11%
< 35 años	7202	6695	5942	21.2%	12.7%
> 35 años	8456	8100	8020	5.4%	1%
Dosis por nacido vivo, UI*	10 170	8390	7000	45.3%	19.8%
< 35 años	9690	7739	6364	52.2%	21.6%
> 35 años	11 371	9364	8589	32.4%	9%

\*Calculadas como dosis media por ciclo/índice de embarazos clínicos o nacidos vivos.

hMG, gonadotropina menopáusica humana; hMG-AP, hMG altamente purificada; ICSI, inyección intracitoplasmática de espermatozoides; FSHh-r, hormona foliculoestimulante recombinante humana.

tivamente inferior entre las pacientes que recibieron FSHh-r, en comparación con lo observado ante la administración de hMG y hMG-AP. En coincidencia, la dosis total de gonadotropinas necesaria para lograr un embarazo y un nacido vivo fue significativamente mayor en los grupos que recibieron hMG y hMG-AP en comparación con el grupo tratado con FSHh-r (Tabla 1). La dosis de hMG y hMG-AP necesaria para lograr un embarazo fue un 15.7% y 11% mayor en comparación con la dosis de FSHh-r. Dichas diferencias también fueron notorias al evaluar la cantidad de nacidos vivos (Tabla 2).

## Discusión y conclusión

Los resultados obtenidos indicaron que la cantidad de nacidos vivos no difirió significativamente entre los grupos, aunque la administración FSHh-r y hMG-HP arrojó cierta ventaja en comparación con el grupo restante. Las pacientes tratadas con hMG presentaron un índice mayor de abortos espontáneos. Los resultados del presente análisis indicaron que la dosis de folitropina alfa por ciclo de ICSI necesaria para obtener resultados similares, en términos de embarazo y nacidos vivos, fue significativamente menor en comparación con la dosis necesaria de las menopropinas. Esto se observó tanto en la población general de pacientes como en los subgrupos clasificados según la edad, la indicación clínica o la cantidad de intentos terapéuticos. Además, la dosis necesaria de menopropinas fue significativamente superior por nacido vivo y por embarazo, en comparación con la dosis de FSHh-r. Esta ventaja se relacionaría con la tecnología recombinante empleada para fabricar el producto. De hecho, los resultados obtenidos en estudios clínicos indicaron un aumento de la eficacia de la folitropina alfa en términos de dosis y duración del tratamiento, en comparación con lo observado ante el uso de otras drogas. La dosis de FSHh-r empleada por ciclo de ICSI fue significativamente menor en comparación con la dosis de hMG y hMG-AP, aunque los resultados fueron similares en términos de frecuencia de embarazos y nacidos vivos. La eficacia superior de la FSHh-r se vincularía con la pureza y la sistematización de su formulación.

# Información Actual sobre las Pruebas Genéticas para la Detección de Aneuploidías en Blastocistos



Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo **Pre-Implantation Genetic Testing in ART: Who Will Benefit and What is the Evidence?**

de Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi F y colaboradores

integrantes de Centro G.EN.E.R.A. (Ginecología, Endocrinología, Embriología, Riproduzione Assistita), Roma, Italia

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por Fuente: **Journal of Assisted Reproduction and Genetics** 33(10):1273-1278, Oct 2016

## Introducción

En técnicas de reproducción asistida, el diagnóstico genético previo a la implantación (DGP) resulta conveniente en numerosos trastornos genéticos provocados por anomalías cromosómicas estructurales y mutaciones conocidas, y su aplicación, en la actualidad, está focalizada en la detección de aneuploidías (DGP-A), con el fin de identificar embriones con cromosomas normales previos a la transferencia y lograr el mismo número de recién nacidos vivos sobre la base de la intención de tratar respecto de la fecundación *in vitro* (FIV), ya que las aneuploidías cromosómicas representan la principal causa de pérdida de embarazos y de fallas en la implantación, y su prevalencia está fuertemente relacionada con la edad de la mujer.

Durante el transcurso de los años se sugirió que las mujeres infértiles o subfértiles con una edad materna avanzada, definida habitualmente como 35 años o más, con antecedentes de abortos a repetición (al menos tres) o de al menos tres intentos fallidos de transferencia de embriones mediante FIV, o con la presencia de un factor masculino grave, constituirían los casos que podrían beneficiarse con el DGP-A, aunque no se ha establecido un consenso general, y se han propuesto, asimismo, otras indicaciones potenciales.

## Diagnóstico genético previo a la implantación

En 2011 se publicó una revisión y metanálisis de todos los ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta ese momento que comparó las pruebas para aneuploidía respecto de la FIV estándar, sin encontrarse ventajas sobre la tasa de recién nacidos vivos, y con menor tasa de concepción en pacientes de edad materna avanzada, que se atribuyó a que el DGP-A se basó

en la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH, por su sigla en inglés) limitada a 9 de los 24 cromosomas del cariotipo humano, por lo cual, y luego de varios ensayos de validación preclínicos, en la actualidad la biopsia del trofoectodermo (TE) se realiza en el estadio de blastocisto, asociada con técnicas de cribado pancromosómico (CPC) como micromatrices de hibridación genómica comparativa (aCGH), micromatrices de polimorfismos de nucleótido único (aSNP) y la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR), entre otros.

En 2015 se publicó una revisión que incluyó todos los estudios clínicos aleatorizados y controlados, y los trabajos prospectivos y de observación, detectándose una tasa más elevada de partos por embrión transferido con los DGP-A en participantes jóvenes y en las de edad materna avanzada, en comparación con el estándar de tratamiento. El mismo año se publicaron dos

metanálisis efectuados con ensayos clínicos controlados y estudios de observación, registrándose que los DGP-A basados en CPC se asociaron con mayor tasa de implantación sostenida por transferencia y con menor tasa de pérdidas del embarazo respecto de los controles, que representa, explican los autores, un considerable conjunto de pruebas a favor de esta técnica, aunque se destaca que los ensayos clínicos publicados incluyeron mujeres con un buen pronóstico. Además, resta demostrar la posibilidad de obtener la misma tasa de partos

Una revisión de 2015 detectó una tasa más elevada de partos por embrión transferido con los DGP-A en mujeres jóvenes y de edad materna avanzada, en comparación con el estándar de tratamiento.

**Tabla 1.** Niveles de datos probatorios (evidencia) sobre el valor clínico del diagnóstico genético preimplantatorio de aneuploidías (DGP-A) basado en el cribado pancromosómico (CPC) de la biopsia del trofoectodermo. Síntesis de los principales trabajos publicados y de sus mensajes finales que avalan una aplicación clínica segura de la biopsia del trofoectodermo basada en CPC para el DGP-A. Tanto los niveles de datos concretos como los faltantes se encuentran resumidos en la tabla.

<b>Biopsia del trofoectodermo + Pruebas pancromosómicas de aneuploidía</b>	
<b>Mayor efectividad respecto del estándar de tratamiento</b>	Lee y col., 2015, revisión sistemática Dahdouh y col., 2015, metanálisis Chen y col., 2015, metanálisis
<b>Igual eficacia que el estándar de tratamiento</b>	Ubaldi y col., 2015, análisis retrospectivo Aún no comprobado mediante ensayos prospectivos o aleatorizados y controlados
<b>Mayor rentabilidad respecto del tratamiento estandarizado</b>	Nunca informado
<b>Prevalencia aceptable de blastocistos diploides/aneuploides</b>	Capalbo y col., 2013; 70 blastocistos; sin asignación preferencial de células aneuploides al trofoectodermo y 4% de blastocistos diploides/aneuploides Northrop y col., 2010; 50 blastocistos; sin asignación preferencial de células aneuploides al trofoectodermo y 16% de blastocistos diploides/aneuploides Johnson y col., 2010; 51 blastocistos; sin asignación preferencial de células aneuploides al trofoectodermo y 0% de blastocistos diploides/aneuploides
<b>Valor clínico predictivo altamente positivo y negativo</b>	Scott y col., 2013, estudio prospectivo y aleatorizado sin selección (micromatrices basadas en polimorfismos de nucleótido único)
<b>Elevada concordancia entre métodos de cribado pancromosómico</b>	Capalbo y col., 2016, estudio prospectivo de validación
<b>Tasa muy baja de error clínicamente reconocible</b>	Werner y col., 2014 (qPCR) Tiegs y col., 2016 (micromatrices basadas en la hibridación genómica comparativa (aCGH))

por intención de tratar, respecto de la hallada con el tratamiento estándar, así como el análisis de su rentabilidad.

Un asunto importante en los DGP-A es la presencia de células con diferentes cariotipos en el embrión debidos a errores en la mitosis luego de la fertilización (mosaicismo), si bien no observaron diferencias en su prevalencia al final del primer trimestre entre embarazos espontáneos respecto de aquellos de parejas infértiles en 5337 muestras de vellosidades coriónicas, ni en la prevalencia con tratamientos realizados *in vivo* e *in vitro* (1.22% y 1.32%, respectivamente) en parejas infértiles. Sin embargo, el mosaicismo es una fuente de variabilidad biológica, ya que el análisis de la muestra de una biopsia del TE obtenida al azar de un blastocisto diploide/aneuploide no puede reflejar la constitución real del embrión. Asimismo, se planteó una hipótesis sobre la distribución preferencial de las células aneuploides en el TE, la cual se estudió en tres trabajos con empleo de diferentes técnicas, sin hallarse distribución preferencial. Sin embargo, aunque el mosaicismo y diversos aspectos metodológicos pueden generar impacto sobre la confiabilidad del diagnóstico debido a errores falsos positivos, su tasa fue del 7% con el empleo de aCGH y del 0.21% por blastocisto con CPC basado en qPCR en estudios previos. No obstante, hasta el momento no hay datos firmes de trabajos preclínicos bien diseñados de que esto represente un problema en la aplicación de DGP-A siempre y cuando se empleen técnicas validadas para el CPC.

La *Canadian Society of Obstetrics and Gynaecology* no fomenta el abordaje del DGP-A mediante el análisis por FISH de los blastómeros en favor del basado en el CPC en biopsias del TE, el

cual se informa como método de referencia en este trabajo, ya que garantiza resultados favorables, y se respalda el empleo del DGP-A, en particular para las pacientes de buen pronóstico, ya que puede resultar en una mejoría frente a los criterios estandarizados para la selección de embriones, mientras que según los Datos de Vigilancia de las Técnicas de Reproducción Asistida de los EE.UU. del período 2011-2012 y publicados en 2016, se avala la mayor seguridad del DGP-A respecto del estándar de tratamiento dada la menor probabilidad de abortos y la mayor probabilidad de recién nacidos vivos en pacientes mayores de 37 años, recomendándose con firmeza en este grupo etario.

Si bien las indicaciones para la realización del DGP-A son, actualmente, un tema controvertido, por lo general está recomendado en casos de edad materna avanzada, aunque en un trabajo se halló un 30% de embriones aneuploides en mujeres menores de 35 años, información que sugiere la posibilidad de extender la aplicación del DGP-A a aquellas con buen pronóstico y que producen un elevado número de blastocistos, en especial con antecedentes de fracasos con FIV previas, abortos recurrentes, o ambos.

## Conclusión

Desde la introducción de los DGP-A, el asesoramiento a las parejas cambió considerablemente, por lo cual, el objetivo primario actual es la obtención de un blastocisto con un elevado potencial de reproducción. Estas pruebas, consideran, mejoran el poder predictivo de los resultados clínicos, ya que pueden aportar un potencial cercano al 50% de implantación prolongada e independiente de la calidad morfológica y morfodinámica del embrión.

Asimismo, las mujeres consideradas de buen pronóstico y que producen muchos blastocistos también pueden beneficiarse con la pesquisa para aneuploidía, ya que el tiempo para efectuar la transferencia de embriones competentes podría acortarse. Sin embargo, se requiere un laboratorio ampliamente especializado, con el fin de aportar técnicas apropiadas para el CPC y profesionales con experiencia para reducir las tasas de errores.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
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 11 702-1011  
comunicaciones@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de Artículos Destacados (AD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Merck S.A. 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. El contenido de los artículos y las opiniones vertidas en la Colección Artículos Destacados no reflejan necesariamente las recomendaciones ni opiniones de Merck S.A.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, junio de 2019. Colección Artículos Destacados (AD), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.