

Acta Médica

Grupo Ángeles



La Revista Médica del Grupo Ángeles Servicios de Salud

Reproducción asistida

Editores Huéspedes Dr. Samuel Karchmer K. y Dr. Alberto Kably Ambe

- Introducción
- El qué y cuánto informar al paciente. Una aproximación al problema en la reproducción asistida
- Infertilidad, tratamientos de baja complejidad
- Individualización de estimulación ovárica controlada en fertilización *in vitro*
- Fertilización *in vitro* e inyección intracitoplasmática de espermatozoides
- Técnicas de laboratorio de fertilización *in vitro*: avances y aplicaciones
- Capacitación espermática: una herramienta para las técnicas de reproducción asistida
- Transferencia embrionaria
- Diagnóstico genético preimplantación
- Criopreservación de gametos y embriones: ¿A quién?, ¿cuándo?, y ¿cómo?
- Gestación subrogada: Conceptos actuales
- Preservación de la fertilidad
- Fertilización *in vitro* y evolución perinatal
- Consideraciones éticas en la reproducción asistida
- Aspectos religiosos y culturales. Necesidad de una ética laica



Editor Responsable
Dr. Raúl Ariza Andraca

Comité Editorial

Dr. José Luis Akaki Blancas
 Dr. José Francisco Gallegos
 Dr. Felipe Gómez García
 Dr. Fiacro Jiménez Ponce
 Dr. Samuel Karchmer Krivitzky
 Dr. Ignacio Morales Camporredondo
 Dra. María Teresa Murguía Peniche
 Dr. José Carlos Peña Rodríguez
 Dr. José Luis Ramírez Arias
 Dr. José M. Ruano Aguilar
 Dr. Pelayo Vilar Puig

Asistente Editorial

María Socorro Ramírez Blanco

Indizada en:	LATINDEX	www.latindex.org
	PERIÓDICA	http://dgb.unam.mx/periodica.html
	LILACS	www.bireme.br
	SciELO	http://www.scielo.org.mx

Directores Médicos de los Hospitales Ángeles

Dr. Javier Antonio Ramírez Acosta	Hospital Ángeles Acoyapa
Dr. Enrique Rodríguez Barragán	Hospital Ángeles Ciudad Juárez
Dr. Manuel Gallo Reynoso	Hospital Ángeles Clínica Londres
Dr. Manuel Odín De los Ríos Ibarra	Hospital Ángeles Culiacán
Dr. Héctor de la Cruz Mejía-Michel	Hospital Ángeles del Carmen Guadalajara
Dr. Ernesto Marín Santillan	Hospital Ángeles León
Dr. Héctor Azuara Gutiérrez	Hospital Ángeles Lindavista
Dr. Samuel Karchmer Krivitzky	Hospital Ángeles Lomas
Dr. José Luis Akaki Blancas	Hospital Ángeles Metropolitano
Dr. Francisco García De León	Hospital Ángeles México
Dr. José Manuel Athié García	Hospital Ángeles Mocel
Dr. Miguel Ángel Arceo García	Hospital Ángeles Morelia
Dr. José Luis Ramírez Arias	Hospital Ángeles Pedregal
Dr. José Luis Arenas León	Hospital Ángeles Potosí
Dr. José Antonio Velasco Bárcena	Hospital Ángeles Puebla
Dr. Francisco Javier Luengas Muñoz	Hospital Ángeles Querétaro
Dr. Jorge Rodolfo Ocampo Fernández	Hospital Ángeles Roma
Dr. Daniel Baldemar Bucio Ortiz	Hospital Ángeles Santa Mónica
Dr. Enrique Álvarez Viaña	Hospital Ángeles Tampico
Dr. César Alejandro Amescua García	Hospital Ángeles Tijuana
Dr. Marcelino Covarrubias Tavera	Hospital Ángeles Torreón
Dr. Luis Gerardo Villarreal Bacco	Hospital Ángeles Valle Oriente
Dr. Manuel González Gómez	Hospital Ángeles Villahermosa
Dr. Enrique López Rosas	Hospital Ángeles Xalapa
Dr. José Carlos Peña Rodríguez	Centro de Diagnóstico Ángeles
Dra. Teresa Desatnik Muñoz	Laboratorios Biomédicos

La Revista Acta Médica es el Órgano Oficial de difusión del Grupo Ángeles Servicios de Salud, Año 17, suplemento 1, 2019, es una publicación trimestral editada por el Grupo Ángeles Servicios de Salud, Correspondencia: Correo electrónico: rambolas47@gmail.com Web: www.hospitalesangeles.com Teléfono: 5449 6200 ext. 6438. Editor responsable: Dr. Raúl Ariza Andraca. Reservas de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2006-110714432800-102, ISSN 1870 -7203, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Licitud de Título y Contenido Núm. 13923 otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Arte, diseño, composición tipográfica, prensa, impresión y distribución por **Graphimedic, S.A. de C.V.** Tels: 8589-8527 al 32. Correo electrónico: emyc@medigraphic.com Este número se terminó de imprimir el 14 de octubre de 2019, con un tiraje de 3,156 ejemplares. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados reverte a sus autores. En internet indexada y compilada en: www.medigraphic.com/actamedica



DIRECTIVOS DEL GRUPO ÁNGELES SERVICIOS DE SALUD

Presidente del Consejo de Administración del Grupo Empresarial Ángeles

Sr. Olegario Vázquez Raña

Director General del Grupo Empresarial Ángeles

Lic. Olegario Vázquez Aldir

Director General

Dr. Roberto Simón Sauma

Directores Ejecutivos

Lic. Javier Santoveña Raña

Lic. Carlos Martínez Loranca

Dr. Umberto Gallo Hermida

Director de Enseñanza e Investigación

Dr. José Juan Ortega Cerdá

Reproducción asistida

Editores Huéspedes Dr. Samuel Karchmer K. y Dr. Alberto Kably Ambe

Introducción

- 5** Introducción
Samuel Karchmer K

Capítulo 1

- 6** El qué y cuánto informar al paciente. Una aproximación al problema en la reproducción asistida
Samuel Karchmer K

Capítulo 2

- 11** Infertilidad, tratamientos de baja complejidad
Claudia Marcela Hernández González,
Alejandro Sánchez Aranda, Alberto Kably Ambe

Capítulo 3

- 16** Individualización de estimulación ovárica controlada en fertilización *in vitro*
Kenia Lizeth Benítez Castro, Alberto Kably Ambe

Capítulo 4

- 22** Fertilización *in vitro* e inyección intracitoplasmática de espermatozoides
Alejandro Sánchez Aranda,
Claudia Marcela Hernández González, Alberto Kably Ambe

Capítulo 5

- 27** Técnicas de laboratorio de fertilización *in vitro*: avances y aplicaciones
Esperanza Carballo Mondragón,
Leonor Durán Monterrosas, Elizabeth Cervantes Ibarra

Capítulo 6

- 34** Capacitación espermática: una herramienta para las técnicas de reproducción asistida
Elizabeth Cervantes Ibarra, Leonor A Durán Monterrosas,
Esperanza Carballo Mondragón, Alberto Kably Ambe

Capítulo 7

- 42** Transferencia embrionaria
Armando Miguel Roque Sánchez,
Alejandro Sánchez Aranda

Capítulo 8

- 48** Diagnóstico genético preimplantación
Leonor Durán Monterrosas, Alberto Kably Ambe

Capítulo 9

- 54** Criopreservación de gametos y embriones:
¿A quién?, ¿cuándo?, y ¿cómo?
Mónica Yazmín Olavarria Guadarrama,
Armando Miguel Roque Sánchez

Capítulo 10

- 62** Gestación subrogada: Conceptos actuales
Yasiu Bustamante Quan, Samuel Karchmer K

Capítulo 11

- 67** Preservación de la fertilidad
Alberto Kably Ambe, Alejandro Sánchez Aranda

Capítulo 12

- 72** Fertilización *in vitro* y evolución perinatal
Samuel Karchmer K

Capítulo 13

- 82** Consideraciones éticas en la reproducción asistida
Samuel Karchmer K

Capítulo 14

- 94** Aspectos religiosos y culturales.
Necesidad de una ética laica
Samuel Karchmer K

Assisted reproduction

Guest Editors Samuel Karchmer K., M.D., and Alberto Kably Ambe, M.D.

Introduction

- 5** Introduction
Samuel Karchmer K

Chapter 1

- 6** What and how much to inform the patient.
An approach to the problem in assisted reproduction
Samuel Karchmer K

Chapter 2

- 11** Infertility, low-complexity treatments
Claudia Marcela Hernández González,
Alejandro Sánchez Aranda, Alberto Kably Ambe

Chapter 3

- 16** Individualization of controlled ovarian stimulation in *in vitro* fertilization
Kenia Lizeth Benítez Castro, Alberto Kably Ambe

Chapter 4

- 22** *In vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection
Alejandro Sánchez Aranda,
Claudia Marcela Hernández González, Alberto Kably Ambe

Chapter 5

- 27** *In vitro* fertilization laboratory techniques: advances and applications
Esperanza Carballo Mondragón,
Leonor Durán Monterrosas, Elizabeth Cervantes Ibarra

Chapter 6

- 34** Sperm capacitation, a tool for assisted reproduction techniques
Elizabeth Cervantes Ibarra, Leonor A Durán Monterrosas,
Esperanza Carballo Mondragón, Alberto Kably Ambe

Chapter 7

- 42** Embryo transfer
Armando Miguel Roque Sánchez,
Alejandro Sánchez Aranda

Chapter 8

- 48** Preimplantation genetic diagnosis
Leonor Durán Monterrosas, Alberto Kably Ambe

Chapter 9

- 54** Cryopreservation of gametes and embryos, to who, when and how?
Mónica Yazmín Olavarria Guadarrama,
Armando Miguel Roque Sánchez

Chapter 10

- 62** Subrogate gestation: current concepts
Yasiu Bustamante Quan, Samuel Karchmer K

Chapter 11

- 67** Preservation of fertility
Alberto Kably Ambe, Alejandro Sánchez Aranda

Chapter 12

- 72** *In vitro* fertilization and perinatal evolution
Samuel Karchmer K

Chapter 13

- 82** Ethical considerations in assisted reproduction
Samuel Karchmer K

Chapter 14

- 94** Religious and cultural aspects.
The need for a secular ethic
Samuel Karchmer K



Introducción

Introduction

Samuel Karchmer K*

Cuando una pareja decide tener hijos y descubre que no puede lograrlo, se enfrenta a una situación diferente a otros problemas médicos, para el cual no están preparados por lo general. Sus reacciones son diversas, complejas y en ocasiones irracionales. La etiología del problema puede radicar en el hombre, en la mujer o en ambos. En cada caso, uno o varios factores pueden estar alterados en grado variable.

Los recientes resultados obtenidos con tecnología avanzada, como la reproducción asistida o nuevos regímenes medicamentosos, nos hacen reconsiderar lo relativo del término “irreversible” y en las desventajas de etiquetar a una pareja con disminución de su fertilidad. Es conveniente ser lo más específico en cada caso en particular.

La relación médico-paciente es vital, el médico debe comprender los factores emocionales involucrados, y la pareja deberá entender perfectamente lo elemental de la fisiología de la reproducción, el porqué de cada estudio, la interpretación de los resultados, las posibilidades terapéuticas de los procedimientos, las distintas opciones, su pronóstico, el tiempo para la evaluación, los factores económicos pertinentes, etcétera.

El ginecólogo debe poder efectuar el estudio diagnóstico básico de la pareja estéril y ofrecer tratamientos adecuados para la patología más frecuente; sin embargo, debe referir a centros especializados con facilidades para efectuar procedimientos diagnósticos y terapéuticos más sofisticados o de alta especialización.

La reproducción asistida ha producido progresos médicos y tecnológicos enormes e impensados en la medicina reproductiva. Estos avances han abierto innumerables interrogantes éticas que se han intentado contestar con la confección de numerosos códigos de ética, dictados en varios países con conclusiones y lineamientos diferentes de acuerdo a la idiosincrasia y antecedentes culturales de los países en cuestión.

El Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM) y el Centro Mexicano de Reproducción Asistida, así como el personal que lo conforma, ilustrarán al lector a través de este Suplemento de la Revista Acta Médica, la magnitud y profundidad que ha adquirido esta subespecialidad, en este siglo de remodelación de conceptos y de nuevas directrices, los que constituyen nuevos y sucesivos puntos de partida en el quehacer diario de nuestra especialidad.

www.medigraphic.org.mx

* Director Médico, Hospital Ángeles Lomas. Director General del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM).

Correspondencia:

Dr. Samuel Karchmer K
Correo electrónico: skarchmerk@gmail.com

www.medigraphic.com/actamedica



El qué y cuánto informar al paciente. Una aproximación al problema en la reproducción asistida

What and how much to inform the patient.
An approach to the problem in assisted reproduction

Samuel Karchmer K*

Incalculables horas de reflexión, ríos de tinta en abundante bibliografía, variados pronunciamientos judiciales y textos legales específicos no han alcanzado aún a delimitar con certeza los contenidos de la información a suministrar.

México está comprometido desde hace tiempo con el debate y análisis del denominado **consentimiento informado** al igual que otros países; sin embargo, se puede decir que el problema es aún nuevo para nosotros si contemplamos que los orígenes de la doctrina son normalmente situados en el siglo XVIII, en Inglaterra. El tránsito del **simple consentimiento** al **consentimiento informado**, su esbozo, evolución y desarrollo, los hallamos en los precedentes estadounidenses, sin ignorar la valía de los análisis efectuados por muchos investigadores, y sin perjuicio del antecedente inglés; es el mundo anglosajón el que marca el punto de partida. El término consentimiento informado que utilizamos proviene de la traducción literal de la expresión inglesa *informed consent*.

El consentimiento informado se define como la aceptación libre, por parte de un paciente, de un acto diagnóstico o terapéutico, después de haberle comunicado de manera adecuada su situación clínica. Los requerimientos básicos necesarios para que sea válido son: libertad de decisión, competencia para decidir e información suficiente. Es una autorización dada por la persona sin ninguna coacción o fraude, basada en

el entendimiento razonable de lo que sucederá, lo que incluye la necesidad del tratamiento, los riesgos y beneficios del mismo, y cualquier alternativa disponible. Con esto queda constancia de la ausencia mediante la firma de un documento. Muchas demandas de negligencia profesional son acompañadas de alegatos ocasionados por la falta del consentimiento informado. La discusión de éste es el primer paso para dar a conocer los posibles resultados del tratamiento, y aminorar los malos entendidos de los sujetos y sus familiares. Quienes conocen los riesgos del tratamiento son los menos propensos a reclamar si uno de éstos ocurre.

Los nuevos problemas o casos que acontecen en una comunidad reclaman soluciones tanto médicas como jurídicas, lo cual está sucediendo en otros países que no son privativos de esa sociedad. Bien podríamos decir que se produce una especie de contagio, y esto es común en varias sociedades, fenómeno que se intensifica en la actualidad a causa de que la interrelación e interdependencia de los pueblos es más fuerte que nunca. Encontramos que en nuestros países –como siempre– los nuevos “problemas o casos” irrumpen en la escena en un tiempo posterior. Estos casos se han suscitado con anterioridad en los países desarrollados, los cuales ya han aportado soluciones jurídicas a esas situaciones.

La experiencia médica o jurídica ajena no puede ser marginada al momento de reflexionar y elaborar soluciones para nuestros propios problemas, aun de índole jurídico. El peso específico de cada caso y el aprovechamiento de la experiencia ajena se da en todos los campos y, por ende, también se encuentra presente en el mundo del Derecho.

En total coherencia con lo expuesto, advertimos de inmediato que el capitalizar la experiencia jurídica ajena, no puede significar una simple copia de las soluciones que otros países han arbitrado en su orde-

* Director Médico, Hospital Ángeles Lomas. Director General del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM).

Correspondencia:

Dr. Samuel Karchmer K
Correo electrónico: skarchmerk@gmail.com

www.medicgraphic.com/actamedica

namiento jurídico. No podemos ignorar las particularidades de cada sociedad, tenemos en cuenta, de manera especial, el gran aporte del sistema legal anglosajón en la temática del consentimiento informado en general que, conjuntamente con lo que establecen las normas en países como el nuestro donde la ley conforma el esqueleto del ordenamiento jurídico y que de manera frecuente viene a la saga de los cambios sociales, no se puede ignorar lo que piensa y siente una sociedad en un momento determinado.

La expresión consentimiento informado posee carta de ciudadanía, encontrándose incorporado tanto al lenguaje común como al técnico. Es sabido que en reiteradas situaciones, el médico se enfrenta a la necesidad de realizar intervenciones sobre personas incapaces de prestar, por sí mismas, su consentimiento. Este tema de vital importancia escapa al objetivo del presente, pero debemos señalar su trascendencia y la necesidad de análisis en forma exclusiva, al diferenciar la multiplicidad de situaciones que pueden presentarse.

Este es el tema que más dificultades presenta: donde la teoría y la práctica a veces se distancian, donde frente a la variedad de situaciones que puede ofrecer la realidad, los criterios expuestos no siempre son de verdadera utilidad para ayudar al médico a entender cuál es la extensión de su obligación de informar.

Básicamente, existe consenso en qué se debe informar sobre: a) **la naturaleza y el objetivo del tratamiento propuesto:** si el procedimiento es diagnóstico o terapéutico, si la práctica es invasiva, la duración, el lugar donde va a llevarse a cabo, si requerirá de anestesia o no y de qué tipo, qué partes del cuerpo afectará, qué instrumental se utilizará. Si la práctica es experimental o es parte de una investigación, esta información es vital; b) **los riesgos del procedimiento:** este aspecto se ha transformado en el nudo de la información, sobre todo si observamos que los tribunales han puesto el acento en la información sobre los riesgos, especialmente la brindada sobre ellos. El tema no es nada fácil de encarar para el profesional de la salud. Los riesgos se han graduado por los abogados en relevantes, substanciales, probables, significativos, entre otros, en una graduación que, imagino, no es siempre fácil de definir y aplicar.

Parece que el profesional debe tener en cuenta cuatro aspectos: la naturaleza del riesgo, su magnitud, probabilidad de que el riesgo se materialice y la inminencia de la posibilidad de materialización.

Entendemos que la cuestión no es fácil de definir, se trata de un paciente informado y no de uno asustado, del buen actuar del médico, que no tiene guías que ofrezcan certeza matemática; c) **los beneficios:**

la persona debe estar informada sobre lo que implica afrontar el tratamiento, máxime cuando los resultados del mismo pueden estar por debajo de la mayoría del paciente o no lograrán hacer desaparecer el problema; d) **las alternativas u opciones:** hay procedimientos médicos para los cuales no hay alternativas razonables, pero en la mayoría de ellos hay opciones. El conocimiento de las alternativas es necesario para la toma de una decisión.

Con relación al qué y cómo debe informarse, y las características que debe tener la información a brindar al enfermo y familiares, se ha recomendado lo siguiente: a) la información debe ser clara y precisa; b) la explicación siempre debe ser dada por el mismo médico; c) la información no debe ser dada "al paso", sino que debe intentarse una "reunión informativa"; d) el informe debe ser veraz. Recordemos que están en juego, y la decisión tiene que tomar en cuenta, objetivos, valores, preferencias y necesidades del paciente; esta es la premisa que guía a la doctrina del consentimiento informado. Debemos enfatizar que la dignidad de la persona reclama una verdadera información en cuanto a su salud y tratamiento.

Aunque parezca obvio, debe entenderse que toda información debe estar adaptada a las posibilidades de comprensión del paciente, la que debe ser cabalmente comprendida por el mismo.

En otro orden de ideas, aceptamos que si bien la existencia de la doctrina del consentimiento informado es incuestionable y se debe respetar el principio de autodeterminación del individuo (vinculado con sus derechos personales), ésta no puede contemplarse de modo absoluto.

Es innegable que hay situaciones en que el médico se encuentra exceptuado de la obligación de informar y solicitar el consentimiento de la persona, y proceder de manera directa a tratarlo. En momentos de urgencia, cuando se encuentran involucradas situaciones de vida o muerte, la necesidad del consentimiento se encuentra desplazada. Cuando la persona se encuentra en estados en que es difícil comprender y tomar decisiones, no es lógico detener la acción médica. El valor "vida" prevalece sobre el valor "libertad", y justifica el actuar del médico, máxime en aquellas situaciones donde, además de la inconsciencia del paciente, no existen familiares presentes a los cuales se puede informar riesgos sobre tratamientos o intervenciones.

La noción de urgencia no está delimitada, es obvio que sugiere una imperiosidad en el tratamiento. En general, se entiende que la historia del paciente y las particulares circunstancias que rodean el caso son las que determinan si existió o no. En definitiva, frente al

conflicto será la ley quien resolverá si se dieron o no las condiciones de excepción que justificaran la aplicación de la doctrina de la urgencia.

Un supuesto de excepción también lo encontramos en la renuncia del sujeto al entregarle el consentimiento informado: estamos frente al supuesto de que la persona no quiere recibir información ni tomar decisión sobre el tratamiento, y confía de manera total en que el médico decidirá lo mejor. Cuántas veces en el ámbito del consultorio del médico ha escuchado frases como: "Doctor, dígame lo que hay que hacer y nada más", "Lo que usted decide es lo mejor".

En realidad, esto no atenta contra la autodeterminación, ya que en definitiva el sujeto está tomando una decisión, lo importante en este supuesto es que la decisión sea voluntaria, libre de toda coacción, y no inducida por el actuar médico que presume que el paciente no quiere la información, o participar en el proceso de decisión. La persona que sabe que tiene derecho a ser informado y aceptar o rechazar el tratamiento, expresa su deseo de no ser informado, y declina el derecho a tomar una decisión.

El privilegio terapéutico consiste en la facultad que posee el médico de mantener en reserva datos que puedan ser perniciosos para el sujeto, aunque en otras circunstancias deberían ser revelados. La omisión intencionada de información al enfermo es porque el médico juzga que no omitir le ocasionaría un perjuicio previsible. No se trata de ocultamiento de toda la información, sino de la referida a riesgos del tratamiento. La idea de esta excepción es precisamente la de liberar al médico del deber legal de informar a efectos de no violar el deber primario de hacer lo más beneficioso para el paciente. El privilegio le permite cumplir con su deber ético de no dañar.

No se trata aquí de ocultar la información, ni que la postura paternalista transforme la excepción en regla. Se piensa que estamos frente a la hipótesis de que el enfermo tiene, por ejemplo, un desequilibrio emocional serio por el que no estaría en condiciones de manejar la información como para llegar a una decisión racional, o que supondría para él una grave amenaza a su integridad psicológica.

Con base en nuestra tendencia profesional, quisieramos reflexionar sobre el consentimiento informado y la Reproducción Humana Asistida. Las técnicas de Reproducción Humana Asistida plantean un abanico de novedosos problemas que gozan de especificidad y requieren respuesta médica y jurídica apropiada. La temática del consentimiento informado también va a tener facetas propias frente al tema de la esterilidad o infertilidad humana.

Todo lo antes descrito con relación al consentimiento informado es plenamente válido para esta materia, más si la especificidad y la respuesta legal pendiente reclaman que sigamos reflexionando sobre el tema. Dijimos ya que todo debate sobre los contenidos y alcances del denominado consentimiento informado reclama un enfoque interdisciplinario. Esta exigencia se agudiza frente a la problemática que plantea la utilización de las técnicas de Reproducción Asistida.

La aplicación de éstas origina una serie de relaciones que no se agotan entre paciente-médico o institución médica, se dan entre la pareja y los hijos (en el caso de fertilización heteróloga); entre pareja y donadores del material genético, entre estos y los llamados "bancos de semen", entre el donador y los hijos nacidos de sus gametos. Además de relaciones entre la pareja y los óvulos pronucleados o embriones criopreservados. Éstas surgen del secreto, de mayor o menor alcance, que existe con relación a los donadores. Relaciones entre padres genéticos y madre portadora o subrogada. Lo anterior se expone sólo a modo de ejemplo, ya que las situaciones no se agotan con la descripción que antecede. Entendemos que en esta temática el enfoque interdisciplinario es indispensable, a efectos de que la información brindada sea integral y veraz.

Dentro de ésta, aceptamos que debe prevalecer el consentimiento como proceso, que en decisión deberían incluirse espectros de indagación amplios y no involucrar meramente información técnica. Desde otro punto de vista, debe tenerse en cuenta que en las prácticas que se realizan con estas tecnologías, se requiere especialmente un alto nivel de competencia del paciente, ya que en todos los casos existen alternativas no medicalizadas (adopción), lo cual también justifica que la información acerca de los riesgos sea exhaustiva, y no se limite a la descripción de las técnicas a implementar y sus implicaciones orgánicas. En esta aproximación al tema que nos ocupa, nuestro objetivo es sensibilizar al médico con respecto a que el consentimiento informado no debe aplicarse en un formalismo burocrático. Un tema que nos ofrece dudas es con qué alcance y detalle debe ser legislado. Frente a estas técnicas se "imponen" elementos indispensables de informar, lo cual exige contemplar uno a uno todos los supuestos que pueden presentarse, no es lo mismo la Fertilización *in vitro* (FIVTE) que una donación de gametos o decisiones sobre la criopreservación de óvulos pronucleados o pre-embryos, en otros y, coherentemente por lo antes expuesto, los representantes de las distintas áreas del saber implicados deberían efectuar su aporte.

Al tomar en cuenta la idea del consentimiento informado como proceso, consideramos que es necesario

realizar reuniones informativas con los pacientes, para fomentar el diálogo con el equipo médico interdisciplinario. La trascendencia de la cuestión requiere que el equipo médico rodee el consentimiento informado de hechos especiales que aseguren la verdadera comprensión de todos los aspectos implicados.

Con relación a la forma de exteriorización de la voluntad del paciente, que en la actualidad es una práctica de rutina –aunque no en todos los casos– sigue siendo la forma escrita (instrumento privado) que habitualmente está a nuestro alcance, aunque en algunos supuestos se requiere un instrumento privado con fecha cierta o instrumento público (escritura pública).

¿Por qué? La mejor manera de explicarlo y que sea fácil entender es que en el proceso del consentimiento informado que da el especialista, por lo general, se refiere a la información sobre las técnicas de Reproducción Asistida, sus posibles riesgos (algunos no se comentan de manera adecuada) y sus posibilidades de éxito; todo esto debe ser por escrito. En otras situaciones, como la donación de gametos, madre “subrogada o sustituta”, etcétera, se sugiere la exigencia de un consentimiento “público”, por las consecuencias que estos temas acarrean en cuestiones de filiación. De esta manera se agudiza la temática de la instrumentación del consentimiento por las implicaciones jurídicas que cada decisión conlleva, no sólo entre los actores involucrados en la consulta y tratamiento, sino también frente a terceros cuyos derechos pueden ser vulnerados, destacando especialmente los derechos del niño.

En términos generales y sin ahondar en cuestiones jurídicas –que obviamente no es nuestro campo de conocimiento– la diferencia fundamental entre el instrumento privado y el público, es que a este último la ley le confiere autenticidad por sí mismo, sin necesidad de comprobaciones posteriores a su otorgamiento. Éstos gozan de fuerza legal llamada “fe pública”. El instrumento privado es auténtico por un acto posterior: el reconocimiento de su otorgante, el reconocimiento de la firma de quien lo suscribió. Quien sostenga la validez de un instrumento privado tendrá que demostrar su autenticidad, mientras que quien sostenga el contenido de uno público está exento de tal prueba.

A modo de conclusión, podemos decir: la noción de consentimiento informado no está libre de problemas. La dificultad que presenta la persona para la decodificación de la información que brinda el médico, el estrés emocional y físico al cual se encuentra sometido, las distintas percepciones que tienen los agentes de la salud y paciente frente a una misma realidad, las convicciones y valores que cada ser humano posee y que no necesariamente deben coincidir son situaciones conocidas

por todos los que practicamos la medicina, todo esto y mucho más está en juego.

La documentación del proceso del consentimiento informado provee la mejor defensa contra las demandas de los sujetos que fueron informados de manera adecuada acerca del tratamiento propuesto y del daño que se podría causar. Además, cuando alguien alega un reclamo basado en la “falta de consentimiento informado” debe probar que éste no se le dio con una buena comunicación y documentación por el profesional médico.

Sin embargo, algunos profesionales de la salud o investigadores clínicos pueden considerar el proceso del consentimiento informado como agobiante y como pérdida de tiempo, aun cuando éste tiene un efecto positivo en el manejo de casos de alto riesgo.

Es controvertido pero deseable que un miembro adicional del personal médico esté presente durante la discusión del consentimiento informado, para que sea testigo de la conversación; en ciertos casos, puede ser prudente decirle al sujeto que llame a un familiar que esté presente en la habitación como apoyo emocional y que además favorezca la comprensión de la información. El paciente puede dar sólo una autorización verbal; sin embargo, la falta de documento no minimiza la importancia de dejar constancia del proceso del consentimiento informado por si un reclamo surge en el futuro. Entre las ventajas del consentimiento informado escrito resalta la importancia que constituye una constancia más completa de la información que se le dio al paciente o a sus responsables, ya que precisa totalmente la naturaleza, beneficio, alternativas y riesgos del tratamiento de una manera concisa, y no depende sólo de la memoria del facultativo o de cada individuo.

Por todo lo anterior, se entiende que el denominado consentimiento informado no sólo es un paso más en el reconocimiento de la dignidad de la persona humana, sino que es trascendente en la relación médico-paciente.

Es de esperarse que el médico, en reiteradas oportunidades, sienta que navega en un mar de aguas turbulentas, con corrientes por momentos cambiantes, pero es importante que tome conciencia de aquéllos que sienten estar debidamente informados, de que todas sus dudas fueron aclaradas, que se les trata como actor y no como un simple espectador del proceso de decisiones de vida o muerte y que así afrontarán el tratamiento con mejor disposición y tranquilidad. Una persona informada resaltará la valía de su médico, con el cual transita el camino. Además, también es cierto que una adecuada información, al ofrecer las bases veraces para

la toma de una decisión, reduce de manera amplia las posibilidades de demandas judiciales.

Hasta aquí estas reflexiones, pero bien podemos decir que el análisis recién comienza.

REFERENCIA

1. Karchmer KS. *Reflexiones sobre una vocación científica. Conceptos, visiones y pensamientos.* (www.nietoeditores.com.mx).

www.medigraphic.org.mx



Infertilidad, tratamientos de baja complejidad

Infertility, low-complexity treatments

Claudia Marcela Hernández González,*
Alejandro Sánchez Aranda,† Alberto Kably Ambe§

Resumen

Se estima que 21% de las parejas infériles se debe a anovulación y oligoovulación. La inducción a la ovulación se refiere al tipo de estimulación ovárica para mujeres con anovulación, que apunta a reestablecer la fertilidad normal mediante la generación de ciclos normoovolutorios. En esta revisión literaria se describen los tratamientos de baja complejidad; inducción a la ovulación, inseminación intrauterina sola e inducción a la ovulación e inseminación intrauterina; los medicamentos para inducción a la ovulación, así como indicaciones y dosis.

Palabras clave: Infertilidad, infertilidad anovulatoria, tratamiento de infertilidad anovulatoria.

Summary

It is estimated that 21% of infertile couples are due to anovulation and oligoovulation. Ovulation induction refers to the type of ovarian stimulation for women with anovulation that aims to restore normal fertility by generating normoovolulatory cycles. This literary review describes low complexity treatments; ovulation induction, intrauterine insemination alone and ovulation induction and intrauterine insemination; Ovulation induction medications, as well as indications and doses.

Keywords: Infertility, anovulatory infertility, therapy anovulatory infertility.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es una condición médica única, porque involucra a una pareja, en lugar de a una sola persona. Se define como la incapacidad de una pareja para concebir después de 12 meses de relaciones sexuales regulares, sin el uso de anticonceptivos en mujeres menores de 35 años; y después de seis meses de relaciones sexuales regulares sin uso de anticonceptivos en mujeres de 35 años o más.¹

Se estima que 21% de las parejas infériles se debe a anovulación y oligoovulación. La clasificación de los trastornos de ovulación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se describe en la *Tabla 1*.²

Los tratamientos más comunes utilizados contra la infertilidad y sus indicaciones fueron descritos en el 2012 por el Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida:

- Inducción de la ovulación sola - anovulación.
- Inseminación intrauterina sola - problemas para el coito, factores inmunológicos, factores cervicales, factores masculinos limítrofes.
- Inducción de la ovulación e inseminación intrauterina- Infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada, factores masculinos limítrofes.
- Transferencia intratubárica de gametos - infertilidad inexplicada, endometriosis leve a moderada.
- Fertilización *in vitro* - infertilidad tubárica, endometriosis moderada a severa, infertilidad masculina, falla ante otros tratamientos para la infertilidad.
- Donación de ovocitos - falla primaria o secundaria ovárica, alteraciones genéticas familiares, múltiples tratamientos de infertilidad no exitosos.³

www.medigraphic.org.mx

* Ginecología y Obstetricia. Alta Especialidad en Infertilidad y Reproducción Asistida. Hospital Ángeles Lomas.

† Ginecología y Obstetricia. Biología de la Reproducción Humana. Coordinador Clínico del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM).

§ Director del Centro Mexicano de Reproducción Humana. Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM), Profesor Titular

del Curso de Alta Especialidad en Infertilidad y Reproducción Humana, CEPAM; UNAM.

Correspondencia:

Dr. Alberto Kably Ambe

Correo electrónico: drkably@gmail.com

www.medigraphic.com/actamedica

Tabla 1: Clasificación de los trastornos de ovulación.

Grupo I. Hipogonadismo hipogonadotrófico
Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático
Síndrome de Kallmann (deficiencia de gonadotropina aislada y anosmia)
Disfunción hipotalámica funcional (por ejemplo, pérdida excesiva de peso, anorexia nerviosa, ejercicio, estrés, medicamentos, iatrogénicos)
Tumor hipofisario, infarto de hipófisis (por ejemplo, síndrome de Sheehan)
Grupo II. Disfunción ovárica normogonadotrófica normogónica
Síndrome de ovario poliquístico
Grupo III. Hipogonadismo hipergonadotrófico (insuficiencia ovárica)
Genético (por ejemplo, el síndrome de Turner)
Causas autoinmunes
Infección (por ejemplo, paperas ooforitis)
Iatrogénico (por ejemplo, menopausia quirúrgica, postradioterapia o quimioterapia)
Idiopático

En este artículo revisaremos los tratamientos de baja complejidad; inducción a la ovulación, inseminación intrauterina sola e inducción a la ovulación e inseminación intrauterina.

ESTIMULACIÓN OVÁRICA E INDUCCIÓN A LA OVULACIÓN

La estimulación ovárica es un componente central de muchas terapias de infertilidad. La inducción a la ovulación se refiere al tipo de estimulación ovárica, para mujeres con anovulación, que apunta a reestablecer la fertilidad normal mediante la generación de ciclos normoovulatorios (es decir, para imitar la fisiología e inducir la selección de un solo folículo dominante y la ovulación). La anovulación representa uno de los pocos estados de infertilidad absoluta, pero se pueden lograr excelentes tasas de embarazo acumulativas si se restaura la ciclicidad menstrual normal.⁴

FÁRMACOS INDUCTORES A LA OVULACIÓN

Los inductores de ovulación constituyen la intervención más utilizada en una pareja subfértil. El objetivo de la inducción a la ovulación es el desarrollo de un sólo folículo, por lo que se recomienda monitorizar el crecimiento folicular con ultrasonido vaginal. Los principales inductores de ovulación se clasifican de la siguiente manera:

1. Fármacos de administración oral
 - a. Antiestrógenos: citrato de clomifeno y tamoxifeno
 - b. Inhibidores de la aromatasa: letrozol y anastrazol
2. Fármacos de administración parenteral
 - a. Gonadotropinas - tratamiento de segunda línea⁵

Citrato de clomifeno (CC)

El clomifeno es el ovulógeno oral más antiguo y más utilizado; se trata de un derivado de trifeniletileno no esteroideo, que actúa como un antagonista competitivo del estradiol β 17 en cuanto al complejo del receptor nuclear. En relación con el hipotálamo, CC se une y agota los receptores de estrógeno, provocando inhibición del efecto de retroalimentación negativa del estradiol circulante, que a su vez aumenta la frecuencia del pulso de la GnRH hipotalámica. Esto provoca un aumento de la producción de LH y FSH en la glándula hipófisis. En mujeres con síndrome de ovario poliquístico, la CC es altamente efectiva para inducir la ovulación.⁶

La dosis inicial habitual es de 50-100 mg/día durante cinco días, iniciando del día dos al cinco del ciclo. Aproximadamente 46 a 52% ovulan con 50 mg/día, 21 a 22% ovulan con 100 mg/día y 8 a 12% necesitarán 150 mg/día. Hasta 71-87.5% de los embarazos ocurren en los primeros tres ciclos; debido a esto, no se recomienda el tratamiento más allá de seis ciclos.⁷

Inhibidores de la aromatasa

Los inhibidores de la aromatasa actúan a dos niveles: a nivel central, la disminución de los estrógenos circulantes ejerce en la hipófisis una retroalimentación negativa sobre la producción y liberación de gonadotropinas. Esto conduce a un aumento de la secreción de gonadotropinas, que estimula el crecimiento de los folículos ováricos. Por otro lado, a nivel periférico, la inhibición de la aromatasa conduce a una acumulación temporal de andrógenos intraováricos.

Las posibilidades de tener un crecimiento monofolicular son mayores con los IA, en comparación con el clomifeno, ya que el aumento del nivel de estradiol hacia la fase folicular media reduce los niveles de FSH, lo que permite que sólo los folículos con el mayor número de receptores de FSH mantengan el crecimiento, mientras que los otros experimentan atresia. La inducción de la ovulación con letrozol muestra una tasa de ovulación de 70 a 84% y una tasa de embarazo de 20 a 27% por ciclo. La dosis más común de letrozol utilizada es de 2.5-5 mg durante cinco días, del día tres al siete del ciclo.⁸

Un estudio multicéntrico, doble ciego de gran tamaño de muestra publicado en 2014, realizado por

la red de medicina reproductiva NICHD, comparó letrozol y CC como tratamiento de primera línea en 750 mujeres diagnosticadas con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), y de manera sorprendente informó una tasa de nacimientos vivos acumulada de 28 contra 19%, respectivamente. El letrozol puede considerarse la primera línea de tratamiento para la inducción de la ovulación en el SOP.⁹

INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

La inducción de la ovulación, en el sentido estricto del término, se refiere al desencadenamiento de la ovulación, es decir, la ruptura del folículo de Graaf de la preovulación y la liberación del ovocito. En un ciclo menstrual espontáneo, es provocada cuando el folículo dominante eleva las concentraciones de estrógenos, provocando un pico de LH, el cual desencadena la ovulación. Ésta puede ser monitorizada con kit casero de predicción de la ovulación, que detecta un incremento de LH en orina, que ocurre de 24-26 horas previas a la ovulación.

Los fármacos más utilizados en ciclos de inducción a la ovulación que desencadenan la ovulación, se describen en la *Tabla 2*. Éstos se indican cuando al realizar seguimiento folicular se cuenta con folículos maduros de >18 mm.¹⁰

COITO PROGRAMADO

Tiene como finalidad concentrar las relaciones sexuales en los días fértiles de la pareja, éstas deberán ser programadas dos días posteriores a la ovulación; tiene como ventajas comodidad para la pareja, no existe riesgo de hiperestimulación y poco riesgo de embarazo múltiple. Sin embargo, la tasa de gestación asociada a estos tratamientos es baja, cerca de 15%.¹¹

INSEMINACIÓN INTRAUTERINA (IIU)

La inseminación es un procedimiento de reproducción asistida de baja complejidad, el procedimiento se refiere a la colocación de esperma, después de un procedimiento de capacitación en el laboratorio, en la cavidad uterina justo antes de la ovulación. El fundamento de la IIU es facilitar la disponibilidad de un mayor número de espermatozoides móviles para la fertilización del ovocito cerca del sitio de fertilización que pasa por alto el cuello uterino. La IIU debe cronometrarse con precisión con la ovulación para que el ovocito esté disponible cuando se realice la inseminación. La estimulación ovárica facilita el momento óptimo de la inseminación intrauterina. En mujeres sometidas a IIU, el punto final deseado de la estimulación ovárica es tener dos folículos dominantes para aumentar la probabilidad de concepción con un pequeño riesgo de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica.¹²

La inseminación intrauterina con estimulación ovárica se recomienda como tratamiento de primera línea en parejas con diagnóstico de infertilidad inexplicable y hombres con un recuento total de espermatozoides móviles de más de 10 millones y un pronóstico de embarazo espontáneo < 30% en un año.¹³

Las indicaciones de IIU descritas en el 2012 por el Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida se enumeran en la *Tabla 3*.³

Para realizar IIU se deben cumplir ciertos requisitos: permeabilidad tubaria comprobada por histerosalpingografía (HSG sensibilidad 93% y especificidad 90%), o laparoscopia y recuento de espermatozoides > 3 millones de espermatozoides móviles progresivos post-capacitación.¹⁰

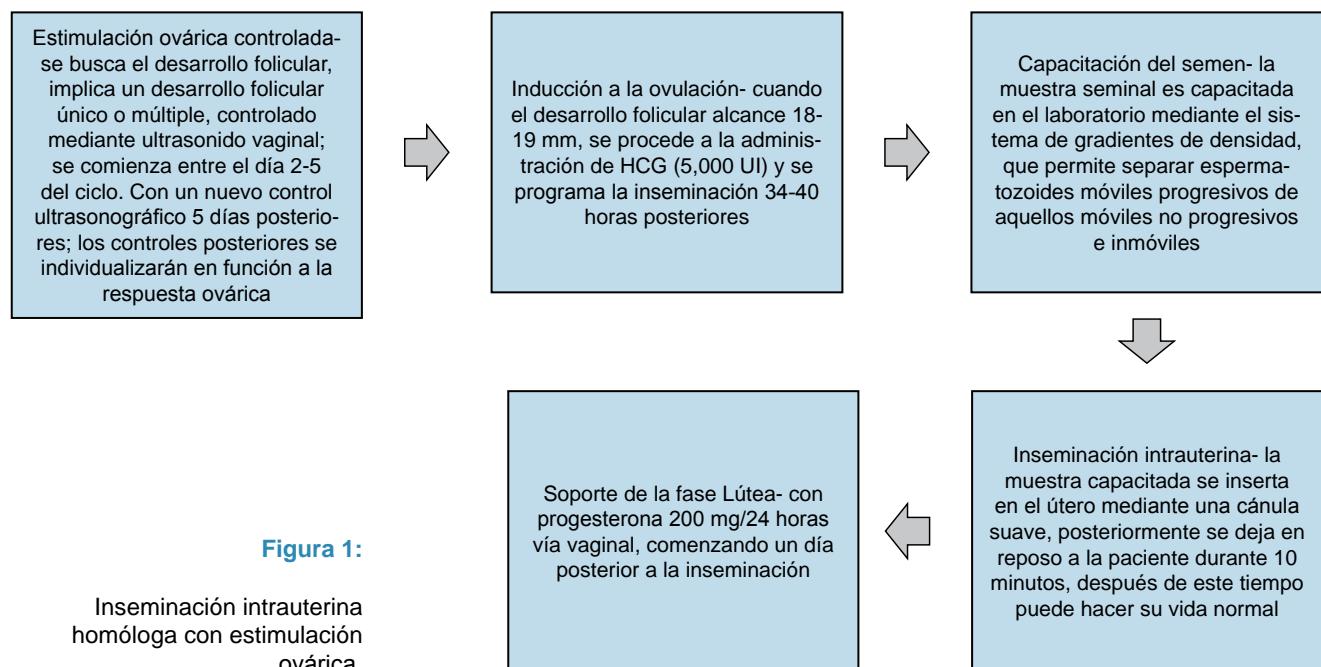
La IIU puede realizarse en ciclos naturales o en combinación con estimulación ovárica. La IIU combinada con la estimulación ovárica produce tasas de embarazo más altas en comparación con la IUI en el ciclo natural. Una

Tabla 2: Fármacos que desencadenan ovulación.

Fármaco	Descripción y dosis
Gonadotropina coriónica humana urinaria (HCG) o recombinante (rHCG)	Debido a su semejanza estructural y biológica con la LH, se utiliza para simular su pico, y desencadenar ovulación; su administración permite conocer con exactitud el momento de la ovulación entre 37-38 horas posteriores a su administración. La dosis HCG 5,000-10,000 UI o rHCG 250 µg por vía subcutánea.
Hormona Luteinizante recombinante (rLH)	Provoca y mantiene la luteinización, se utiliza en pacientes con antecedente de SHO o con riesgo de padecerlo
Agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH)	Produce secreción endógena de FSH y LH, con una duración de la fase lútea similar a los ciclos con HCG. Las dosis utilizadas triptorelina 0.2 mg o leuprorelina 0.5 mg

Tabla 3: Indicaciones para inseminación intrauterina.

Indicaciones masculinas	Indicaciones femeninas
<ul style="list-style-type: none"> • Imposibilidad para depositar el eyaculado en la vagina, por hipospadias, impotencia, eyaculación retrógrada, trastornos neurológicos • Preservación de la fertilidad (semen congelado previo a tratamiento médico o quirúrgico de tumores testiculares) • Hipospermia ($< 1 \text{ mL}$) • Alteraciones del seminograma (oligoastenozoospermia, teratozoospermia $< 4\%$, toxinas en el plasma seminal) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalías anatómicas cervicales • Infertilidad por factor endocrino-ovárico (disfunción ovulatoria) • Endometriosis estadios I o II (mínima o leve) • Infertilidad por factores inmunológicos, inexplicable • Vaginismo o imposibilidad orgánica femenina



revisión sistemática realizada por Verhulst y colaboradores sugiere que la IUI, combinada con la estimulación ovárica, tiene más probabilidades de resultar en un nacimiento vivo que la IUI en el ciclo natural (OR 2.0, IC 95% 2.0-3.5).¹⁴

- 1) Ciclos naturales (no estimulados) son más apropiados para pacientes con disfunción eyacularia, vaginismo o infertilidad por factor cervical, se deben comprobar previamente ciclos ovulatorios. Una vez que se documenta el aumento de LH en la orina de la primera mañana, la IIU se realiza al día siguiente.
- 2) Ciclos estimulados: la hiperestimulación ovárica controlada se usa comúnmente con la IIU para el tratamiento de la infertilidad en parejas con infertilidad inexplicable. Se utilizan inductores a la ovulación; citrato de clomife-

no, inhibidor de la aromatasa-letrozol o gonadotropinas inyectables.¹⁵

En cuatro ensayos aleatorios de pacientes con subfertilidad inexplicable, las tasas de embarazo fueron mayores cuando la IIU se realizó en ciclos estimulados que en ciclos naturales (OR 2.14, IC 95% 1.26-3.61; 25 versus 14%).¹²

La IIU también se puede clasificar por el origen de los espermatozoides como homóloga o conyugal (de su esposo o pareja), heteróloga o de donante.³

La IIU homóloga consta de: estimulación ovárica controlada, inducción a la ovulación, capacitación del semen, inseminación intrauterina y soporte de la fase lútea, se describe en la *Figura 1*.

Las indicaciones para inseminación con muestra heteróloga: por el lado masculino a) azoospermia total, enfer-

medad genética, sin aceptación de diagnóstico genético preimplantacional, enfermedades de transmisión vertical (por ejemplo, SIDA). Por el lado femenino a) incompatibilidad de Rh con isoimunización previa; b) mujeres solteras o lesbianas con deseo de procrear.

REFERENCIAS

1. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008; 99 (2): 63.
2. Li RH, Ng EH. Management of anovulatory infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012; 26 (6): 757-768.
3. Kably AA, Salazar LC, Serviere ZC, Velázquez CG, Pérez PE, Santos HR, Luna RM et al. Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida. *Ginecol Obstet Mex*. 2012; 80 (9): 581-624.
4. McLaren JF. Infertility evaluation. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012; 39 (4): 453-463.
5. Yen & Jaffe's, *Reproductive endocrinology*, Chapter 30, 743-778.e7.
6. Gadalla MA, Huang S, Wang R, Norman RJ, Abdullah SA, El Saman AM et al. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51 (1): 64-76.
7. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Vanderkerchove PP. Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (1): CD000057.
8. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (2): CD010287.
9. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2014; 371 (2): 119-129. Erratum in: *N Engl J Med* 2014; 371 (15): 1465.
10. Remohi et al. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana, aspectos clínicos*. 5^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2018.
11. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus EM for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2006; 368 (9531): 216-221.
12. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intrauterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; (9): CD001838.
13. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*. 2018; 391 (10119): 441-450.
14. Cantineau AE, Janssen MJ, Cohlen BJ, Allersma T. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (12): CD006942.
15. Kyrou D, Kolibianakis EM, Fatemi HM, Grimbizis GF, Theodoridis TD, Camus M, Tournaye H et al. Spontaneous triggering of ovulation versus HCG administration in patients undergoing IUI: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25 (3): 278-283.



Individualización de estimulación ovárica controlada en fertilización *in vitro*

Individualization of controlled ovarian stimulation in *in vitro* fertilization

Kenia Lizeth Benítez Castro,* Alberto Kably Ambe[†]

Resumen

El régimen de estimulación ovárica ideal debe tener tasas de cancelación bajas, minimizar costos, tener riesgos y efectos secundarios bajos y maximizar las tasas de embarazos únicos. Se han descrito numerosos regímenes, que van desde la ausencia de estimulación (ciclos naturales) hasta la estimulación mínima (citrato de clomifeno) o la estimulación leve hasta agresiva (dosis altas de gonadotropinas exógenas). La evidencia apoya un enfoque individualizado para la selección de un esquema de estimulación ovárica, considerando combinaciones de pruebas de reserva ovárica (niveles de hormona foliculoestimulante [FSH], hormona antimülleriana y conteo folicular antral), edad de la paciente, índice de masa corporal (IMC), el tratamiento de reproducción asistida indicado (coito programado, inseminación intrauterina o fertilización *in vitro*) y la respuesta a cualquier estimulación ovárica previa, para adaptar la dosis de gonadotropina exógena.

Palabras clave: Estimulación ovárica, estimulación ovárica en fertilización *in vitro*.

Summary

The ideal ovarian stimulation regimen for IVF should have a low cancellation rate, minimize drug costs, have low risks and side effects, and maximize singleton pregnancy rates. Individualization starts from an assessment before the start of IVF cycle of the ovarian reserve by antral follicle count (AFC), antimüllerian hormone (AMH), FSH, and age of the patient. Once the patient is categorized as a hypo/hyper or normoresponder the dose of gonadotropin is decided. The selection of dose is of paramount importance for optimal outcome of controlled ovarian stimulation (COS). This helps in explaining the prognosis and in appropriate counseling and also ensures a safe controlled ovarian stimulation. In women at high risk for ovarian stimulation, it is important to start with low doses and intensive monitoring. In case there are indications of hyperstimulation, the regime may be altered by decreasing dose or coasting. Many factors are interdependent, and hence, a careful selection of the type of ovarian stimulation will be the key factor in deciding the success of the same.

Keywords: Ovarian stimulation, ovarian stimulation for *in vitro* fertilization.

INTRODUCCIÓN

En los tratamientos de reproducción asistida, la respuesta a la estimulación ovárica controlada es de crucial importancia. Tanto una respuesta demasiado baja como una alta se asocian con mayores tasas de cancelación y menores embarazos. Por otro lado, una respuesta ovárica exagerada puede aumentar el riesgo de desarrollar síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).¹

El régimen de estimulación ovárica ideal debe tener tasas de cancelación baja, minimizar los costos de los medicamentos, efectos secundarios bajos y maximizar las

tasas de embarazos únicos; sin embargo, este esquema ideal aún no se ha definido. Por lo tanto, debe adaptarse a las características de la paciente.

Se han descrito numerosos regímenes, que van desde la ausencia de estimulación (ciclos naturales) hasta la estimulación mínima (citrato de clomifeno), o la estimulación leve hasta agresiva (dosis altas de gonadotropinas exógenas), sola o en combinación con una hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) agonista o antagonista.

La evidencia apoya un enfoque individualizado para la selección de un esquema de estimulación ovárica, considerando combinaciones de pruebas de reserva ovárica,

* Ginecología y Obstetricia. Alta Especialidad en Cirugía Endoscópica Ginecológica Avanzada, Alta Especialidad en Infertilidad y Reproducción Asistida.

[†] Director del Centro Mexicano de Reproducción Humana. Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM).

Correspondencia:

Dr. Alberto Kably Ambe

Correo electrónico: drkably@gmail.com

www.medicographic.com/actamedica

edad de la paciente, índice de masa corporal (IMC), el tratamiento de reproducción asistida indicado (coito programado, inseminación intrauterina o fertilización *in vitro*) y respuesta a cualquier estimulación ovárica previa, para adaptar la dosis de gonadotropina exógena.²

EDAD

Las mujeres han aumentado el uso de anticonceptivos durante los últimos años, y han retrasado la edad de contraer matrimonio y del primer embarazo. Las posibilidades de concepción disminuyen con el avance de los años, generalmente después de los 30 años. Sin embargo, las tasas de embarazo comienzan a disminuir a partir de los 35 años; por esta razón, la fertilidad disminuye, a medida que aumenta la edad, el número de óvulos que quedan en el ovario es reducido. Una mujer nace con alrededor de uno o dos millones de óvulos inmaduros, a lo largo de su vida la gran mayoría de los folículos morirán, a través de un proceso conocido como atresia. La atresia comienza desde el nacimiento y continúa a lo largo de la vida reproductiva de la mujer, cuando llega a la pubertad y comienza a menstruar, sólo quedan unos 400,000 folículos. Con cada ciclo menstrual, se pierden 1,000 folículos y sólo un folículo madurará hasta convertirse en un óvulo que se libera en la trompa de Falopio, iniciando la ovulación.^{2,3}

En el estudio realizado por Rothman donde incluyó a 2,820 mujeres de Dinamarca que intentaban concebir, se encontró que 72% de las mujeres conciben dentro de 12 ciclos de intentos entre los 35 y 40 años, y 87% entre 30 y 35. Otra investigación, que incluyó a 960 mujeres en

edades entre 30 a 44 años, encontró que mujeres de 34 a 35 años de edad tuvieron una reducción en la fecundidad de 14%, en las mujeres de 36-37 años tuvieron una reducción de 19%, en las mujeres de 38-39 años de 30%, en las mujeres de 40 a 41 años de 53% y las mujeres de 42 a 44 años de 59%.^{3,4}

RESERVA OVÁRICA

Las pruebas de reserva ovárica tienen valor pronóstico y se recomiendan para todas las mujeres que planean someterse a FIV. Éstas se dividen en estudios bioquímicos y de imagen. Los estudios bioquímicos incluyen: medición de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona antimülleriana (HAM); y en las pruebas de imagen se incluye el recuento de folículos antrales (CFA) (*Tabla 1*). La determinación de las cifras séricas basales de FSH (día tres a cinco del ciclo menstrual) es el indicador más utilizado en la evaluación de la reserva ovárica, debido a su bajo costo y a su aceptable valor predictivo. Las concentraciones basales de FSH mayores de 12 UI/mL en general se relacionan con disfunción ovulatoria, acortamiento de la fase lútea, y disminución de la calidad de los óvulos.⁵

La HAM es una glicoproteína dimérica, miembro de la familia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) de factores de crecimiento. La concentración sérica de HAM, producida por las células de la granulosa de los folículos tempranos, es independiente de las gonadotropinas y, por lo tanto, permanecen relativamente constantes entre los ciclos menstruales. En general, niveles < 1 ng/mL se han asociado con respuesta pobre a la estimulación ovárica y mala calidad del embrión. Actualmente, no existe un

Tabla 1: Pruebas de reserva ovárica.

Parámetros bioquímicos	
FHS en día 3 o 4 del ciclo	FSH > 20 UI: puede predecir una falla ovárica y mal pronóstico reproductivo FSH > 10-20 UI: probable baja respuesta a la estimulación FSH ≤ 10 UI: Adecuada respuesta a la estimulación
AMH	< 1 pmol/L: corresponde a respuesta mínima o ausente 1-3.5 pmol/m: adecuada respuesta a la estimulación ovárica > 3.5 pmol/mL: alta respuesta
Parámetros ultrasonográficos	
Recuento de folículos antrales	El recuento de folículos antrales durante la fase folicular precoz ha demostrado una buena correlación con la edad y ser el parámetro que mejor establece el diagnóstico de respuesta a FIV y que correlaciona con respuesta ovárica a ciclos de FIV < 6 folículos preantrales en ambos ovarios: baja respuesta ≥ 6 folículos antrales en ambos ovarios: buena respuesta

consenso internacional sobre niveles de HAM que sugieren una fertilidad disminuida; sin embargo, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASMR) indica que niveles menores de 0.5 ng/mL predicen la dificultad de obtener más de tres folículos.⁶⁻⁸

El conteo de folículos antrales (CFA) se realiza mediante un ultrasonido transvaginal en la fase folicular temprana. Los folículos antrales se han definido como aquéllos con una medición de 2-10 mm de diámetro mayor. El CFA permite pronosticar la respuesta que se tendrá ante una estimulación ovárica. Se considera que un CFA bajo es menor de seis folículos antrales en ambos ovarios, y se asocia con una respuesta deficiente a la estimulación ovárica. La CFA y la AMH son los marcadores más sensibles de la reserva ovárica identificados hasta la fecha y deben utilizarse para planificar el tratamiento individualizado.^{2,8}

PESO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

La prevalencia de infertilidad se ha mantenido constante durante los últimos 20 años; sin embargo, la obesidad se ha convertido en una epidemia mundial en aumento.

En las mujeres, el exceso de peso y la grasa abdominal aumentan el riesgo de tener anomalías menstruales. Las mujeres obesas tienen una mayor incidencia de irregularidad menstrual y una menor probabilidad de concepción dentro de un año de interrumpir la anticoncepción en comparación con las mujeres de peso normal.⁹⁻¹¹

En mujeres anovulatorias normogonadotrópicas, el aumento del IMC y la obesidad abdominal se asocian con una disminución a la respuesta a citrato de clomifeno. Cuando se usan gonadotropinas para la estimulación ovárica, la obesidad se correlaciona con un aumento de la dosis total de gonadotropinas administradas, menos folículos maduros, menor obtención de ovocitos y mayor tasa de cancelación.¹²⁻¹⁴

ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA

Desarrollo de las gonadotropinas

El descubrimiento del eje endocrino pituitaria-gonadal surgió a principios del siglo XX, cuando se observó que las lesiones de la hipófisis anterior resultaban en atrofia de los genitales. La primera evidencia convincente que apoya la existencia de dos gonadotropinas separadas (inicialmente referidas como Prolan A y Prolan B) fue proporcionada por Fevold y su equipo en 1931, y tanto la LH como la FSH se aislaron y se purificaron posteriormente.¹⁵

Las funciones de la regulación de las gonadotropinas se descubrieron en 1927. Estas sustancias se introdujeron por primera vez para la estimulación ovárica en

1930. Sin embargo, el uso de la gonadotropina sérica de yegua embarazada (PMSG) conducía a la formación de anticuerpos y tuvo que ser excluida del mercado. Luego de la retirada de PMSG, apareció la gonadotropina pituitaria humana (HPG) y la menopausica urinaria (hMG). La primera preparación de rFSH del mundo para uso clínico fue producida por Serono Laboratories en 1988. En la actualidad, se dispone de un número importante de gonadotropinas utilizadas en la estimulación ovárica (recombinantes o urinarias).^{15,16}

Otro desarrollo importante que permitió la estimulación ovárica a gran escala surgió cuando se descubrió el primer antagonista de estrógeno probado en pacientes con cáncer, que inducía la ovulación, el citrato de clomifeno (CC). La administración de CC en las mujeres con hiperplasia endometrial que sufrían amenorrea secundaria provocó la reanudación de los ciclos menstruales. El CC es un antiestrógeno oral que consiste en una mezcla racémica de dos estereoisómeros. Los isómeros de enclomifeno y el de zucломifено muestran diferentes patrones de actividad agonista y antagonista. La estimulación de la función ovárica es provocada por el aumento de la secreción de la FSH hipofisaria debido al bloqueo de la retroalimentación de esteroides E2 por CC. La vía de administración del CC es oral y los bajos costos representan ventajas adicionales para su uso.¹⁵

ESTIMULACIÓN CON GONADOTROPINAS EXÓGENAS CON ADICIÓN DE UN AGONISTA O ANTAGONISTA DE GnRH

La introducción de agonistas de la GnRH de acción prolongada a fines de la década de 1980, revolucionó el enfoque de la estimulación ovárica al proporcionar los medios para regular de manera negativa la secreción de gonadotropina hipofisaria endógena y, por lo tanto, prevenir un aumento prematuro de LH durante la estimulación exógena de gonadotropina.²

Sin embargo, la duración de los protocolos de estimulación aumenta de manera significativa debido al efecto estimulante inicial (denominado "flare") de los agonistas de GnRH en la liberación de gonadotropina hipofisaria. En los últimos años, se ha cambiado lentamente de los agonistas de GnRH al tratamiento complementario hacia los antagonistas de GnRH. Debido a la unión competitiva al receptor de GnRH, los efectos supresores de los antagonistas de GnRH son inmediatos. Por lo tanto, la estimulación ovárica puede iniciarse de manera temprana durante el ciclo menstrual normal, haciendo que la estimulación sea más corta y más amigable para la paciente. Los recientes metaanálisis, que comparan el cotratamiento con agonista de GnRH versus antagonista, reveló tasas de éxito en FIV

similares que coinciden con un menor consumo general de gonadotropinas y tasas reducidas de hiperestimulación ovárica (SHO).¹⁷

REGÍMENES DE ESTIMULACIÓN OVÁRICA

Se han desarrollado numerosos regímenes de estimulación ovárica usando diferentes gonadotropinas exógenas que combinan diferentes preparaciones, días de inicio de estimulación, la dosis en regímenes fijos o flexibles que dependen de la respuesta ovárica observada. Las dosis iniciales de FSH pueden variar desde < 75 UI/día hasta 600 UI/día. Los fármacos orales se han utilizado cada vez más, ya sea solos o en combinación con preparaciones de gonadotropinas exógenas (*Tabla 2*).¹⁸

El número óptimo de ovocitos que debe obtenerse en el momento de la captura aún sigue siendo debatido. Muchos creen que más ovocitos se asocian con tasas más altas de embarazos de FIV, pero esto aumenta el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) y se ha asociado a posibles efectos perjudiciales sobre los resultados perinatales. La obtención de pocos folículos (respuesta baja) por lo general significa un mal resultado. El objetivo debe ajustarse a la dosis de estimulación, de tal manera que se desarrolle un número óptimo de folículos.^{19,20}

MONITORIZACIÓN PARA AJUSTE DE DOSIS

La respuesta a la estimulación se controla con mediciones en serie de E2 y ecografía transvaginal para medición de los folículos ováricos. El primer nivel sérico de E2 se obtiene después de tres a cinco días de estimulación para determinar si la dosis elegida de gonadotropinas requiere ajuste. Posteriormente, las concentraciones séricas de estradiol y la medición de los folículos ováricos se tienen que realizar cada uno a tres días, según la calidad de la respuesta y la necesidad de evaluar el impacto de cualquier ajuste adicional en la dosis de tratamiento. La mayoría de las mujeres

requieren un total de nueve a 10 días de estimulación. En general, el objetivo es tener al menos dos folículos que midan entre 17 y 18 mm de diámetro mayor, y una concentración sérica de E₂ que sea consistente con el tamaño y madurez de la cohorte (aproximadamente 200 pg/mL por folículo). El desarrollo endometrial también se monitoriza durante la estimulación, midiendo el grosor del endometrio. Los resultados son mejores cuando el grosor del endometrio mide más de 6 mm. Una vez que se alcanzan los objetivos de respuesta, se administra hCG (10,000 UI) para inducir la maduración folicular final.²

HIPERRESPONDEDORAS

Ocasionalmente, la estimulación genera una respuesta folicular exagerada, caracterizada por desarrollo de múltiples folículos y concentraciones séricas de estradiol muy elevadas (> 3,000 pg/mL). En tales circunstancias, el riesgo de síndrome de SHO aumenta de manera sustancial y puede conducir a la cancelación. Se debe tener especial cuidado en pacientes con SOP, jóvenes, con SHO previo, con niveles de E2 elevados durante la estimulación, con crecimiento excesivo y rápido de los folículos. Cuando se detecta una paciente con riesgo de SHO, se puede administrar una dosis más baja de hCG para inducir la ovulación o indicar un análogo de GnRH en un ciclo con antagonistas. Otro método es el “coasting”, que consiste en detener la estimulación de la gonadotropina y la administración del disparo ovulatorio (hCG) se difiere hasta que la concentración de E2 vuelve a niveles “seguros”. Se debe evitar la transferencia de embriones en el mismo ciclo, por lo tanto deberá ser diferida.²¹

POBRES RESPONDEDORAS

Una proporción de mujeres en estimulación ovárica muestran una respuesta ovárica reducida, caracterizada por niveles más bajos de E₂ y un número bajo de ovocitos recuperados, que se asocia con tasas de embarazo reducidas de manera significativa. A pesar de que esta condición

Tabla 2: Medicamentos utilizados para estimulación ovárica.

Gonadotropinas	Hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), Gonadotropina coriónica humana (hCG)
Antiestrógenos	Citrato de clomifeno, tamoxifeno
Inhibidores de la aromatasa	Letrozol
Sensibilizadores de insulina	Metformina, inositol
Otros	Andrógenos, hormona de crecimiento

ha sido informada por diversos autores, la definición exacta de respuesta ovárica baja sigue siendo variable entre los diferentes estudios.

Para abordar este problema de heterogeneidad, un consenso realizado entre expertos propuso los Criterios de Bolonia para definir la respuesta ovárica deficiente.²²

Se han intentado varias intervenciones con el objetivo de mejorar la respuesta ovárica en pacientes con respuesta deficiente que se someten a FIV. Un metaanálisis que comparó diferentes intervenciones encontró que la adición de la hormona del crecimiento (GH) a los protocolos de estimulación ovárica, parecía bastante prometedora. Esto se evaluó posteriormente en un metaanálisis con 169 personas, donde se asoció con un aumento significativo en las tasas de nacimientos vivos. Sin embargo, estos resultados deben considerarse con cautela, ya que se basan en un número muy limitado de pacientes.²³

Otras intervenciones que se cree que podrían ser beneficiosas para mejorar la respuesta ovárica deficiente son los andrógenos o los agentes moduladores de andrógenos.

Los desafíos presentados en “pobres respondedoras” son mucho mayores, en estas pacientes se justifica un régimen de estimulación más agresivo o alternativo, y hay varias opciones para elegir:^{2,18}

- El protocolo largo, que comienza con dosis más altas de estimulación con gonadotropina.
- Disminución de las dosis de agonista de GnRH o tratamiento agonista discontinuo, inmediatamente antes o poco después de que comience la estimulación con gonadotropina. Sin embargo, en el ciclo agonista, la respuesta en una pobre respondedora no es buena.
- Un régimen de tratamiento agonista de GnRH de fase folicular corta que utiliza un protocolo estándar o de microdosis “flare”.
- Usar un antagonista de GnRH en lugar de un agonista de acción prolongada.

CONCLUSIONES

Cada mujer es diferente en su capacidad de respuesta a la estimulación ovárica controlada. En la práctica clínica, la dosis se decide según la edad de la mujer, los niveles de HAM, el recuento de folículos antrales basales y la presencia o ausencia de SOP. Muchos factores son interdependientes, y por lo tanto, una selección cuidadosa del tipo de estimulación ovárica será el factor clave para decidir el éxito de ésta.

REFERENCIAS

1. Broekmans FJ, Verweij PJ, Eijkemans MJ, Mannaerts BM, Witjes H. Prognostic models for high and low ovarian responses in controlled ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2014; 29 (8): 1688-1697.
2. Ghuman S. *Principles and practice of controlled ovarian stimulation in ART*. New Delhi, India. Springer, 2015.
3. Steiner AZ, Jukic AM. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. *Fertil Steril.* 2016; 105 (6): 1585-1588.
4. Rothman KJ, Wise LA, Sørensen HT, Riis AH, Mikkelsen EM, Hatch EE. Volitional determinants and age-related decline in fecundability: a general population prospective cohort study in Denmark. *Fertil Steril.* 2013; 99: 1958-1964.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015; 103 (3): e9-e17.
6. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* 2009; 91 (3): 705-714.
7. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R et al. The physiology and clinical utility of anti Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014; 20 (3): 370-385.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015; 103 (6): e44-50.
9. Douchi T, Kuwahata R, Yamamoto S, Oki T, Yamasaki H, Nagata Y. Relationship of upper body obesity to menstrual disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81 8 (2): 147-150.
10. Sampo AV, Palena C, Ganzer L, Maccari V, Estofán G, Hernández M. The adverse effect of overweight in assisted reproduction treatment outcomes. *JBRA Assist Reprod.* 2017; 21 (3): 212-216.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015; 104 (5): 1116-1126.
12. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril.* 2002; 77 (1): 91-97.
13. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulatory/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril.* 2011; 95 (3): 1042-1047.
14. Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril.* 2012; 98 (1): 102-108.
15. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for *in vitro* fertilization. *Endocr Rev.* 2006; 27 (2): 170-207.
16. Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian re-sponders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (9): e106854.
17. Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO, Brown J, Lam WS, Broekmans FJ. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (4): CD001750.
18. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, Gardner DK, Palermo GD, O'Neill CL et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril.* 2018; 110 (2): 185-324.
19. Drakopoulos P, Blockeel C, Stoop D, Camus M, de Vos M, Tournaye H et al. Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative

- live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos? *Hum Reprod.* 2016; 31 (2): 370-376.
20. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM et al. Oocyte number as predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth. *Fertil Steril.* 2014; 101 (4): 967-973.
21. Thakre N, Homburg R. A review of IVF in PCOS patients at risk of ovarian hyperstimulation syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019; 1-5. <https://www.tandfonline.com/loi/iere20>.
22. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L et al. ESHRE Consensus of the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for *in vitro* fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011; 26 (7): 1616-1624.
23. Kolibianakis EM, Venetis CA, Diedrich K, Tarlatzis B, Criesinger G. Addition of growth hormone to gonadotrophins in ovarian stimulation of poor responders treated by *in-vitro* fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009; 15 (6): 613-622.



Fertilización *in vitro* e inyección intracitoplasmática de espermatozoides

In vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection

Alejandro Sánchez Aranda,* Claudia Marcela Hernández González,† Alberto Kably Ambe‡

Resumen

La infertilidad es un aspecto común que afecta a las parejas en 15% a nivel global. Los tres pilares básicos del tratamiento de la fertilidad son: inducción de la ovulación, inseminación artificial y fertilización *in vitro* (FIV). La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) es una opción de inseminación en casos en los que no ocurre la fertilización secundaria al factor masculino, motivo por el cual se seleccionan los tratamientos adecuados a los factores de infertilidad involucrados. Actualmente, los procedimientos utilizados en reproducción asistida son incapaces de cubrir por completo los efectos deletéreos de la edad. La técnica de FIV se introdujo por primera vez como un tratamiento para la infertilidad en 1978, y las tasas de éxito han aumentado de manera constante en las décadas posteriores. Muchos factores han contribuido a la mejora de la FIV, incluida la aparición de nuevas técnicas y procedimientos de laboratorio. El objetivo de esta revisión bibliográfica es brindar información adecuada basada en evidencia científica, con el fin de eliminar conceptos erróneos y aportar información específica y actualizada de las técnicas de reproducción asistida.

Palabras clave: Infertilidad, fertilización *in vitro*, inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

Summary

Infertility is a common entity that affects 15% of couples worldwide. The three basic components of infertility treatment are induction of ovulation, artificial insemination and *in-vitro* fertilization (IVF). In cases where the problem relies on the masculine factor ICSI (intracytoplasmic sperm injection) is an option to achieve fertilization. For the time being, the techniques used in assisted reproduction are not enough to fight back the harmful effects of age. IVF was first introduced in 1978, and the success rates have increased over the last decades. Many factors have contributed to achieve better results, including the emergence of new techniques and laboratory procedures. The aim of this review is to bring proper information based on scientific evidence, with the purpose of eradicating misconceptions and add specific data of reproductive assisted techniques.

Keywords: Infertility, *in vitro* fertilization, intracytoplasmic sperm injection.

INTRODUCCIÓN.

La infertilidad es un aspecto común que afecta a las parejas en 15% en el ámbito mundial, la Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar (NSFG) de los Estados Unidos reporta una prevalencia de 12.1% en mujeres entre 15 y 44 años en el periodo de 2010 a 2015. La frecuencia de infertilidad primaria por grupos de edad fue: mujeres

de 15 a 34 años de 9% y de 35 a 44 años de 16%. En una mujer que tiene menos de 30 años, la posibilidad de embarazo por ciclo está entre 12 y 15% y por arriba de 40 menor a 5%, lo que ocasiona un aumento en la demanda de servicios de las clínicas de infertilidad, y en la actualidad los procedimientos utilizados para asistir la reproducción son incapaces de cubrir por completo los efectos deletéreos de la edad; la tasa de éxito en

* Ginecología y Obstetricia. Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana. Coordinador Clínico del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM).

† Ginecología y Obstetricia. Alta Especialidad en Cirugía Endoscópica Ginecológica Avanzada, Alta Especialidad en Infertilidad y Reproducción Asistida.

Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia:

Dr. Alberto Kably Ambe

Correo electrónico: drkably@gmail.com

www.medigraphic.com/actamedica

promedio de las técnicas de reproducción es de 41% en mujeres de 35 años y de 4% después de los 42. Desde fines de la década de 1980, han surgido varias técnicas de fertilización asistida que se han desarrollado rápidamente para intentar mejorar los resultados en parejas con infertilidad; independientemente de la causa de ésta, el tratamiento que mejores tasas de éxito presenta es la fertilización *in vitro* (FIV). El Premio Nobel de Medicina de 2010 fue otorgado a Robert Edwards por el desarrollo de la FIV, dando como resultado el nacimiento del primer recién nacido de "probeta" en julio de 1978. La técnica no surgió como un evento cuántico, sino que se basó en los esfuerzos de muchos trabajadores anteriores en los campos de la endocrinología reproductiva.¹⁻³

ANTECEDENTES

El fusionar un óvulo y un espermatozoide humano fuera de la mujer y la transferencia posterior del embrión resultante a un útero, es relativamente un hecho reciente y de rápida evolución que se ha convertido en una nueva técnica para solucionar los problemas de la pareja infértil. Los primeros reportes de una implantación exitosa y embarazo posterior al uso de esta técnica en seres humanos se publicaron durante la década de los 70. Desde esa época hasta la fecha, las técnicas FIV han conducido a nuevos conocimientos sobre la interacción de los gametos y el desarrollo embrionario temprano, así como el advenimiento de miles de embarazos normales. La historia de la fecundación *in vitro* tiene sus orígenes a finales del siglo XIX, en concreto durante 1890, cuando Heape transfirió de manera exitosa embriones de conejo. Heape recuperó dos embriones al lavar las trompas de una coneja fecundada horas antes y luego los transfirió a las trompas de una coneja; de estos embriones nacieron seis conejos completamente sanos; esto se reafirmó hasta 1959 por Chang, quien replicó la fertilización en conejos. Chang y Austin descubrieron el fenómeno de capacitación espermática después de este descubrimiento, los científicos se volvieron conscientes de la dificultad de seleccionar los criterios apropiados para la fecundación *in vitro*. En 1959, Chang logró el nacimiento de unos conejos como resultado de la fecundación *in vitro*, al cambiar la técnica por la transferencia de Heape. El primer gran éxito (entendido como un embarazo uterino llevado a término) conseguido en seres humanos lo lograron precisamente el ginecólogo Patrick C Steptoe y el biólogo Robert G Edwards, realizado en Inglaterra, y culminó con el nacimiento de un producto femenino sano de 2.700 g el 25 de julio de 1978 (Louise Joy Brown) por vía cesárea. Previamente, el mismo equipo logró un embarazo, pero resultó ectópico.^{4,5}

Con el paso del tiempo, la fecundación *in vitro* en humanos ha sufrido numerosas modificaciones: mejora-

miento de los medios de cultivo, la propia fecundación, la transferencia de embriones en día tres o cinco, ya sea en fresco o congelados, así como diferentes protocolos de estimulación ovárica.

FERTILIZACIÓN IN VITRO

Los intentos por lograr la FIV pasaron por varias etapas de investigación, muchos científicos exponían los óvulos recuperados de las trompas, útero o folículos de conejos, ratones o hámsteres a espermatozoides provenientes del epidídimo o del eyaculado. Se creía que el simple hecho de juntar al espermatozoide con el óvulo resultaba en fertilización, claro que la presencia del espermatozoide dentro del óvulo, la salida del segundo cuerpo polar y el clivaje son todos indicadores importantes de fertilización, pero cada uno por su lado no son suficientes para distinguir una fertilización normal de otros fenómenos.⁶

La fertilización *in vitro* se define como una técnica de reproducción asistida que involucra fecundación extracorpórea. En general, la técnica consiste inicialmente en una estimulación ovárica controlada mediante medicamentos aplicados de forma subcutánea o intramuscular con la intención de obtener múltiples folículos, los cuales contienen los ovocitos que después serán aspirados vía vaginal guiado por ultrasonido. Esos ovocitos serán fertilizados en el laboratorio (*in vitro*) y posteriormente, los ovocitos que sean fertilizados y progresen de manera adecuada a embriones, ya sea en tres o cinco días, serán transferidos a la cavidad uterina. Este proceso, que por lo general dura alrededor de dos semanas, es llamado un ciclo de fertilización *in vitro*.⁷

La FIV se diseñó en principio para superar el problema de la infertilidad tubárica, pero ahora se considera que representa el tratamiento de elección para la infertilidad inexplicada, infertilidad por factor masculino, endometriosis y la disfunción ovárica resistente a la inducción de la ovulación. La introducción de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) ha generado que formas severas de infertilidad alcancen porcentajes altos de fertilización. La publicidad que se ha dado en los últimos años a las técnicas de reproducción asistida ha llevado a una percepción errónea de éxito para todos aquéllos que tienen dificultades para concebir un embarazo. Esto se ha reflejado en la rápida expansión de las indicaciones para la FIV y el número anual en la actualidad de ciclos de FIV en todo el mundo. En los últimos años, se ha prestado mayor atención al equilibrio entre beneficios, cargas y riesgos del tratamiento de FIV, y el concepto de lograr el embarazo a toda costa ha sido cada vez más rechazado. El nivel de provisión de tratamiento de FIV varía mucho de un país a otro, y pocos proporcionan acceso al tratamiento de FIV a todos

aquellos que pueden beneficiarse. Por lo tanto, el desafío es doble: en primer lugar, identificar a aquellas parejas para quienes los beneficios potenciales del tratamiento de FIV ameritan los riesgos y costos asociados; y, en segundo lugar, mejorar el balance riesgo/beneficio a favor de este último; en los últimos años, se ha avanzado en ambos aspectos. Los nuevos estudios que se centran en los resultados de la FIV han aclarado aún más los factores que determinan el resultado y ofrecen la posibilidad de individualizar los protocolos de estimulación ovárica y las políticas de transferencia de embriones. El concepto de considerar las indicaciones para la FIV se ha vuelto más sofisticado que sólo identificar una causa de infertilidad que podría ser susceptible a la FIV.^{6,8}

Indicaciones

La FIV se desarrolló para el tratamiento de la infertilidad tubárica, aunque en la actualidad se emplea para muchas otras indicaciones: factor tubárico, endometriosis, falla de inseminación artificial, factor masculino (recuento de espermatozoides móviles [REM] < 3 millones), infertilidad de origen desconocido, insuficiencia ovárica prematura, disminución de la reserva ovárica, criopreservación de ovocitos en pacientes oncológicos o con enfermedad médica y preservación de la fertilidad.⁸

HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

La inducción de ovulación implica un crecimiento homogéneo de una cohorte folicular para producir una mayor cantidad de ovocitos de adecuada calidad, por medio del uso de diferentes esquemas de tratamiento. El desarrollo folicular múltiple puede lograrse mediante medicamentos específicos, cada uno con sus ventajas e indicaciones, seleccionando ésta y la dosis en función de la edad de la mujer, la reserva ovárica, la respuesta a estimulaciones previas y el índice de masa corporal.⁷

Un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se utiliza para prevenir el surgimiento endógeno de LH (por ejemplo, protocolo antagonista o largo), lo cual arruinaría el ciclo de FIV debido a lo que se conoce como una luteinización prematura. Cuando los folículos ováricos se consideran maduros (folículos con un diámetro promedio de 17 mm o más), se administra un medicamento para desencadenar la maduración del ovocito. La punción folicular se realiza 34 a 36 horas después de la administración de la gonadotropina coriónica humana, se emplea la aspiración de ovocitos guiada por ultrasonido transvaginal bajo sedación o con anestesia local si el número de folículos a puncionar es bajo.^{9,10}

EVALUACIÓN DE LA FERTILIZACIÓN CONVENCIONAL (FIV)

Los ovocitos inseminados mediante FIV convencional se preparan para la evaluación de la fertilización alrededor de 16 a 20 horas después de la inseminación. La mayoría de los protocolos están de acuerdo en que la evaluación de la fertilización debe llevarse a cabo 18 ± 1 hora. Los ovocitos inseminados para la fertilización convencional se encuentran, por lo general, cubiertos por una capa de células dispersas de la corona y el cúmulo. Estas células deben ser retiradas con cuidado para permitir la visualización apropiada del citoplasma de la célula, y poder evaluar de manera adecuada los signos de fertilización. Una vez que el espermatozoide ha penetrado en la zona pelúcida, se produce la reacción cortical. La presencia del primer cuerpo polar en el espacio perivitelino es la característica necesaria que indica que se trata de un ovocito metafase II maduro, los cromosomas se dividen entre el ovocito y el primer cuerpo polar. Esto es un indicador de que el ovocito ha alcanzado la madurez nuclear. Por fertilización normal se entiende la identificación de dos pronúcleos y la presencia de dos cuerpos polares.¹⁰⁻¹²

La formación de los pronúcleos (2PN) es el proceso de fertilización que implica la activación de la membrana del ovocito maduro con la descondensación del espermatozoide, la fusión de los gametos haploides masculinos y femeninos crea un cigoto diploide. Por lo tanto, en el caso de la fertilización *in vitro* convencional, los espermatozoides se añaden a una placa de cultivo que contiene uno o más complejos cúmulo-ovocito, los espermatozoides deben nadar a través de la masa de células del cúmulo que rodean al ovocito hasta que un único espermatozoide alcanza y se une con éxito a la zona pelúcida.^{12,13}

CULTIVO DE EMBRIONES

La transferencia embrionaria puede realizarse tres a cinco días después de que fertilizan, en la actualidad se realiza de manera habitual en estadio 5 (blastocisto) dado que permite una mejor selección embrionaria y por lo tanto un incremento en la tasa de embarazo clínico.^{14,15}

LA INYECCIÓN INTRACITOPLÁSMICA DE ESPERMATOZOIDES (ICSI)

Se refiere a una técnica en la que se inyecta un solo espermatozoide de manera directa en el citoplasma de un ovocito maduro. Este procedimiento se realiza como parte de un ciclo de fertilización *in vitro* y proporciona un método eficaz para ayudar a la fertilización en hombres con parámetros de semen alterados o que experimenta-

ron tasas de fertilización nulas o bajas después de la FIV convencional. ICSI se aplicó por primera vez en 1988; los primeros embarazos se registraron en Bélgica en 1992. Esta técnica ha demostrado de manera sistemática tasas de fertilización más altas que las técnicas convencionales de fertilización. La capacidad de esta técnica ha hecho que sea el tratamiento más exitoso para la infertilidad masculina; en 2016, la FIV con ICSI comprendió 66% de los procedimientos iniciados de tecnología de reproducción asistida en los Estados Unidos. El uso de ICSI para la infertilidad por factor masculino aumentó de 84% en 2003 a 93% en 2012.^{15,16}

A partir de 1992, se inició una nueva era en la medicina reproductiva que hizo posible el manejo de parejas con factor masculino severo. Sin embargo, con la difusión y el dominio del ICSI y con la idea de disminuir al máximo las fallas de fecundación por medio de la fertilización *in vitro*, muchos centros de fertilidad han optado por considerar a la ICSI como la técnica de elección, incluso cuando no cumple con la indicación.

Indicaciones

La ICSI está indicada principalmente para el tratamiento de la infertilidad del factor masculino: oligozoospermia, astenozoospermia, teratozoospermia, anticuerpos antispermatozoide, ausencia de conductos deferentes, todas las indicaciones de epidídimos. También puede ser útil en las siguientes situaciones clínicas: fertilización fallida en un ciclo de FIV anterior, diagnóstico genético preimplantación, fertilización de ovocitos previamente criopreservados y maduración *in vitro* de ovocitos. En parejas con infertilidad por factor masculino, se observan tasas de fertilización de 80% y tasas de embarazo clínico de 45% cuando se realiza ICSI.⁸

Los Comités de Práctica de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) y la Sociedad de Tecnología Reproductiva Asistida (SART) concluyeron que la evidencia existente no apoya el uso de ICSI como un procedimiento de rutina para mejorar las tasas de embarazo clínico en parejas con infertilidad inexplicable, bajo reserva ovárica o edad materna avanzada.⁸

FERTILIZACIÓN

El ovocito antes de ser injectado se somete a una manipulación enzimática y mecánica para ser desprovisto de las células del cumulus e identificar su estado de madurez y la ubicación del primer cuerpo polar. La descripción de la técnica del ICSI exige tomar como punto de referencia para ubicar el huso meiótico ovocitario, el lugar donde se encuentra el primer cuerpo polar, lo cual evita la inyección del espermatozoide sobre el huso, y previene daños sobre

tal estructura. La inyección se realiza mediante una pipeta que contiene un espermatozoide inmovilizado el cual se empuja de manera suave a través de la zona pelúcida, luego se usa presión negativa para romper la zona pelúcida, seguido de una suave aspiración del citoplasma.¹⁷

Esta maniobra de inyección sustituye los pasos descritos de interacción entre gametos, como reacción acrosómica, unión del espermatozoide a la zona pelúcida, penetración e interacción de membranas ovocitaria y espermática. La activación ovocitaria que se observa en la ICSI, sugiere que ciertos componentes espermáticos pueden desencadenarla, aun en ausencia de interacciones de membrana.¹⁸

CONCLUSIÓN

La evaluación integral de la pareja infértil es el primer paso para poderles ofrecer la mejor opción de las técnicas de reproducción asistida disponible en la actualidad. La fertilización *in vitro* convencional y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides es la técnica de reproducción asistida más utilizada en pacientes con factor tubárico o falla en la fertilización, misma que obtiene una adecuada tasa de éxito. Es importante mencionar que los procedimientos utilizados son incapaces de cubrir por completo los efectos deletéreos de la edad, motivo por el cual no existe ninguna técnica para re establecer la competencia intrínseca de gametos/embriones, por lo que el médico sólo puede adaptar la estrategia adecuada para maximizar la respuesta ovárica y recuperar el mayor número posible de ovocitos.

REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Division of Vital Statistics. Key Statistics from the National Survey of Family Growth. [Access 1 June 2019] Available at www.cdc.gov/nchs/nsfg/key_statistics/i.htm.
2. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the national survey of family growth. National health statistics reports; no 67. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2013.
3. Gearhart J, Coutifaris C: *In vitro* fertilization, the Nobel Prize, and human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell*. 2011; 8 (1): 12-15.
4. Eskew AM, Jungheim ES. A history of developments to improve *in vitro* fertilization. *Mo Med*. 2017; 114 (3):156-159.
5. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978; 2 (8085): 366.
6. Wang J, Sauer MV. *In vitro* fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. *Ther Clin Risk Manag*. 2006; 2 (4): 355-364.
7. Bradley J, Voorhis V. *In vitro* fertilization. *N Engl J Med*. 2007; 356: 379-386.
8. Giles J, Celada P, Vidal C. Fecundación *in vitro* FIV e ICSI. En: Remohí J, Pellicer A, Simón C, Navarro J, eds. Reproducción humana. 5a ed, Madrid: Mc Graw-Hill-Interamericana; 2017. p. 551-561.
9. Alper MM, Fausser BC. Ovarian stimulation protocols for IVF: ¿is more better than less? *Reprod Biomed Online*. 2017; 34 (4): 345-353.

10. Speroff L, Fritz M. *Técnicas de reproducción asistida en endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. 8 ed. Madrid: lippincott Williams & Wilkins; 2015. pp. 1215-1274.
11. Liu H, Zhao H, Yu G, Li M, Ma S, Zhang H et al. Conventional *in vitro* fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI): which is preferred for advanced age patients with five or fewer oocytes retrieved? *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 297 (5): 1301-1306.
12. Saiz IC. The embryology interest group: updating ASEBIR's morphological scoring system for early embryos, morulae and blastocysts. *Med Reprod.* 2018; 5 (1): 42-54.
13. Tannus S, Son WY, Gilman A, Younes G, Shavit T, Dahan MH. The role of intracytoplasmic sperm injection in non-male factor infertility in advanced maternal age. *Hum Reprod.* 2017; 32 (1): 119-124.
14. Yang L, Cai S, Zhang S, Kong X, Gu Y, Lu C et al. Single embryo transfer by Day 3 time-lapse selection versus Day 5 conventional morphological selection: a randomized, open-label, non-inferiority trial. *Hum Reprod.* 2018; 33 (5): 869-876.
15. Zhang W, Xiao X, Zhang J, Wang W, Wu J, Peng L et al. Clinical outcomes of frozen embryo versus fresh embryo transfer following *in vitro* fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 298 (2): 259-272.
16. Hernandez LC. Inyección intracitoplasmática del espermatozoide (ICSI): una técnica de reproducción asistida con indicaciones. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2003; 54 (3): 157-163.
17. Grinstad FW, Nangla AK, Luke B, Stern JE, Mak W. Use of ICSI in IVF cycles in women with tubal ligation does not improve pregnancy or live birth rates. *Hum Reprod.* 2016; 31 (12): 2750-2755.
18. Li Z, Wang AY, Bowman M, Hammarberg K, Johson L, Safi N et al. ICSI does not increase the cumulative live birth rate in non-male factor infertility. *Hum Reprod.* 2018; 33 (7): 1322-1330.



Técnicas de laboratorio de fertilización *in vitro*: avances y aplicaciones

In vitro fertilization laboratory techniques: advances and applications

Esperanza Carballo Mondragón,* Leonor Durán Monterrosas,[†] Elizabeth Cervantes Ibarra[§]

Resumen

Las técnicas de reproducción asistida (ART), que han tenido un desarrollo exponencial, no sólo por el desarrollo de más técnicas de tratamiento y diagnóstico, también a causa de que los medios de cultivo y los equipos evolucionaron para adaptarse a estos procedimientos y tienen un papel fundamental en el éxito de las técnicas de ART. Dentro de las técnicas que han marcado un cambio fundamental en ART, está el desarrollo de la técnica de ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) por Palermo y colaboradores (1993) quienes reportaron el primer nacimiento por esta técnica. En la actualidad, debido a la gran variedad de técnicas en fertilización *in vitro* (FIV), el laboratorio se divide en cuatro áreas principales: andrología, FIV, genética y criopreservación. Cada vez hay más avances en la tecnología en las técnicas FIV, las cuales ayudan a poder realizar mejores diagnósticos y tratamientos individualizados en los casos de infertilidad.

Palabras clave: Reproducción asistida, métodos de reproducción asistida.

Summary

Reproduction assisted techniques have had an exponential growth not only by the development of new treatments and diagnostic techniques but also equipment and culture media have adapted to this procedures and have a main part in its success. The development of the Intracytoplasmic sperm injection technique by Palermo et al (1993) made a great impact in reproductive techniques. Due to different IVF techniques, the laboratory divides in 4 main areas: Andrology, genetics, cryopreservation and IVF. There are more and more advances in technology, which helps to make better diagnoses and individualized treatment.

Keywords: Assisted reproduction, methods for assisted reproduction.

INTRODUCCIÓN

El nacimiento de Louise Brown en 1978 fue el inicio de las técnicas de reproducción asistida (ART), que desde entonces han tenido un desarrollo exponencial, no sólo por el desarrollo de más técnicas de tratamiento y diagnóstico, también a causa de que los medios de cultivo y los equipos evolucionaron para adaptarse a estos procedimientos y tienen un papel fundamental en el éxito de las técnicas de ART.^{20,36,42}

Los primeros procedimientos se realizaron con la técnica de GIFT (*gamete intrafallopian transfer*) donde se obtenían

los ovocitos por laparoscopia, la muestra seminal se preparaba en el laboratorio y después se transferían los gametos en la trompa por el mismo procedimiento. Las técnicas siguieron evolucionando y se implementan los procesos a la fertilización *in vitro* (FIV), donde los ovocitos se obtienen por punción ovárica con ayuda del ultrasonido, y una vez obtenidos los gametos, todos los procesos se llevan a cabo en el laboratorio. En este punto, también hay un cambio importante, ya que la transferencia se empieza a realizar transvaginal. En cuanto al desarrollo embrionario, primero se realizaban transferencias en el día dos del desarrollo,

* Directora de Laboratorio clínico, andrología y embriología del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM).

[†] Bióloga del Laboratorio del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM). Coordinadora del Laboratorio de Andrología del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM).

[§] Bióloga del Laboratorio del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM). Hospital Ángeles Lomas.

Tabla 1: Técnicas que se realizan en los diferentes laboratorios dentro de la U ART.

Laboratorio de andrología	Laboratorio de FIV	Laboratorio de genética	Laboratorio de criopreservación
<ul style="list-style-type: none"> • Análisis seminal • Pruebas de función espermática • Pruebas de capacitación • Fragmentación de ADN • Capacitación espermática para inseminación intrauterina 	<ul style="list-style-type: none"> • Fertilización in vitro convencional • Micromanipulación • ICSI <ul style="list-style-type: none"> – PICSI – IMSI • Eclosión asistida 	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de diagnóstico de infertilidad • Pruebas de alteraciones genéticas • Diagnóstico genético preimplantación • Diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> • De embriones • De ovocitos • Semen • Tejido testicular • Tejido ovárico (en investigación)

pero gracias al adelanto en medios de cultivo y equipos, en la actualidad casi todas las transferencias se realizan en el quinto día, y aún más, ya en muchos lugares se está realizando lo que llamamos “transferencia diferida”, que en gran medida gracias a la vitrificación se puede esperar a transferir en un ciclo preparado y tener mejores resultados.^{10,20,41,42}

En un principio, con FIV sólo se podía capacitar la muestra espermática y colocarla con los ovocitos en un sistema de cultivo. Esto fue un paso importante porque se logra hacer el seguimiento del desarrollo, desde verificar la fertilización, hasta evaluar y seguir el desarrollo embrionario.

Debido a la gran variedad de técnicas en FIV, el laboratorio se divide en cuatro áreas principales: andrología, FIV, genética y criopreservación (*Tabla 1*).

Dentro de las técnicas que han marcado un cambio fundamental en ART, está el desarrollo de la técnica de ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) por Palermo y colaboradores (1993), quienes reportaron el primer nacimiento. Esta técnica consiste en la inyección de un solo espermatozoide dentro del ovocito; si bien hoy en día ya es parte de las técnicas de rutina, es importante mencionar que para realizar esta técnica se requiere de un equipo complejo (microscopio invertido, micromanipuladores, inyectores, etcétera) (*Figura 1*). Desde un principio la principal indicación de ésta son las alteraciones en el factor masculino.^{33,36}

Hoy en día se logran mejores resultados al combinar ICSI con las nuevas técnicas, tanto de separación espermática (conocidas en general como técnicas de capacitación espermática), como técnicas de selección que son modificaciones de ICSI (PICSI y el IMSI).^{25,33,39}

Por otra parte, hablando del desarrollo embrionario, hay avances muy importantes también. El principal es la mejora en los medios de cultivo que aportan los nutrientes y protectores necesarios en cada etapa del desarrollo. En un principio, se usaron medios esenciales básicos, pero hoy en día se pasó de medios secuenciales a medios continuos. Estos medios funcionan en conjunto con los sistemas de

Imagen en color en: www.mediaphic.com/actamedica**Figura 1:** Técnica de ICSI.

cultivo y los nuevos equipos de incubación, que ahora están diseñados para las técnicas de FIV. Se pasó de incubadoras de cultivo en general adaptadas poco a poco al cultivo embrionario, a la nueva generación que son incubadoras de mesa (conocidas por todos como *bench-top*) que permiten dar una mezcla de gases que reaccionan con los nuevos medios de cultivo para proveer las condiciones de temperatura, humedad, pero sobre todo, pH y osmolalidad, donde algunas de éstas también dan un registro de estos controles de calidad (*Figura 2*) con lo que hoy en día

podemos tener un desarrollo hasta el día cinco con una mejor calidad.^{20,29,42}

Con lo anterior, debemos tomar en cuenta que gracias a que se lograron mejores condiciones de cultivo, esto permitió que se pudieran dar avances en el diagnóstico genético al disminuir los errores de mosaicismo al poder tomar más células para el diagnóstico cuando se realizan las biopsias embrionarias en un estadio más avanzado.

Técnicas de inseminación

La inseminación convencional es una técnica que se sigue utilizando, pero con la implementación de ICSI se tienen nuevas opciones de tratamiento en pacientes que no podrían lograr la fertilización con técnicas convencionales, dando un giro importante en el tratamiento principalmente del factor masculino.^{33,36}

ICSI

Esta técnica se implementó en el año 1992, y su principal indicación desde un principio fue por alteraciones en el factor masculino, principalmente en sujetos con oligo-zoospermia severa, pero ha resultado de gran beneficio en cualquier otra alteración del factor masculino, al incluir los casos de azoospermia, donde se puede realizar una biopsia testicular para la obtención de espermatozoides (*Figura 3*).^{33,34,36}

El ICSI se puede combinar con otras técnicas de selección como HOS (prueba hiposmótica modificada), el uso de láser y pentoxifilina para casos con astenozoospermia severa.^{1,33,40}

Además del factor masculino, también ha probado ser una buena opción en casos de infertilidad inexplicable. Hay estudios que demuestran que hasta en un 30% de casos con muestras normales se puede observar un aumento en

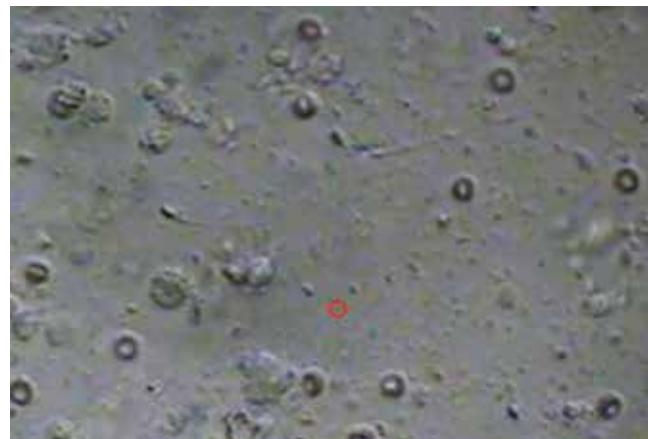


Figura 3: Espermatozoides de biopsia testicular.

Imagen en color en: www.medicgraphic.com/actamedica

la fragmentación del ADN (DFI), lo que ya se sabe, tienen relación con alteraciones en el desarrollo embrionario, reducción en las tasas de implantación y aumento de abortos.^{2,6,25,33,45}

La técnica como tal es muy útil, pero con los avances en la investigación han surgido algunas modificaciones al usarla como base para una mejor selección espermática en el momento de la inyección, como son el PICSI y el IMSI, y sus combinaciones con técnicas de separación espermática.

PICSI

En forma natural, el ácido hialurónico (HA) se encuentra en las células del *cumulus* y reacciona con los receptores que se forman durante la maduración espermática, lo que es un indicador de integridad de la cromatina, esta interacción es la que se reproduce en forma artificial para realizar esta técnica, que se ha llamado comúnmente "ICSI fisiológico" debido a que se utilizan dispositivos que contienen HA que reacciona con los receptores del espermatozoide maduro, lo que hace que se puedan seleccionar espermatozoides de mejor calidad con menor grado de fragmentación. En diversas publicaciones se ha mostrado que, con este tipo de selección, aunque no aumenta significativamente la tasa de fertilización, sí hay una diminución en la tasa de abortos.

Es importante mencionar que esta técnica no es costosa, ya que sólo requiere del medio o placas que ya vienen preparadas para usarse, (*Figura 4*) pero sólo se puede realizar con espermatozoides móviles.^{33,45}

Se ha cuestionado que esta técnica sea de utilidad, pero debido a que los estudios publicados no han comparado el mismo tipo de parámetros de las muestras y casos, no se tiene una conclusión definitiva; se menciona en general que faltan más estudios para demostrar que no da mejores resultados, aunque muchos estudios enfocados de manera



Figura 2: Incubadora tipo mesa (*bench top*) con control de pH continuo.

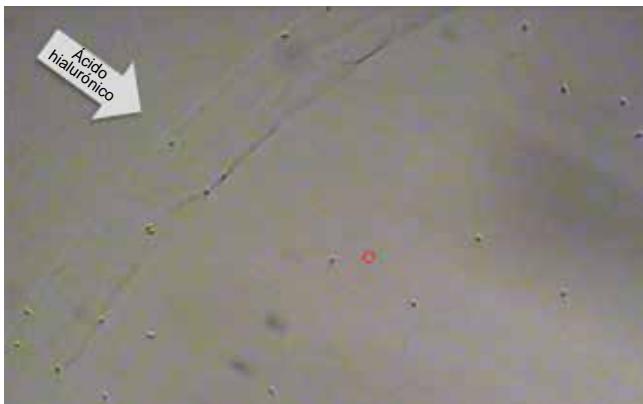


Figura 4: Técnica de PICS.

específica a alteraciones espermáticas, sí han mostrado menor tasa de aborto.^{11,14,18}

IMSI

La técnica de IMSI requiere de un equipo costoso que se adapta al equipo de micromanipulación del sistema de ICSI y permite por medio del sistema Nomarski un aumento de 6,000 magnificaciones, con lo que se pueden observar anomalías específicas de los espermatozoides que no se pueden observar con el sistema tradicional. El sistema de selección que se emplea es el MSOME (*Figura 5*), donde se clasifican alteraciones de la pieza intermedia, malformación del flagelo y principalmente la presencia de vacuolas, las cuales tienen una importante correlación con aumento de la fragmentación, aneuploidías, falla en la implantación y aumento de abortos.^{13,21,28}

Esta técnica requiere de entrenamiento y experiencia para poder diferenciar las características morfológicas específicamente con la presencia de vacuolas, ya que debido a su tamaño y posición pueden o no ser consideradas como alteraciones, a causa de que se ha reportado que su presencia puede ser parte normal de la reacción acrosomal.^{33,40}

Después de más de una década de su uso, se concluye que en definitiva es mejor que la técnica tradicional de ICSI, y que sí es útil en casos de teratozoospermia y fallas previas en el embarazo, pero este sistema no es una práctica rutinaria en muchos laboratorios, ya que además de ser costosa, hay un debate en cuanto a que se puede sustituir con otras combinaciones de técnicas que pueden resultar igual de efectivas.^{12,13,40}

Desarrollo embrionario

En la actualidad, con los nuevos avances es una meta importante en este campo realizar transferencias de un solo

embrión que sea sano y además evitar las gestaciones múltiples, para lo cual la aplicación de la tecnología en cuanto a evaluación y selección embrionaria se está aplicando en forma combinada.

La selección embrionaria se realiza por monitoreo diario donde se observa el desarrollo en tiempos ya establecidos, y es una fotografía en el tiempo, en un solo momento del desarrollo. Además, esto implica tener que sacar a los embriones del cultivo y alterar, aunque sea por un momento, sus condiciones óptimas de cultivo. Dentro de las técnicas de evaluación está el sistema de *time-lapse*, que se combina con diagnóstico genético, en un principio para ver su correlación con el desarrollo y alteraciones genéticas, y hoy en día también para complementar el diagnóstico embrionario. Al mismo tiempo las técnicas "ómicas" han avanzado en forma importante y, aunque aún hay camino por recorrer, al parecer serán una herramienta importante en el futuro no sólo para el estudio embrionario, sino también para diagnosticar la receptividad endometrial y su sincronización con el embrión, por lo que en la actualidad ya se empieza a nombrar como "reproductómica".^{5,27}

Tecnología de *time-lapse*

Desde 1997, Payne y su equipo se realizaron las primeras aportaciones a este tipo de investigación, donde por medio de cámaras de video, y ahora con cámaras fotográficas de alta resolución, se toman fotografías cada cinco a 20 minutos (tomando en cuenta la programación de cada equipo) y se realiza una secuencia donde podemos identificar las características dinámicas del desarrollo embrionario.

En un principio, sólo se podían realizar observaciones hasta las 20 horas, lo cual dio detalles importantes del tiempo en el que se lleva a cabo la fertilización en forma normal.^{30,35}

Con los avances de los equipos, surgieron diferentes sistemas para el estudio dinámico del desarrollo embrio-



Figura 5: MSOME-IMSI.

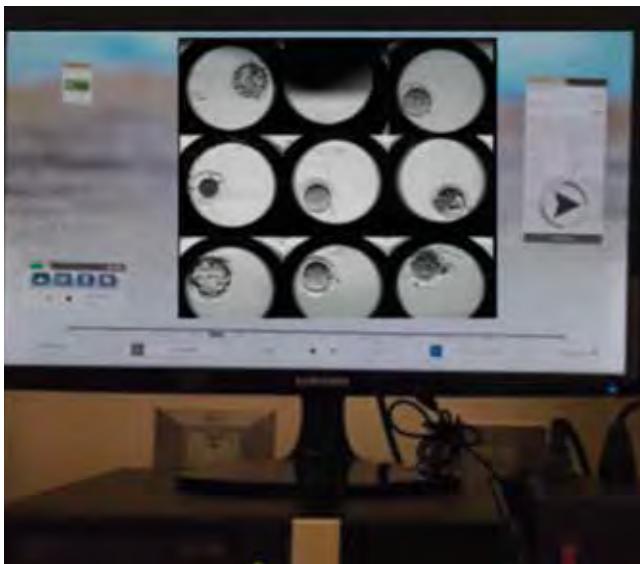


Figura 6: Sistema de *time-lapse*.

nario. El más difundido es una incubadora de mesa donde se incluyen cámaras que siguen cada embrión. Otro es el sistema de cámaras individuales, donde en una incubadora convencional se coloca el sistema (una cámara por paciente) y se realiza el seguimiento (*Figura 6*). Dentro de estos sistemas hay variaciones donde algunos realizan observación de campo oscuro, etcétera.

Una ventaja importante de este sistema de monitoreo diario es que, al no tener que mover a los embriones de su sistema de incubación, no se alteran sus condiciones de cultivo. De hecho, en un principio se decía que ésta era la razón de que los embriones tuvieran mejor calidad y mejores tasas de embarazo, pero la realidad es que esta tecnología no sólo sirve como un buen sistema de incubación, también proporciona datos que ante no teníamos la posibilidad de observar.^{27,36,17}

Los principales dismorfismos cinéticos que se obtienen con el *time-lapse* son la reversión del desarrollo, división asimétrica, división directa, división caótica, reabsorción de fragmentos, etcétera.^{17,27,37}

En general, se toma en cuenta un algoritmo con todos los datos (cinéticos y morfológicos) para realizar la selección, y para la parte de dismorfismos cinéticos se ha comprobado que si se presentan más de dos dismorfismos están correlacionados con alteraciones genéticas y falla en la implantación.^{17,37}

Como en algunas técnicas actuales, se han desarrollado diferentes algoritmos por centro, por tipo de equipo en cuanto a los tiempos de división y el tipo de dismorfismos, por lo que no es posible hacer una comparación precisa, pero existen diferentes metaanálisis que sí muestran una ventaja en la selección embrionaria.^{8,37,44}

Eclosión asistida

La eclosión o assisted hatching (AH) fue desarrollada con el objetivo de adelgazar la zona pelúcida (ZP) en embriones que se van a transferir, para facilitar la eclosión por un posible endurecimiento o alteraciones en la ZP.^{4,22}

Se usaron diferentes métodos para realizarla, de los cuales los principales eran el mecánico y el químico; el más común era el químico, donde se usaba ácido tirode para disolver la zona, pero ahora se realiza sólo con láser (*Figura 7*).

Además de los métodos, las técnicas difieren mucho tanto en sus indicaciones como en la técnica en sí. Las técnicas van desde un adelgazamiento de una porción de la ZP, a realizar un agujero, y algunos autores reportaron su eliminación total. Por lo mismo, hay controversia en cuanto a su efectividad, ya que no hay suficientes investigaciones que sean comparables. Las indicaciones también son variadas, aplicándose a aquéllos con falla previa en la implantación con embriones de buena calidad, edad materna, embriones desvitrificados, etcétera. Si en algo coinciden es en que la consideran una buena opción para embriones desvitrificados, a causa de que se obtienen mejores tasas de implantación.^{16,22,43}

USOS DEL LÁSER EN ART

El uso del láser no sólo resultó ser útil para AH, también facilitó y mejoró la manipulación de los embriones para las biopsias de blastómeros cuando se realiza diagnóstico genético en el tercer día, pero aún más en el quinto día al facilitar la técnica, lo cual causa un daño mínimo a los embriones.^{16,36}



Figura 7: Assisted hatching.

Otro uso interesante del láser es colapsar el blastocele antes de la vitrificación de blastocistos, esta técnica, aunque con resultados aceptables, no ha mostrado tener una mejora significativa.¹⁶

Como ya se mencionó antes, también se usa en la selección espermática en casos de astenozoospermia. Se da un disparo en el flagelo del espermatozoide inmóvil y si éste reacciona es la indicación para saber que se puede usar para ICSI; aunque hay pocos estudios al respecto, han mostrado tener mejores tasas de fertilización con este tipo de selección.^{1,40}

CRIPRESERVACIÓN

Esta técnica se inicia como parte de las técnicas de ART, y era necesaria para poder preservar los embriones "sobrantes" que no se transferían. Se usó la técnica lenta de criopreservación, que requiere de mucho tiempo y equipo especial para realizarse, con el inconveniente de que no resulta efectiva para criopreservar ovocitos. Las técnicas evolucionaron y se desarrolló la técnica de la vitrificación, la cual se considera rutinaria ya que marca un suceso importante en los tratamientos al mejorar los resultados, y lo más significativo, se logra con éxito la criopreservación de ovocitos que cambia en gran medida las opciones de tratamiento en muchos casos, como la preservación de la fertilidad por tratamiento gonadotóxico, la preservación para posponer la fertilidad, y muy importante, permitió tener más seguridad para realizar transferencias embrionarias diferidas sobre todo por aumento en la progesterona, también en los casos de riesgo SHO, cuando el endometrio no es receptivo, y en varias ocasiones por otros eventos donde se requiera de posponer la transferencia.^{38,32,26}

En cuanto a los tratamientos gonadotóxicos, en especial para el cáncer, aunque han mejorado la sobrevivencia en muchos casos pueden causar infertilidad, por lo que el término de oncofertilidad es cada vez más común al conjuntar las técnicas de FIV para preservar la fertilidad de los sujetos.³⁸

En el caso de la preservación para el varón, se ha usado por mucho tiempo la criopreservación del semen y el tejido testicular, pero en caso de niños prepúberes esta técnica aún se considera experimental, aunque ha habido avances importantes. Existen reportes donde las muestras conservan su vialidad después de la descongelación después de 20 años de estar almacenadas.^{23,32}

Ha sido posible realizar la vitrificación en ovocitos y hoy en día es una técnica común para la preservación en mujeres, que resulta mejor desde el punto de vista ético, ya que la preservación de embriones es compleja en caso de mujeres solteras y de niñas. Al igual que para niñas prepúberes, la preservación del tejido ovárico aún se considera experimental,

aunque ya hay a nivel mundial muchos casos de éxito con esta técnica, ya que a pesar de intentos con otras opciones, como la trasposición del ovario y tratamientos hormonales, éstas no han resultado prácticas.^{7,9,19,24}

Pruebas de receptividad endometrial

La receptividad endometrial se intuye con mediciones de imagenología y hormonales, pero en la actualidad existen pruebas que combinan la reproductómica y la inmunología para poder tener un pronóstico de la receptividad y sincronización del endometrio con el desarrollo embrionario. Aunque en forma comercial existen varias pruebas, aún sigue la investigación para poder determinar en forma precisa si la combinación de todas estas moléculas es el mejor indicador, pero diferentes estudios muestran una tendencia a mejorar los resultados.^{5,15,41}

FUTURO

Hay un gran número de publicaciones que presentan nuevas técnicas, como el uso de la robótica para criopreservación y micromanipulación, investigación sobre reproductómica, enfermedades mitocondriales, genética, etcétera.

CONCLUSIONES

Cada vez hay más avances en la tecnología utilizada en las técnicas FIV, las cuales ayudan a poder realizar mejores diagnósticos y tratamientos individualizados en los casos de infertilidad. Además, los descubrimientos han demostrado que pueden ser parte por completo de otras disciplinas.

REFERENCIAS

1. Aamir J, Ashwini LS, Ganguly D, Murugan S, Muthiah SS, Shabin Kainoth, Gopinath Rami Reddy. Interpretation: real time assessment on immotile but viable spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection (ICSI): an embryologists outlook. *Austin J In vitro Fertil.* 2015; 2 (3): 1021.
2. Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, Ko E, Ramasamy R, Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol.* 2016; 5 (6): 935-950.
3. Al-Nusim L, Jenkins J. A brief historical review of assisted reproduction. *SAJOG.* 2007; 13 (2): 38-41.
4. Alteri A, Viganò P, Maizar AA, Jovine L, Giacomini E, Rubino P. Revisiting embryo assisted hatching approaches: a systematic review of the current protocols. *J Assis Reprod Gen.* 2018; 35 (3): 367-391.
5. Altma S, Esteban FJ, Stavreus-Evers A, Simon C, Giudice L, Lessey BA et al. Guidelines for the design, analysis and interpretation of 'omics' data: focus on human endometrium. *Hum Reprod Update.* 2014; 20 (1): 12-28.
6. Ambe AK, Mondragón EC, González SE. Impact of spermatozoid head anomalies as predictor factor of non-determined infertility. *Ginecol Obstet Mex.* 2008; 76 (3): 151-155.

7. Amorim CA, Shikanov A. The artificial ovary: current status and future perspectives. *Future Oncol.* 2016; 12 (20): 2323-2332.
8. Armstrong S, Bhide P, Jordan V, Pacey A, Farquhar C. Time-lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction (Review). *Cochrane Database of Syst Rev.* 2018; (5): CD011320.
9. Asada Y, Tokoro M, Sonohara M, Fukunaga N, Hattori Y, Hashiba Y. Long-term outcomes of freeze-all strategy: a retrospective analysis from a single ART center in Japan. *Reprod Med Biol.* 2019; 18 (2): 173-179.
10. Asch RH, Balmaceda JP, Ellsworth LR, Wong PC. Preliminary experiences with gamete intrafallopian transfer (GIFT). *Fertil Steril.* 1986; 45 (6): 366-371.
11. Avalos-Durán G, Cañedo-Del Ángel AME, Rivero-Murillo J, Zambrano-Guerrero JE, Carballo-Mondragón E, Checa-Vizcaíno MA. Physiological ICSI (PICSI) vs. conventional ICSI in couples with male factor: A systematic review. *JBRA Assist Reprod.* 2018; 22 (2): 139-147.
12. Jeve YB, Potdar N, Blower JA, Gelbaya T. Strategies to improve fertilisation rates with assisted conception: a systematic review. *Hum Fertil (Camb).* 2018; 21 (4): 229-247.
13. Bartoo B, Berkovitz A, Eltes F. Selection of spermatozoa with normal nuclei to improve the pregnancy rate with intracytoplasmic sperm injection. *N Engl J Med.* 2001; 345 (14): 1067-1068.
14. Castillo-Baso J, Garcia-Villafáña G, Santos-Haliscak R, Diaz P, Seplveda-Gonzalez J, Hernandez-Ayup S. Embryo quality and reproductive outcomes of spermatozoa selected by physiologic-icsi or conventional icsi in patients with kruger < 4% and > 4% normomorphology. *Fertil Steril.* 2011; 96: S159.
15. Craciunas L, Gallos I, Chu J, Bourne T, Quenby S, Brosens JJ, Coomarasamy A. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019; 25 (2): 202-223.
16. Davidson LM, Liu Y, Griffiths T, Jones C, Coward K. Laser technology in the assisted reproductive technology laboratory: a narrative review. *Reprod Biomed Online.* 2019; 38 (5): 725-739.
17. Desai N, Goldberg JM, Austin C, Falcone T. Are cleavage anomalies, multinucleation, or specific cell cycle kinetics observed with time-lapse imaging predictive of embryo developmental capacity or ploidy? *Fertil Steril.* 2018; 109 (4): 665-674.
18. Erberelli RF, Salgado RM, Mendes Pereira DH, Wolff P. Hyaluronan-binding system for sperm selection enhances pregnancy rates in ICSI cycles associated with male factor infertility. *JBRA Assist Reprod.* 2017; 21 (1): 2-6.
19. Fisch B, Abir R. Female fertility preservation: past, present and future. *Reproduction.* 2018; 156 (1): F11-F27.
20. Gardner DK, Kelley RL. Impact of the IVF laboratory environment on human preimplantation embryo phenotype. *J Dev Orig Health Dis.* 2017; 8 (4): 418-435.
21. Gatimel N, Parinaud J, Leandri RD. Intracytoplasmic morphologically selected sperminjection (IMSI) does not improve outcome in patients with two successive IVF-ICSI failures. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33: 349-355.
22. Jeong J, Joo BS, Kim CW, Kim HG, Joo JK, Lee KS. Effects of three-area laser-assisted zona thinning in 8-cell human embryos on pregnancy outcomes *in vitro* fertilization. *Clin Exp Reprod Med.* 2018; 45 (1): 25-30.
23. Kably-Ambe A, Carballo-Mondragon E, Roque-Sánchez AM, Duran Monterosas L, Amaro-Hernández EA. Evaluation of semen parameters in long term cryopreserved samples for over 10 years. *Ginecol Obstet Mex.* 2016; 84 (01): 1-6.
24. Kim S, Lee Y, Lee S, Kim T. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation in patients with cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2018; 61 (4): 431-442.
25. Khadem N, Poorhoseyni A, Jalali M, Akbary A, Heydari ST. Sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions. *Andrologia.* 2014; 46 (2): 126-130.
26. Knudtson JF, Failor CM, Gelfond JA, Goros MW, Chang TA, Schenken RS, Robinson RD. Assisted hatching and live births in first cycle, Frozen embryo transfers. *Fertil Steril.* 2017; 108 (4): 628-634.
27. Kovacs P. Embryo selection: the role of time-lapse monitoring. *Reprod and Biol and Endocrinol.* 2014; 12: 124.
28. Luna D, Hilario R, Dueñas-Chacón J, Romero R, Zavala P, Villegas L, García-Ferreira J. The IMSI procedure improves laboratory and clinical outcomes without compromising the aneuploidy rate when compared to the classical ICSI procedure. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2015; 9: 29-37.
29. Mantikou E, Youssef MFM, van Wely M, van der Veen F, Al-Inany HG, Repping S, Mastenbroek S. Embryo culture media and IVF/ICSI success rates: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013; 19 (3): 210-220.
30. Mio Y, Maeda K. Time-lapse cinematography of dynamic changes occurring during *in vitro* development of human embryos. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: 660.e1-660.e5.
31. Miravet-Valencianoa JA, Rincon-Bertolina A, Vilellab F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015; 27 (3): 187-192.
32. Onofre J, Baert Y, Faes K, Goossens E. Cryopreservation of testicular tissue or testicular cell suspensions: a pivotal step in fertility preservation. *Hum Reprod Update.* 2016; 22 (6): 744-761.
33. Osman E, Fransiaj K, Scott R. Oocyte and embryo manipulation and epigenetics. *Semin Reprod Med.* 2018; 36 (3-04): e1-e9.
34. Palermo G, Joris H, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A. Sperm characteristics and outcome of human assisted fertilization by subzonal insemination and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 1993; 59 (4): 826-835.
35. Payne d, Flaherty sp, Barry MF, Matthews CD. Preliminary observations on polar body extrusion and pronuclear formation in human oocytes using time-lapse video cinematography. *Hum Reprod.* 1997; 12 (3): 532-541.
36. Picton HM, Wyns C, Anderson RA, Goossens E, Jahnukainen K, Kliensch S et al. On behalf of the ESHRE task force on fertility preservation in severe diseases. A european perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. *Hum Reprod.* 2015; 30 (11): 2463-2475.
37. Pribenszky C, Nilselid AM, Montag M. Time-lapse culture with morphokinetic embryo selection improves pregnancy and live birth chances and reduces early pregnancy loss: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2017; 35 (59): 511-520.
38. Ribeiro CJ, Japur AC, de S'a Rosa-e-Silva. Cryopreservation and Fertility: Current and Prospective Possibilities for Female Cancer Patients. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011; 2011: 350813.
39. Rosenwaks Z, Pereira N. The pioneering of intracytoplasmic sperm injection: historical perspectives. *Reproduction.* 2017; 154 (6): F71-F77.
40. Simopoulos M, Gkolesi L, Bakas P, Giannelou P, Kalampokas T, Pantos K, Koutsilieris M. Improving ICSI: a review from the spermatozoon perspective. *Syst Biol Reprod Med.* 2016; 62 (6): 359-371.
41. Suhorutshenko M, Kukushkina V, Velthut-Meikas A, Altmäe S, Peters M, Mägi R et al. Endometrial receptivity revisited: endometrial transcriptome adjusted for tissue cellular heterogeneity. *Hum Reprod.* 2018; 33 (11): 2074-2086.
42. Swain JE. Decisions for the IVF laboratory: comparative analysis of embryo culture incubators. *Reprod Biomed Online.* 2014; 28 (5): 535-547.
43. Tannus S, Cohen Y, Henderson S, Son WY, Tulandi T. The effect of assisted hatching on live birth rate following fresh embryo transfer in advanced maternal age. *Reprod Sci.* 2019; 26 (6): 806-811.
44. Wirka AK, Chen AA, Conaghan J, Ivani K, Cvakharia M, Behr B et al. Atypical embryo phenotypes identified by time-lapse microscopy: high prevalence and association with embryo development. *Fertil Steril.* 2014; 101 (101): 1637-1648.
45. Witt KD, Beresford L, Bhattacharya S, Brian K, Coomarasamy A, Hooper R et al. Hyaluronic acid binding sperm selection for assisted reproduction treatment (HABSelect): study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2016; 6 (10): e012609.



Capacitación espermática: una herramienta para las técnicas de reproducción asistida

Sperm capacitation, a tool for assisted reproduction techniques

Elizabeth Cervantes Ibarra,* Leonor A Durán Monterrosas,[‡]
Esperanza Carballo Mondragón,[§] Alberto Kably Ambe^{||}

Resumen

Para lograr una fecundación exitosa por medio de las técnicas de reproducción asistida (TRA), es necesario realizar una capacitación y selección espermática *in vitro* con la finalidad de conseguir una muestra libre de contaminantes y factores decapacitantes, así como obtener la mayor cantidad de espermatozoides viables, móviles y capaces de llegar a fecundar el ovocito. Es indispensable realizar la mejor técnica de preparación espermática dependiendo del tipo de muestra y de la TRA que se llevará a cabo, ya que de esto dependerá en gran medida el éxito del tratamiento. En este artículo se discute el procedimiento de diversas técnicas (técnica de lavado, *swim-up* convencional, gradientes de densidad, microfluidos, MACS y potencial Z), y los casos en los que se recomienda utilizar cada una de ellas.

Palabras clave: Técnicas de reproducción asistida, preparación espermática para reproducción asistida.

Summary

To obtain a successful fertilization through Assisted Reproduction Techniques (ART), it is necessary to implement *in vitro* sperm capacitation and selection, with the purpose of obtaining a sample free of pollutants and decapacitation factors, as well as, obtaining the greatest amount of viable, mobile and capable spermatozoa to fertilize the oocyte. It is essential to perform the best sperm preparation technique depending on the type of ART, since the success of the treatment will depend largely on these, in this article we will discuss the procedure of various techniques (washing, conventional swim-up, density gradients, microfluid, MACS and Z potential) and the cases in which it is recommended to use each one of them.

Keywords: Assisted reproduction, assisted reproduction techniques.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las técnicas de reproducción asistida (TRA) se definen como el conjunto de técnicas cuyo objetivo es aumentar la probabilidad de lograr un embarazo en parejas que tienen problemas para concebir de manera natural. Entre el 30 y 50% de estas parejas, las causas de infertilidad están asociadas con algún problema del factor masculino, por lo cual es importante que los médicos estudien tanto al hombre,

como a la mujer para poder encontrar la posible causa de infertilidad.^{1,2}

En el caso del factor masculino, la calidad del semen es uno de los factores más importantes para poder conocer el potencial fértil del varón y determinar el curso a seguir, tanto del tratamiento médico que se dará al paciente como de la TRA más adecuada. El principal estudio para su evaluación es el análisis seminal, el cual consiste en evaluar los parámetros macroscópicos (volumen, viscosidad, tiempo de licuefacción, color y pH) y

* Bióloga del Laboratorio del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM). Hospital Ángeles Lomas.

[‡] Bióloga del Laboratorio del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM). Coordinadora del Laboratorio de Andrología del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM). Infertilidad y Reproducción Asistida, Hospital Ángeles Lomas.

[§] Directora de Laboratorio Clínico, Andrología y Embriología del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM).

^{||} Director del Centro Mexicano de Reproducción Humana. Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM). Profesor Titular

del Curso de Alta Especialidad en Infertilidad y Reproducción Humana (CEPAM), UNAM.

Correspondencia:

Dr. Alberto Kably Ambe
Correo electrónico: drkably@gmail.com

www.medicgraphic.com/actamedica

los microscópicos (concentración espermática, movilidad, morfología, viabilidad, aglutinación y presencia de otros tipos celulares) del eyaculado, de acuerdo con los valores de referencia mínimos establecidos por la Organización Mundial de la Salud.^{3,4}

Asimismo, es importante aclarar que la principal función del líquido seminal es bloquear los receptores de membrana y estabilizar el acrosoma en un proceso conocido como "acción decapacitante". Esta decapacitación protege a los espermatozoides durante su periodo de almacenamiento en el epidídimo y durante su paso a través del tracto genital masculino al femenino.

De manera natural, los espermatozoides acaban su maduración y adquieren la capacidad fecundante dentro del tracto genital femenino, con ello se da la llamada capacitación espermática (CE), gracias a la cual se logra la fecundación exitosa, que es definida como la fusión de la membrana interna del acrosoma del espermatozoide con la membrana vitelina del ovocito.^{5,6}

Siguiendo con la evaluación del análisis seminal, recientemente se ha agregado el estudio del índice de fragmentación del ADN (*Figura 1*) al análisis seminal, dado que se ha correlacionado con la teratozoospermia (menos del 4% de espermatozoides con morfología normal), con leuкоzoospermia (más de un millón de leucocitos por mililitro en el eyaculado) y con una cantidad excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) que presentan

un elevado porcentaje de espermatozoides con ADN fragmentado ($\geq 21\%$).^{2,3,7,8}

CAPACITACIÓN Y SELECCIÓN ESPERMÁTICA

De manera *in vivo*, los espermatozoides viajan a través del cérvix, el útero, la unión uterotubal y el oviducto hasta llegar al ampolla, donde aún tienen que atravesar el *cumulus ooforus* y la zona pelúcida para lograr la fecundación. Durante este trayecto, ocurre la capacitación espermática (CE) y, al mismo tiempo, hay una selección de los espermatozoides por parte del tracto genital femenino.^{9,10}

En resumen, se puede definir la CE como una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos por los cuales el espermatozoide termina su maduración y supera barreras fisiológicas dentro del tracto genital femenino, con lo cual se adquiere la capacidad para llevar a cabo los procesos necesarios para fecundar al óvulo, tales como la hiperactivación y la reacción acrosomal.^{6,9,11}

Cuando hablamos de pacientes que requieren someterse a TRA, es necesario que este proceso de capacitación y selección espermática se realice de manera *in vitro*, para imitar los procesos que se dan *in vivo* y de esta manera se obtenga una muestra libre de contaminantes y factores decapacitantes, con un número suficiente de espermatozoides viables, móviles y funcionales para la fecundación. En la actualidad, existen diversas TRA como lo son la

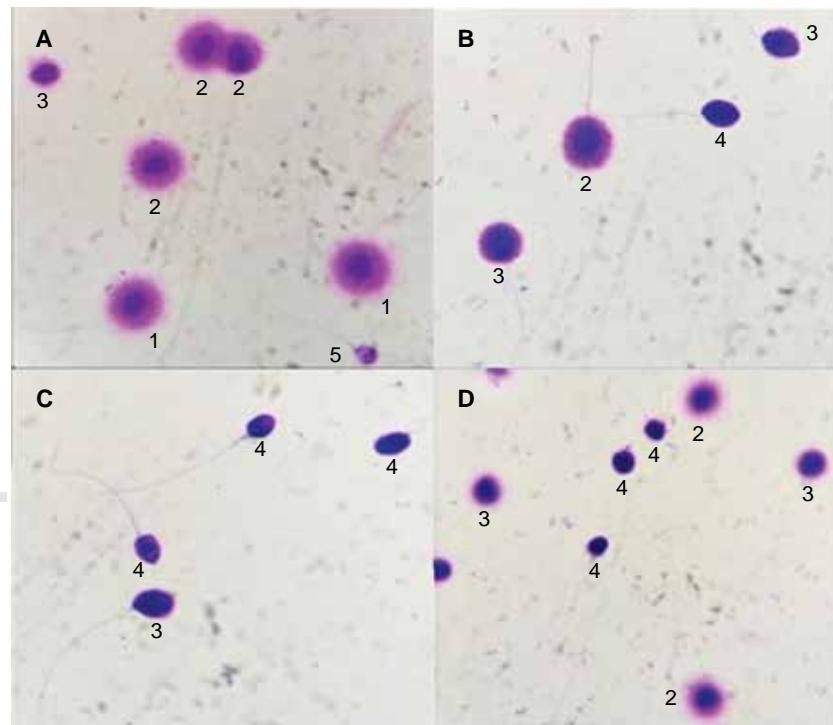


Imagen en color en: www.medgraphic.com/actamedica

Figura 1:

Evaluación de la fragmentación de ADN mediante halos de dispersión de la cromatina espermática. Los espermatozoides sin daños en el ADN se observan con un Halo grande (1) o mediano (2), mientras que los espermatozoides con ADN fragmentado se observarán con un halo pequeño (3), sin halo (4) o degradados (5).

inseminación intrauterina (IUI) y la fecundación *in vitro* (FIV), ya sea de manera convencional o con la técnica de inyección intracitoplasmática (ICSI).^{5,12}

En el caso de la IUI, los espermatozoides capacitados son disparados dentro de la cavidad uterina por medio de un catéter. Esto significa que los espermatozoides aún tendrán que superar algunas barreras fisiológicas del tracto reproductor femenino; sin embargo, cuando hablamos de las técnicas de FIV los espermatozoides, ya no se tienen que superar todas estas barreras.

En el caso de una FIV convencional, los espermatozoides que son depositados en donde se encuentra el ovocito aún tendrán que superar la última barrera: la zona pelúcida. No obstante, cuando se trata de un procedimiento a través de ICSI, sólo un espermatozoide será injectado en el interior del ovocito; a pesar de ello, no se puede saber si este espermatozoide será el más adecuado para fecundar entre toda la población.⁹

Por lo anterior, es indispensable realizar la mejor técnica de capacitación y selección espermática dependiendo del tipo de TRA que se llevará a cabo, ya que de esto dependerá en gran medida el éxito del tratamiento. Las técnicas comúnmente utilizadas son los gradientes de densidad, el *swim-up* convencional y la técnica de lavado, aunque también existen otras nuevas técnicas disponibles, las cuales podrían optimizar la selección de espermatozoides, lo que mejora la capacidad fecundante del gameto. Entre estas técnicas se encuentran: la selección de espermatozoides mediante la técnica de microfluidos, el potencial Z y la separación magnética por columnas de anexina V (MACS).^{1,12,13}

TÉCNICA DE LAVADO

Esta técnica es la más sencilla. Consiste en eliminar el plasma seminal junto con sus factores decapacitantes al realizar un lavado simple de la muestra.⁵ El procedimiento consiste en adicionar a la muestra un medio de cultivo, volumen a volumen y centrifugar; posteriormente, se retira el sobrenadante y se resuspende el botón celular (*Figura 2*) con medio. En el caso de que el lavado se utilice como un paso adicional dentro de otra técnica de capacitación y selección espermática, el procedimiento se quedará hasta este paso; si se pretende utilizar la técnica sola, se recomienda realizar un segundo paso de lavado. El medio que se le adicione al final para resuspender el botón celular dependerá del destino final de la muestra y la concentración a la que se desea trabajar.^{3,5}

La recomendación del manual de la OMS, en su edición del 2010 para un lavado simple, menciona que se debe centrifugar de 300-500 Xg (1,700-2,100 rpm) por cinco a 10 minutos en el primer lavado y en el segundo lavado por tres a cinco minutos.³



Figura 2: Técnica de lavado. A la izquierda se observa el modo en que se recolecta una muestra de semen. Pasado el tiempo de licuefacción se procede a realizar la técnica de lavado y se obtiene así el botón celular donde se encontrarán los espermatozoides.

Imagen en color en: www.medgraphic.com/actamedica

Se sugiere utilizar el lavado cuando la muestra es de buena calidad y se quiera minimizar el daño a los espermatozoides; por lo general, se utilizan muestras de semen que fueron criopreservadas y que se utilizarán en IUI, pues no es necesario que sólo queden los espermatozoides viables, puesto que esta muestra ya capacitada aún tendrá ciertas barreras físicas que atravesar dentro del tracto genital femenino.^{3,14}

SWIM-UP CONVENCIONAL

Esta técnica toma como referencia el proceso *in vivo* en el que los espermatozoides nadan a través del moco cervical, por lo cual se fundamenta en la capacidad que tienen los espermatozoides para moverse a través de diferentes fluidos, donde sólo aquellos espermatozoides con buena movilidad podrán ascender desde el semen al medio de cultivo.^{12,14}

En este procedimiento, el semen licuado requiere de un primer paso de lavado (*Figura 1*), posteriormente se decanta el sobrenadante y el botón celular se resuspende con una o dos gotas de medio; después se añade medio de cultivo y la preparación se deja incubando durante 60 minutos (*Figura 3*). Pasado este tiempo, se recupera la parte superior del sobrenadante en el que se encontraran los espermatozoides capacitados y viables.^{4,12}

El inconveniente de este método es que los espermatozoides inmaduros y el resto de las células como leucocitos, bacterias y células espermáticas inmaduras permanecen en contacto durante todo el proceso con los espermatozoides maduros y pueden producir efectos adversos al aumentar significativamente las especies reactivas de oxígeno (ROS). Estas ROS interfieren con la calidad de los espermatozoides.

des, ya que dañan su membrana plasmática al causar una peroxidación lipídica, lo cual se ve reflejado en una disminución de la movilidad y un aumento de espermatozoides apoptóticos.^{5,12,15,16}

Por las características de este tipo de procesamiento, se recomienda que para la selección de sexo se utilice IUI, de esta manera se parte del supuesto que los espermatozoides con carga genética masculina "Y" son más ligeros que los espermatozoides femeninos "X" y además tienen la capacidad de nadar más rápido. Aquellos espermatozoides serán los que se encuentren en la primera fracción del sobrenadante, y la segunda fracción corresponderá a los espermatozoides femeninos. También puede ser usada en técnicas de FIV cuando el paciente es considerado normozoospérmico y el eyaculado cuenta con un alto número de espermatozoides móviles, ya que esta técnica tiene la gran ventaja de obtener una muestra lo suficientemente limpia, con una disminución en la fragmentación del ADN, sin someter a los espermatozoides al estrés de la centrifugación.^{3,14,15,17,18}

GRADIENTES DE DENSIDAD

La técnica consiste en colocar dos gradientes de diferentes densidades en tubos cónicos de centrifugación. Después de los gradientes, se coloca la muestra de semen (el volumen de muestra debe ser \leq al volumen total de los gradientes) y se procede a centrifugar. Una vez centrifugado, se recupera el botón celular y se coloca en un nuevo tubo preparado previamente con medio de cultivo y se realiza un lavado como se describió anteriormente.^{3,19}

Los gradientes de densidad utilizados actualmente parten de una suspensión coloidal de partículas de sílice



Figura 4: Capas que se forman en un doble gradiente de densidad.

con silano. Actualmente, esta técnica también es conocida como dobles gradientes de centrifugación (DGC), ya que la mayoría de los kits disponibles comercialmente contienen un gradiente de alta densidad (80-90%) y otro de baja densidad (40-50%).^{3,12,16}

Esta técnica se basa en el fundamento de que todos los componentes del semen tienen diferentes densidades. Los espermatozoides morfológicamente normales y maduros alcanzan el fondo del tubo, debido a que tienen una densidad mayor a 1.10 g/mL (*Figura 4*), mientras que los espermatozoides inmaduros y muertos (densidad de ~1.06 a 1.09 g/mL) junto con el resto de componentes celulares se sitúan en la interfase entre los dos gradientes. También se ha reportado que disminuir la fragmentación del ADN mejora la calidad de los espermatozoides, al eliminar anticuerpos antiespermatozoides y al separar diversos el virus de las células espermáticas cuando se usa junto la técnica de *swim-up*.^{3,12,14,16,20,21}

El manual de la OMS, en su edición del 2010, recomienda centrifugar los gradientes de 300-400 g de 15 a 30 minutos, y el botón celular recuperado resuspenderlo en 5 mL y centrifugar a 200 g de cuatro a 10 minutos.³

Esta técnica puede emplearse en todas las TRA sin importar el tipo de muestra que se maneje, simplemente –dependiendo de los parámetros macroscópicos y microscópicos– se modificarán las condiciones, como el volumen de los gradientes, el tiempo y la velocidad de centrifugación.^{3,14,15,22}



Swim-up

Figura 3: Esquematización de la técnica de *swim-up* convencional. Una vez resuspendido el botón celular después de un primer paso de lavado, se añade medio de cultivo y la preparación se deja incubando durante 60 minutos.

MICROFLUIDOS

La técnica de separación con dispositivos de microfluidos es relativamente nueva. Ésta consiste en separar y capacitar espermatozoides humanos basados en una cámara que proporciona un microambiente de fluidos dinámicos (*Figura 5*), en el que sólo pasaran los espermatozoides viables, ya sea nadando o por difusión, a través de canales diseñados para que sólo los espermatozoides con buena movilidad, fisiología y calidad puedan atravesarlo.^{2,23,24}

En una revisión realizada por Samuel et al. (2018) se clasifican los dispositivos de microfluidos en tres categorías:

1. Dispositivos que sólo aíslan espermatozoides móviles (*Figura 5*).
2. Dispositivos que aíslan todo tipo de espermatozoides sin depender de su movilidad.
3. Dispositivos que aíslan espermatozoides de manera individual para su selección y observación.

Este tipo de capacitación y selección espermática ha demostrado tener un gran éxito en las TRA, ya que distintos autores han reportado que el índice de fragmentación es menor al obtenido con los procedimientos mencionados anteriormente.^{2,9,25-27} Éste suele utilizarse con pacientes cuya morfología espermática es menor al 4% y que presentan un alto grado de fragmentación al intentar de esta forma reducir el fallo de la FIV, ya que los efectos de este trastorno se ven reflejados en alteraciones del desarrollo embrionario, y con ello, se obtiene una menor tasa de embriones que llegan al estadio de blastocisto, tasas de implantación más bajas, aumento en abortos y posibles efectos que pueden afectar la salud del futuro individuo.^{2,7,8,28}

SEPARACIÓN MAGNÉTICA POR COLUMNAS DE ANEXINA V (MACS)

La clasificación magnética de células marcadas por anexina V o MACS (por sus siglas en inglés, *Magnetic Activated Cell Sorting*) es una técnica que se basa en la incubación de espermatozoides con microesferas de hierro biodegradables y magnéticas conjugadas con anexina V.²⁹ Uno de los principales marcadores apoptóticos en las células es la externalización de residuos de fosfatidil serina, ocasionada por una asimetría en la bicapa lipídica. Ya que la anexina V es una proteína altamente afín a la fosfatidil serina, estas microesferas sólo se unirán a los espermatozoides apoptóticos, por lo que quedan así retenidas en la pared magnética de la columna (*Figura 6*) y, de este modo, se obtienen sólo los espermatozoides viables.^{13,29-31}

En la literatura se ha reportado que varones infériles muestran niveles elevados de espermatozoides con marcadores apoptóticos, lo cual también se ha correlacionado con una disminución en el éxito de las TRA, al no utilizar criterios de exclusión de espermatozoides con muerte celular programada, por lo cual se ha sugerido que esta técnica debería de usarse en combinación con otro tipo de CE, como lo son los gradientes de densidad.^{13,31-34}

A pesar de que esta técnica puede llegar a ser de gran ayuda al eliminar aquellos espermatozoides apoptóticos, también se ha reportado que cuenta con una desventaja, ya que puede llegar a afectar la movilidad de los espermatozoides debido a que se necesita un mayor número de centrifugaciones en comparación con las técnicas convencionales. Los pacientes que pueden verse más afectados en estos casos son aquellos hombres con asteno-

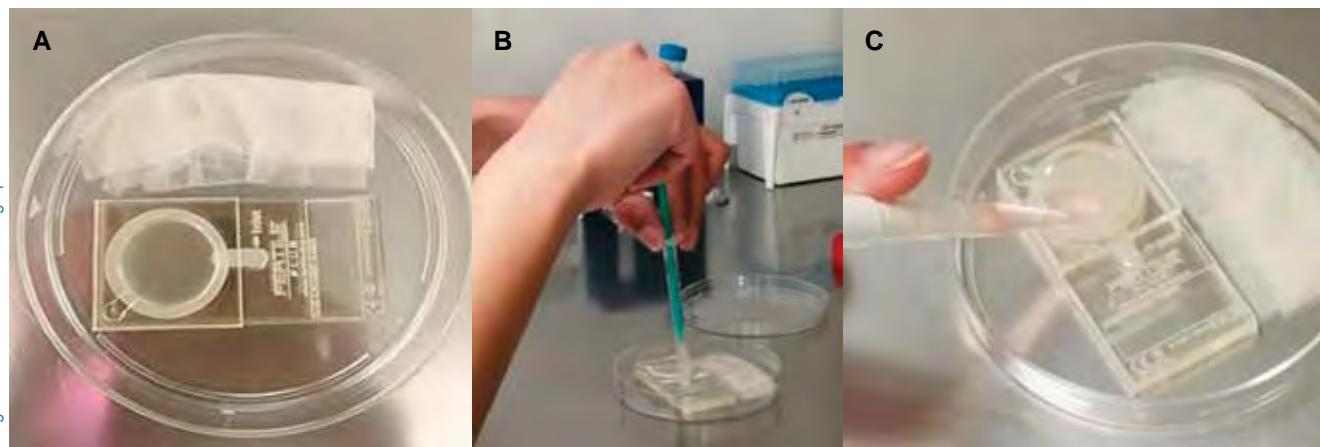


Figura 5: Funcionamiento de un dispositivo de microfluidos. Dispositivo de microfluidos “Fertile Plus” disponible comercialmente. **(A)** la muestra de semen se coloca con ayuda de una jeringa en el orificio inferior. **(B)** mientras que en la parte superior se coloca el medio de cultivo. **(C)** Con este dispositivo sólo se recuperan espermatozoides móviles.

Imagen en color en: www.mediaphic.com/actanedica**Figura 6:**

Imagen de equipo utilizado para realizar la clasificación magnética de espermatozoides marcados con anexina V (MACS).

zoospermia (movilidad progresiva de los espermatozoides menor al límite de referencia establecido por la OMS [$< 32\%$]) u oligoastenozoospermia (baja concentración espermática [< 15 millones/mL] junto con una movilidad progresiva menor al límite de referencia establecido por la OMS [$< 32\%$]).^{3,30}

Se recomienda utilizar la técnica en los casos en los que se realizará ICSI. El objetivo es seleccionar al espermatozoide más adecuado sin importar la concentración espermática ni la cantidad de espermatozoides móviles.^{9,34}

POTENCIAL Z

Esta técnica se basa en el principio de atracción de cargas eléctricas opuestas, así los espermatozoides cargados negativamente (carga conferida por los glucopéptidos gp20/CD 52 que se adhieren a la membrana espermática durante la maduración del espermatozoide en el epidídimo) se unirán a las paredes de un tubo cargado positivamente. El nivel de expresión de estas glucoproteínas parece estar correlacionado de manera favorable con el porcentaje de formas normales, así como con el estado de la capacitación del esperma y el estado de fertilidad masculina.^{9,35,36} Su principal objetivo es obtener espermatozoides maduros con una carga negativa que va de -16 mV a -22 mV (a esta carga se le llama potencial Z o potencial electrocinético), ya que se ha reportado que espermatozoides con estos valores interactúan de mejor manera con la membrana del ovocito, mejoran significativamente la calidad de los espermatozoides (movilidad, morfología, hiperactivación, integridad y madurez del ADN y menos espermatozoides apoptóticos) y reducen los niveles de fragmentación del ADN.^{35,37,38}

Esta técnica debe realizarse inmediatamente después del procedimiento de DGC. Consiste en colocar la muestra en un tubo de centrífuga de 15 mL y resuspender con 5 mL de medio de cultivo libre de albúmina de suero humano (HSA); posteriormente, el tubo debe colocarse dentro de un guante de látex y girarlo para cargarlo positivamente y a continuación centrifugar el tubo a 300 g por cinco minutos y decantar el sobrenadante. Finalmente lavar las paredes del tubo con medio suplementado con HSA para neutralizar cargas y recuperar los espermatozoides adheridos a las paredes del tubo.^{9,37}

Se recomienda utilizar este procedimiento principalmente con la técnica de ICSI, ya que tienen la desventaja de recuperar un bajo número de espermatozoides en situaciones de baja concentración; no obstante, ésta puede ser empleada en todo tipo de muestras, incluyendo muestras con oligozoospermia, astenozoospermia, teratozoospermia o criopreservadas, ya que se ha reportado que este tipo de metodología disminuye significativamente la fragmentación del ADN, lo que recupera espermatozoides de mejor calidad y aumenta las tasas de éxito en los procedimientos de FIV. También puede ser usado como un método de selección de sexo femenino, ya que los espermatozoides portadores de cromosomas XX presentan una carga negativa mayor (~ -20 mV) a comparación de los cromosomas XY (~ -16 mV).^{9,35,36,39}

CONCLUSIÓN

En la actualidad existen diversas técnicas de capacitación y selección espermática, sin embargo, es fundamental comprender en qué consiste cada una de ellas para poder

personalizar cada caso y aplicar la técnica que se adecue mejor a las necesidades de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Barroso G, Chaya M, Bolaños R, Rosado Y, García LF, Ibarrola E. Valor pronóstico en las tasas de recuperación para la aplicación de técnicas de preparación seminal y su evaluación en la función espermática. *Ginecol Obstet Mex.* 2005; 73 (5): 221-228.
2. Carballo-Mondragón E, Durán-Monterrosas L, Cervantes-Ibarra E, Kably-Ambe A. Comparación de la técnica de gradientes vs técnica de microfluidos para separación espermática. *Rev Mex Med Reprod.* 2019; 10: 3-8.
3. WHO. *WHO Laboratory Manual for the examination and processing of human semen* [Internet]. 5th ed., Cambridge, Cambridge University. 2010: 286 p. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf.
4. Remohí JA, Cobo AC, Prados N, Romero JL, Pellicer A. *Manual práctico de Esterilidad y Reproducción Humana. Laboratorio de reproducción asistida*. 4^a. ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2013. pp. 1-458.
5. López García MJ, Urbano Felices A, Cárdenas Povedano M. *Manual de laboratorio para el análisis del semen*. Gutiérrez-Romero J, López-Pelayo I (editores). OmniaScience; 2012: p. 129.
6. Arenas RE, Cambron RA, Ambriz G D, Zúñiga RP, Rodríguez T, Ahiezer. Rosado GA. Bases fisiológicas de la capacitación y de la reacción acrosomal del espermatozoide. *Contacto S.* 2010; 78: 5-11.
7. Bradley CK, McArthur SJ, Gee AJ, Weiss KA, Schmidt U, Toogood L. Intervention improves assisted conception intracytoplasmic sperm injection outcomes for patients with high levels of sperm DNA fragmentation: a retrospective analysis. *Andrology.* 2016; 4 (5): 903-910 [citado el 7 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27231097>.
8. Zheng WW, Song G, Wang QL, Liu SW, Zhu XL, Deng SM et al. Sperm DNA damage has a negative effect on early embryonic development following *in vitro* fertilization. *Asian J Androl.* 2018; 20 (1): 75-79.
9. Henkel R. Sperm preparation: State-of-the-art: Physiological aspects and application of advanced sperm preparation methods. *Asian J Androl.* 2012; 14 (2): 260-269.
10. Olivera M, Ruiz T, Tarazona A, Giraldo C. El espermatozoide, desde la eyaculación hasta la fertilización. *Rev Col Cienc Pec.* 2006; 19 (4): 426-436.
11. Darszon A. Canales, iones y cómo el espermatozoide interpreta los mensajes del óvulo. *Biotecnología.* 2007; 14 (3): 30-42. Disponible en: http://pt7mdv.ceingebi.unam.mx/computo/pdfs/libro_25_aniv/capitulo_03.pdf.
12. Sánchez I, Mar C, Castilla JA, Marcos M, Martín I, Galán A et al. Técnicas para la preparación de semen en reproducción asistida. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Documento C. Fase 3. Versión 4. 2009: 23-26.
13. Romaní L, Garrido N, Motato Y, Aparicio B, Remohí J, Meseguer M. Removal of annexin V - positive sperm cells for intracytoplasmic sperm injection in ovum donation cycles does not improve reproductive outcome: a controlled and randomized trial in unselected males. *Fertil Steril.* 2014; 102 (6): 1567-1576.
14. Paasch U, Grunewald S, Glander HJ. Sperm selection in assisted reproductive techniques. *Soc Reprod Fertil Suppl.* 2007; 65: 515-525.
15. Henkel RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003; 1: 108.
16. Beydola T, Sharma RK, Agarwal A. Sperm preparation and selection techniques. In: Rizk B, Aziz N, Agarwal A, editors. *Male infertility practice*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013: pp. 244-251.
17. Neri VP, Gaona AR, Serviere ZC. Inseminación intrauterina con selección de sexo: una técnica modificada de capacitación espermática sencilla, económica y efectiva. *Rev Mex Med Repro.* 2011; 4 (2): 77-81.
18. Volpes A, Sammartano F, Rizzari S, Gullo S, Marino A, Allegra A. The pellet swim-up is the best technique for sperm preparation during *in vitro* fertilization procedures. *J Assist Reprod Genet.* 2016; 33 (6): 765-770. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-016-0696-2>.
19. Malvezzi H, Sharma R, Agarwal A, Abu-Elmagd M. Sperm quality after density gradient centrifugation with three commercially available media: a controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014; 12: 121.
20. Oshio S, Kaneko S, Iizuka R, Mohri H. Effects of gradient centrifugation on human sperm. *Arch Androl.* 1987; 19 (1): 85-93 [citado el 7 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3426342>.
21. Kuji N, Yoshii T, Hamatani T, Hanabusa H, Yoshimura Y, Kato S. Buoyant density and sedimentation dynamics of HIV-1 in two density-gradient media for semen processing. *Fertil Steril.* 2008; 90 (5): 1983-1987. [citado el 22 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166180>.
22. Carballo ME, Campos CJ, Ortiz-Reyes H, Kably AA. Comparación de tres métodos de capacitación espermática para ICSI en pacientes con morfología anormal. *Rev Mex Med Reprod.* 2011; 4 (2): 68-71.
23. Samuel R, Feng H, Jafek A, Despain D, Jenkins T, Gale B. Microfluidics-based sperm sorting and analysis for treatment of male infertility. *Transl Androl Urol.* 2018; 7 (Suppl 3): S336-S347.
24. Smith GD, Takayama S. Gamete and embryo isolation and culture with microfluidics. *Theriogenology.* 2007; 68 (Suppl. 1): S190-195.
25. Shirota K, Yotsutomo F, Itoh H, Obama H, Hidaka N, Nakajima K et al. Separation efficiency of a microfluidic sperm sorter to minimize sperm DNA damage. *Fertil Steril.* 2016; 105 (2): 315-321.
26. Suh RS, Phadke N, Ohl DA, Takayama S, Smith GD. Rethinking gamete/embryo isolation and culture with microfluidics. *Hum Reprod Update.* 2003; 9 (5): 451-461.
27. Schuster TG, Cho B, Keller LM, Takayama S, Smith GD. Isolation of motile spermatozoa from semen samples using microfluidics. *Reprod Biomed Online.* 2003; 7 (1): 75-81 [citado el 7 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12930579>.
28. Sedó CA, Bilinski M, Lorenzi D, Uriondo H, Noblia F, Longobucco V et al. Effect of sperm DNA fragmentation on embryo development: clinical and biological aspects. *JBRA Assist Reprod.* 2017; 21 (4): 343-350.
29. Troya J, Zorrilla I. Annexin V-MACS in infertile couples as method for separation of sperm without DNA fragmentation. *JBRA Assist Reprod.* 2015; 19 (2): 66-69.
30. Grunewald S, Reinhardt M, Blumenauer V, Said TM, Agarwal A, Abu-Hmeidan F et al. Increased sperm chromatin decondensation in selected nonapoptotic spermatozoa of patients with male infertility. *Fertil Steril.* 2009; 92 (2): 572-5577. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1705>.
31. Said TM, Agarwal A, Zborowski M, Grunewald S, Glander H, Paasch U. Utility of magnetic cell separation as a molecular sperm preparation technique. *J Androl.* 2008; 29 (2): 134-142.
32. Sheikhi A, Jalali M, Gholamian M, Jafarzadeh A, Jannati S, Mousavifar N. Elimination of apoptotic spermatozoa by magnetic-activated cell sorting improves the fertilization rate of couples treated with ICSI procedure. *Andrology.* 2013; 1 (6): 845-849.
33. Merino-Ruiz M, Morales-Martínez FA, Navar-Vizcarra E, Valdés-Martínez OH, Sordia-Hernández LH, Saldívar-Rodríguez D et al. The elimination of apoptotic sperm in IVF procedures and its effect on pregnancy rate. *JBRA Assist Reprod.* 2019; 23 (2): 112-116.
34. Ziarati N, Tavalaei M, Bahadorani M, Nasr-Esfahani MH. Clinical outcomes of magnetic activated sperm sorting in infertile men

- candidate for ICSI. *Hum Fertil (Camb)*. 2018; 22 (2): 118-125. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14647273.2018.1424354>.
35. Duarte C, Núñez V, Wong Y, Vivar C, Benites E, Rodriguez U et al. Impact of the Z potential technique on reducing the sperm DNA fragmentation index, fertilization rate and embryo development. *JBRA Assist Reprod.* 2017; 21 (4): 351-355.
 36. Razavi SH, Nasr-Esfahani MH, Deemeh MR, Shayesteh M, Tavalaei M. Evaluation of zeta and HA-binding methods for selection of spermatozoa with normal morphology, protamine content and DNA integrity. *Andrologia*. 2010; 42 (1): 13-19.
 37. Chan PJ, Jacobson JD, Corselli JU, Patton WC. A simple zeta method for sperm selection based on membrane charge. *Fertil Steril*. 2006; 85 (2): 481-486.
 38. Zarei-Kheirabadi M, Shayegan Nia E, Tavalaei M, Deemeh MR, Arabi M, Forouzanfar M et al. Evaluation of ubiquitin and annexin V in sperm population selected based on density gradient centrifugation and zeta potential (DGC-Zeta). *J Assist Reprod Genet*. 2012; 29 (4): 365-371 [citado el 17 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22183502>.
 39. Ishijima SA, Okuno M, Mohri H. Zeta potential of human X- and Y-bearing sperm. *Int J Androl*. 1991; 14 (5): 340-347.
 40. Cerezo PG, Castilla AJ, Rodríguez HH. *Manual para el análisis básico de semen: una guía práctica*. México D.F.: Editorial Pardo. 2014.
 41. Visconti PE, Kopf GS. Regulation of protein phosphorylation during sperm capacitation. *Biol Reprod*. 1998; 59 (1): 1-6.
 42. Li SH, Hwu YM, Lu CH, Lin MH, Yeh LY, Lee RK. Serine protease inhibitor SERPINE2 reversibly modulates murine sperm capacitation. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (15): pii: E1520.
 43. Matsuura K, Uozumi T, Furuichi T, Sugimoto I, Kodama M, Funahashi H. A microfluidic device to reduce treatment time of intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2013; 99 (2): 400-407 [citado el 7 de junio de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23122951>.



Transferencia embrionaria

Embryo transfer

Armando Miguel Roque Sánchez,* Alejandro Sánchez Aranda[†]

Resumen

La transferencia embrionaria es el último paso de la fertilización *in vitro* (FIV). Por algunos autores es considerada como uno de los pasos más críticos, pues las variaciones que pueden existir entre la experiencia del operador influyen en la tasa de implantación de estos embriones. Este paso final tiene múltiples aspectos de evaluación, desde los detalles logísticos previos a la transferencia —que en muchas ocasiones están llenos de mitos— la técnica y la experiencia del médico especialista a realizarla, así como la selección del embrión a transferir, según su calidad y día de desarrollo, y la cantidad de éstos. La técnica para la transferencia de embriones se ve beneficiada de la tecnología, con el uso de la guía ultrasonográfica que ha demostrado, en diversos metaanálisis, aumenta la tasa de embarazo y disminuye la tasa de embarazos ectópicos. Existen muy pocos avances en la tecnología para mejorar esta práctica, las innovaciones en catéteres han sido pocas y la gran mayoría de las clínicas de reproducción no cuentan con un programa de aprendizaje de esta técnica. Muchos factores, algunos antes y otros durante y después del procedimiento de transferencia de embriones, pueden afectar el resultado, lo que recalca la importancia de tener todas las variables de esta práctica en el mejor control posible para mejorar las tasas de éxito de nuestras pacientes.

Palabras clave: Transferencia embrionaria, fertilización *in vitro*.

Summary

Embryo transfer is the last step of in vitro fertilization (IVF), which is considered by some authors to be one of the most critical steps, since the variations that may exist between the operator's experience influence the implantation rate of these embryos. This final step has multiple aspects of evaluation from the logistical details prior to the transfer, which in many cases is full of myths, the technique and the experience of the specialist. As well as, the selection of the embryo to transfer according to its quality and day of development and the quantity of these. The technique for embryo transfer is helped by technology, with the use of ultrasound guidance, which has shown in various metaanalyses to increase the pregnancy rate and decrease the rate of ectopic pregnancies. There are very few advances in technology to improve this practice, the innovations in catheters have been few, and the vast majority of reproduction clinics do not have a learning program for this technique. Many factors, some before and others during and after the embryo transfer procedure, can affect the outcome. This emphasizes the importance of having all the variables of this practice in the best possible control, to improve the success rates of our patients.

Keywords: Embryo transfer, *in vitro* fertilization.

INTRODUCCIÓN

El objetivo de los tratamientos de la fertilización *in vitro* (FIV) es mantener una tasa embarazo alta y tratar de evitar complicaciones como el embarazo múltiple, así como mantener los niveles más óptimos de seguridad para la paciente. A este respecto, la transferencia embrionaria es la última etapa de este tratamiento y es un paso decisivo que requiere habilidades específicas del operador.

La transferencia embrionaria tiene como fin depositar a través de un catéter, de manera no traumática, el o los embriones necesarios dentro de la cavidad uterina; éste es uno de los pasos más críticos de la FIV. Existen estudios que han demostrado consistentemente que las tasas de embarazo varían según la experiencia del operador.^{1,2}

Recientemente, las Asociaciones de Reproducción Asistida, tanto Europea (ESHRE) como la Americana

* Ginecología y Obstetricia. Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana. Jefe del Departamento de Infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología. Director Médico del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM), Hospital Ángeles Lomas.

[†] Ginecología y Obstetricia. Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana. Coordinador Clínico del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM).

Correspondencia:

Dr. Armando Miguel Roque Sánchez
Correo electrónico: armando_roque@yahoo.com

www.medicographic.com/actamedica

(ASRM), han hecho énfasis en la poca capacitación que existen en los programas de residencia actuales para los profesionales que puedan tener influencia sobre las tasas de éxito. Además, no existen protocolos estándar para la ejecución de este procedimiento y diversas asociaciones han publicado pautas para la correcta transferencia de embriones.

Muy pocas innovaciones han ocurrido en las últimas décadas con respecto a la técnica, la gran mayoría de los estudios se centran en los factores de intervenciones que pueden modificar la tasa de éxito.³

Existen algunos factores que determinan la implantación embrionaria, como son: la calidad embrionaria, la receptividad uterina y la eficiencia del proceso de transferencia. Esta última depende, en su mayoría, del médico que la realiza. Sobre ello existen diferentes recomendaciones para incrementar la probabilidad de éxito, antes, durante y después de la transferencia embrionaria. Esto se revisará en los siguientes párrafos.⁴

ANTES DE LA TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

Prueba de transferencia

La prueba de transferencias se ha descrito desde hace 30 años y su beneficio propuesto es predecir las transferencias de embrones difíciles y permitir la selección del catéter adecuado. No existen ensayos clínicos controlados para demostrar la eficacia de ésta, sin embargo, tiene beneficios para la planeación del procedimiento.³

El realizar una prueba de transferencia, ya sea o no guiada por ultrasonido, pero en la que se registren datos como el tipo de espejo vaginal requerido, catéter, longitud del canal cervical y cavidad uterina, además de situaciones como estenosis, anatomía uterina o algún otro dato que pudiera dificultar el proceso de transferencia, influye en la disminución de transferencias traumáticas.⁵

Al realizar una prueba de transferencia se evita cancelar una transferencia por dificultad técnica y mejorar las probabilidades de embarazo. En caso de identificar estenosis cervical es recomendable realizar una dilatación, sin embargo, se recomienda que se lleve a cabo previo al ciclo en el que se realizará la transferencia embrionaria, para que las tasas de embarazo no sean afectadas, además de realizarla bajo las mismas condiciones que se tendrán para la transferencia.⁶

Transferencia de embrones en el día tres o cinco

De manera natural, los embrones llegan a la cavidad uterina en etapa de blastocisto; al replicar esto en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad



Imagen en color en: www.medigraphic.com/actamedica

Figura 1: Blastocisto en fresco.

(TRA), se ofrecen ventajas como la reducción de los embrones a criopreservar, una mejor selección embrionaria y una disposición menor de embrones a transferir.⁷

En este sentido, la toma de decisión con respecto al día de la transferencia es: la edad de la paciente, el número y la calidad de los embrones y su desarrollo; la calidad de laboratorio y su capacidad de vitrificación, así como los resultados de ciclos previos de transferencia; sin embargo, dicha decisión también debe tomar en cuenta otros factores como edad avanzada, baja reserva ovárica o la disponibilidad de pocos embrones para transferir (*Figura 1*).⁸

Asimismo, se debe de individualizar la conducta a seguir en cuanto al número de embrones para transferir y tomar en cuenta los porcentajes de implantación y éxito de cada centro, monitorizando y comparándolos contra las tasas de éxito reportadas por las diferentes sociedades de reproducción asistida, siempre maximizando la tasa de embarazo y minimizando la posibilidad de embarazo múltiple.⁹

Transferencia de embrión único o doble

Existen algunas características que se han asociado con un pronóstico favorable y son: la edad de la paciente, el antecedente de un ciclo previo exitoso o embarazo previo, el primer ciclo de FIV, la buena calidad embrionaria y embriones supranumerarios de buena calidad para criopreservar que influyen en el médico para decidir sobre cuál será el número de embrones a transferir.

Una pareja que cuenta con asesoría adecuada sobre los riesgos obstétricos, perinatales y neonatales tomará una mejor decisión acerca del número de embriones a transferir. Sobre ello, dichas sociedades como la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida y las sociedades ASRM y ESHRE han desarrollado lineamientos para determinar el número de embriones que se deben transferir. Todas coinciden en que la única forma efectiva para evitar el embarazo múltiple en los tratamientos de fertilización *in vitro* es a través de la transferencia selectiva de un solo embrión (eSET).¹⁰

Para una eSET, dicho embrión debe seleccionarse de entre una gran cohorte de embriones de buena calidad. Esta práctica ha demostrado clínicamente la reducción en la tasa de embarazo múltiple, lo que mantiene unas tasas de éxito aceptables que se incrementan a lo largo de múltiples transferencias (tasa acumulada de embarazo). Al comparar la transferencia de embrión doble en etapa de blastocisto contra la transferencia de embrión único, se encontró una reducción de embarazo múltiple de 0%, sin encontrar diferencias significativas en la tasa de embarazo. Esto explica por qué a nivel mundial se ha documentado un aumento de esta práctica.¹¹

La selección del embrión de mejor calidad escogido de una cohorte tiene como propósito no afectar la tasa de embarazo y que éste sea único para minimizar los riesgos obstétricos. Esto ha reportado tasas de embarazo entre el 20 y 45% y una disminución de la incidencia de embarazos múltiples, problema que en nuestro país se ha agudizado en la última década, con la mayor cantidad de embarazos gemelares dobles de 18 a 26 nacimientos por cada mil y embarazos triples de 0.37 a 1.74 por cada mil nacimientos; esto representa casi veinte veces más que su contraparte espontánea. A pesar de que el origen de lo anterior pudiera ser multifactorial, la realidad es que el factor desencadenante del incremento de nacimientos múltiples son las TRA, en cualquiera de sus modalidades.¹²

La transferencia de un solo embrión seleccionado implica una responsabilidad compartida por el médico que aconseja el procedimiento y por la paciente que acepta se sacrifique cierto porcentaje de éxito al limitar la morbilidad obstétrica y al reducir al mínimo las posibilidades de gestación múltiple.¹³ La mayoría de los autores coincide en que, cuando la primera variable de selección es la edad de la mujer, lo conveniente es realizar la transferencia del embrión único en el día cinco si la paciente es menor de 35 años de edad.

No obstante, el problema no estriba en los casos en los que se puede escoger cuándo efectuar la transferencia, sino en los que sólo existe un solo embrión que generalmente está en estadio multicelular, en el día tres, y no hay más que tomar la decisión de hacer la transferencia, esto es, un embrión único no seleccionado (cSET). Se ha publicado

—como ya se mencionó— que la posibilidad de embarazo con eSET es de entre 26 y 46%, en donde se selecciona el embrión de mejor calidad de un grupo determinado, pero con la transferencia de un solo embrión no seleccionado en el día tres, se obtuvo una tasa del 17.6% de embarazos.^{4,14}

Intervenciones para la preparación de la transferencia

Existen algunos tabús sobre cuáles deberían ser las medidas de preparación para las transferencias de manera adecuada. Realmente no existen estudios suficientes para descartar o reafirmar el uso de éstas en la práctica diaria. A saber:

- 1) Antibiótico profiláctico. El uso de amoxicilina con ácido clavulánico para mejorar las tasas de éxito sólo se ha estudiado en un ensayo clínico controlado en el que las tasas de ambos grupos no fueron diferentes. Las evidencias nos son suficientes para respaldar el uso de antibiótico profiláctico un día antes de la transferencia de embriones.¹⁵
- 2) Analgesia durante la transferencia. Algunos autores afirman que el uso de analgésicos es ocasionalmente recomendado para mejorar los resultados; sin embargo, no existen estudios suficientes para demostrar su eficacia. Del mismo modo, el empleo de anestesia general de cohortes no ha demostrado mejorar las tasas de éxito. Por lo tanto, no se recomiendan por no demostrar beneficio adicional e incrementar los riesgos asociados a la rutina de anestesia.³
- 3) Uso de guantes sin polvo. Es muy importante el manejo óptimo del embrión durante la transferencia de embriones, pues los polvos y aerosoles son tóxicos para éste. Se cree que puede existir una transmisión del talco de los guantes a través del aire, a pesar de que sólo un estudio controlado aleatorio ha abordado el tema sin encontrar diferencia en la tasa de embarazo con el uso de guantes con polvo. Al existir tan poca evidencia, no se pude recomendar ningún tipo específico de guante para la transferencia de embriones.²

DURANTE LA TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

Técnica

Para realizar el procedimiento de transferencia embrionaria, la paciente se presentará con la vejiga llena previamente al procedimiento con la finalidad de visualizar el útero mediante ultrasonido y ayudar a rectificar el ángulo cervicouterino, además de facilitar la inserción del catéter. Cabe mencionar que no es necesaria la administración de analgésicos o sedación en la mayor parte de los casos.

Asimismo, se debe obtener por parte del laboratorio la información sobre los embriones a transferir y el destino de cada embrión. Obviamente, se debe de corroborar la identidad de la paciente antes de la transferencia. Se procederá a colocar a la paciente en posición de litotomía para situar un espejo vaginal previamente lubricado con medio de cultivo. Se sugiere, tras identificar el cérvix, limpiar suavemente el exceso de secreciones vaginales, así como aspirar el exceso de moco cervical, ya que puede interferir con la transferencia, por la posibilidad de retener a los embriones si obstruye la punta del catéter y alterar el contacto que debe tenerse con la superficie endometrial. Es importante evitar el uso de pinzas para ejercer tracción sobre el cuello uterino que puedan ocasionar liberación de oxitocina y prostaglandinas e incremento de la contractilidad uterina, con la consecuente disminución de la tasa de éxito.^{16,17}

Los embriones deben de cargarse en el catéter de transferencia con aproximadamente 20 µL de medio de cultivo, entre dos pequeñas columnas de aire, lo que incrementará las posibilidades de expulsión del embrión hacia la cavidad. Los volúmenes de transferencia mayores a 60 µL pueden resultar en la expulsión de embriones de la vagina, mientras que los volúmenes menores a 10 µL pueden afectar negativamente las tasas de implantación. Asimismo, se recomienda efectuar la transferencia guiada por ultrasonografía. La visualización ultrasonográfica permite la transferencia atraumática porque hace posible evaluar el canal cervical y observar el catéter durante la inserción, además se evita tocar el fondo uterino y se asegura la colocación de embriones en un lugar adecuado de la cavidad uterina. Los sitios donde se coloca el catéter al momento de depositar los embriones conducen a diferentes tasas de embarazo y embarazos ectópicos.¹⁸⁻²⁰

Para liberar los embriones por medio de un catéter con camisa externa, éste se deberá insertar en el orificio cervical procurando mantener la punta del catéter por dentro de la camisa para evitar que sea contaminada por las secreciones del cuello, ya que el moco cervical puede obstruir el catéter e impedir el depósito de embriones en el útero. Posteriormente se debe avanzar el catéter hacia el fondo uterino vigilando que la punta del éste se encuentre a no menos de 15 a 20 mm; también es necesario evitar el fondo uterino durante la transferencia de embriones ya que no sólo mejora las tasas de embarazo, sino también parece disminuir la frecuencia de embarazos ectópicos, puesto que las transferencias realizadas a menos de 5 mm del fondo uterino se asocian con aumento de embarazos ectópicos.

Luego de la inyección de embriones, deberá mantenerse presión constante sobre el émbolo hasta que el catéter se remueva completamente del útero. La camisa externa deberá retirarse por completo, simultáneamente con el

catéter interno. El retiro del catéter debe ser muy lento para minimizar la presión negativa. Se recomienda esperar antes de remover el catéter para estabilizar el útero. El tiempo transcurrido entre la carga de embriones en el catéter y su liberación dentro del útero debe minimizarse, ya que los embriones son vulnerables a la temperatura ambiental, la luz y otros agentes dentro del catéter; se ha observado que un intervalo mayor a 120 segundos está asociado con menor tasa de embarazos. Después de este proceso, se debe entregar al biólogo el catéter para que se lave, se inspeccione y se descarte la posibilidad de embriones retenidos; en caso de retención de embriones, deberán recargarse para su transferencia.²¹

No es necesario mantener reposo en cama, ya que está demostrado que la deambulación inmediata posterior a la transferencia embrionaria no tiene efectos adversos cuando se compara con pacientes que permanecieron entre una y dos horas en reposo.²²

Tipos de catéteres

Los catéteres de transferencia embrionaria son dispositivos estériles utilizados para la introducción de embriones a la cavidad uterina durante un ciclo de FIV y se fabrican con materiales no tóxicos para el embrión. El diseño de los diferentes catéteres de transferencia embrionaria varía en longitud, rigidez, estilete interno, y refringencia ecológica, entre otras características. El tipo ideal de catéter de transferencia debe ser lo suficientemente blando para evitar un traumatismo al endocervix o endometrio, pero lo suficientemente maleable como para dirigirse hacia la cavidad uterina siguiendo su contorno natural.

Una revisión demostró que los catéteres blandos tenían mejores resultados que los rígidos. Se evaluaron las tasas de implantación, embarazo clínico y recién nacido en casa. Las innovaciones en éstos, así como en los catéteres internos blandos dentro de una camisa externa ligeramente rígida, han permitido no utilizar catéteres rígidos para transferencias embrionarias difíciles. Además, la camisa externa estabiliza el catéter interno blando que lleva los embriones y entra directamente en la cavidad endometrial. La camisa externa sólo deberá pasar lo mínimo el nivel del orificio cervical interno.²

Otros factores que pudieran contribuir para los mejores resultados de los catéteres con doble lumen es la protección de la punta del catéter interno, pues con ello se evita el contacto y la posible contaminación de los embriones por la microbiota cervical. Se ha demostrado que la contaminación bacteriana de los catéteres disminuye las tasas de embarazo, además la camisa externa puede proteger los embriones del contacto físico durante el paso por el canal endocervical.²³

POSTERIOR A LA TRANSFERENCIA EMBRIONARIA

Soporte de fase lútea

Después de la transferencia embrionaria existe la necesidad de indicar medicamentos que ayuden a producir una adecuada transformación endometrial secretora para favorecer la implantación embrionaria. Existen varios fenómenos que pueden alterar esta transformación, como son la supresión ovárica exagerada, la aspiración folicular, una secreción anómala de progesterona endógena y la disminución de la secreción de LH como efecto de niveles suprafisiológicos de hormonas esteroideas. Al alterarse dicha transformación endometrial, existe una menor tasa de implantación.

Actualmente, el soporte de fase lútea se realiza prácticamente en todas las pacientes que se tratan con FIV, sin importar los medicamentos utilizados para la estimulación folicular.²⁴

Entre los medicamentos utilizados para el soporte de fase lútea se encuentran: progesterona y gonadotropina coriónica humana (hCG). La progesterona para el soporte de fase lútea habitualmente se inicia el mismo día o al día siguiente de la captura folicular y puede ser administrada de forma intramuscular (IM), vaginal, oral y subcutánea (SC). La progesterona oral se considera menos efectiva que la IM o vaginal.

Otro de los medicamentos utilizados es la hCG, vía IM, en dosis de 5,000-10,000 UI semanales, o la recombinante vía SC, en dosis de entre 250 y 500 UI semanales. Con este medicamento se logran tasas de embarazo semejantes a las obtenidas con progesterona, pero tiene el inconveniente de aumentar el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. El soporte de fase lútea de ciclos estimulados con estrógenos no es necesario.^{25,26}

Algunos otros medicamentos descritos como de utilidad para el soporte de fase lútea tienen una evidencia más controversial, y entre ellos, se encuentran agonistas de GnRH, corticosteroides, heparina, antibióticos y ácido acetilsalicílico. Comprensiblemente, la experiencia del operador es vital, ya que es claramente visible que, entre más transferencias realice, más probable es que se consiga un embarazo.^{27,28}

CONCLUSIONES

Existe abundante literatura sobre todos los aspectos de la transferencia embrionaria, pues, como ya hemos mencionado, es un paso crítico para el proceso de FIV y que es un operador dependiente.

Aún existen muchos aspectos dentro de las variables de la logística de este procedimiento que persisten sin respaldo suficiente para que se pueda hacer una recomendación

oficial al respecto. Pero sí existen puntos muy específicos que internacionalmente son apoyados al demostrar su eficacia en el incremento de las tasas de embarazo y recién nacidos vivos.

El médico que realice dicho procedimiento deberá tener en cuenta las recomendaciones para mejorar la técnica, como el uso de ultrasonido para guiar la transferencia de embriones, la eliminación del moco cervical previo a la transferencia y el uso de catéteres blandos. Sin embargo, esto no es todo lo que concierne para tener una transferencia exitosa, no debemos olvidar el papel fundamental que tiene el número, la calidad de los embriones y el momento de su desarrollo en el que se desea transferir.

Las corrientes actuales están encaminadas a las transferencias de un eSET, en el que no se modifiquen las tasas de éxito y se disminuyan comorbilidades relacionadas con la gestación múltiple.

La importancia de la enseñanza y la práctica de la transferencia embrionaria ha ido en aumento en los últimos años, con innovaciones de materiales para que los residentes de la especialidad de reproducción puedan tener el entrenamiento suficiente y mejorar sus tasas de éxito.

REFERENCIAS

- Kably-Ambe A, Salazar-López Ortiz C, Serviere-Zaragoza C, Velázquez-Cornejo G, Pérez- Peña E, Santos-Haliscack R et al. Consenso nacional mexicano de reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex.* 2012; 80 (9): 581-624.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Performing the embryo transfer: a guideline. *Fertil Steril.* 2017; 107 (4): 882-896.
- Saravelos SH, Li T-C. Embryo transfer techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; S1521-6934 (18): 30266-30269.
- Kably-Ambe A, Carballo-Mondragón E, Roque- Sánchez, Leonor Durán-Monterrosas AM, Campos- Cañas J. Transferencia no selectiva de embrión único: posibilidades de embarazo relacionadas con la experiencia del operador. *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82 (5): 289-295.
- Mansour R, Aboulghar M, Serour G. Dummy embryo transfer: a technique that minimizes the problems of embryo transfer and improves the pregnancy rate in human *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 1990; 54 (4): 678-681.
- Groutz A, Lessing JB, Wolf Y, Yovel I, Azem F, Amit A. Cervical dilatation during ovum pick-up in patients with cervical stenosis: effect on pregnancy outcome in an *in vitro* fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril.* 1997; 67 (5): 909-911.
- Coetsier T, Dhont M. Avoiding multiple pregnancies *in-vitro* fertilization: who's afraid of single embryo transfer? *Hum Reprod.* 1998; 13 (10): 2663-2664.
- ASRM Practice Committee. *Guidelines on number of embryos transferred: ASRM Practice Committee Report.* Birmingham: American Society for Reproductive Medicine, 1998.
- Van Montfoort AP, Fiddelers AA, Janssen JM, Derhaag JG, Dirksen CD, Dunselman GA et al. In unselected patients, elective single embryo transfer prevents all multiples, but results in significantly lower pregnancy rates compared with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2006; 21 (2): 338-343.

10. JOINT SOGC-CFAS. Guidelines for the number of embryos to transfer following *in vitro* fertilization. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008; 102 (2): 203-216.
11. Thurn A, Hausken J, Hillensjö T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A et al. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer *in vitro* fertilization. *N Engl J Med.* 2004; 351 (23): 2392-2402.
12. Kung F, Chang S, Yang C, Lin Y, Lan K, Huang L et al. Transfer of non-selected transferable day 3 embryos in low embryo producers. *Fertil Steril.* 2003; 80 (6): 1364-1370.
13. Gerris J, De Neubourg D, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Barudy-Vasquez J et al. Elective single day 3 embryo transfer halves the twinning rate without decrease in the ongoing pregnancy rate of an IVF/ICSI programme. *Hum Reprod.* 2002; 17 (10): 2626-2631.
14. Koryntová D, Moosová M, Rezábek K, Pavelková I, Mára M. Single embryo transfer does not compromise the pregnancy rate in patients with good IVF/ICSI prognosis. *Ceska Gynekol.* 2005; 70 (6): 435-439.
15. Brook N, Khalaf Y, Coomarasamy A, Edgeworth J, Braude P. A randomized controlled trial of prophylactic antibiotics (co-amoxiclav) prior to embryo transfer. *Hum Reprod.* 2006; 21 (11): 2911-2915.
16. Diedrich K, van der Ven H, al-Hasani S, Krebs D. Establishment of pregnancy related to embryo transfer techniques after *in vitro* fertilization. *Hum Reprod.* 1989; 4 (Suppl. 8): 111-114.
17. Awonuga A, Nabi A, Govindbhai J, Birch H, Stewart B. Contamination of embryo transfer catheter and treatment outcome *in vitro* fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 1998; 15 (4): 198-201.
18. Mansour RT, Aboulghar MA. Optimizing the embryo transfer technique. *Hum Reprod.* 2002; 17 (5): 1149-1153.
19. Abou-Setta AM, Mansour RT, Al-Inany HG, Aboulghar MM, Aboulghar MA, Serour GI. Among women undergoing embryo transfer, is the probability of pregnancy and live birth improved with ultrasound guidance over clinical touch alone? A systematic review and meta-analysis of prospective randomized trials. *Fertil Steril.* 2007; 88 (2): 333-341.
20. Coroleu B, Barri PN, Carreras O, Martínez F, Parriego M, Hereter L et al. The influence of the depth of embryo replacement into the uterine cavity on implantation rates after IVF: a controlled, ultrasound-guided study. *Hum Reprod.* 2002; 17 (2): 341-346.
21. Al-Shawaf T, Dave R, Harper J, Linehan D, Riley P, Craft I. Transfer of embryos into the uterus: how much do technical factors affect pregnancy rates? *J Assist Reprod Genet.* 1993; 10 (1): 31-36.
22. Amarin ZO, Obeidat BR. Bed rest vs free mobilisation following embryo transfer: a prospective randomised study. *BJOG.* 2004; 111 (11): 1273-1276.
23. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Mansour RT, Serour GI, Aboulghar MA. Soft vs firm embryo transfer catheters for assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2005; 20 (11): 3114-3121.
24. Beckers NG, Macklon NS, Eijkemans MJ, Ludwig M, Felberbaum RE, Diedrich K et al. Non-supplemented luteal phase characteristics after the administration of recombinant human chorionic gonadotropin, recombinant luteinizing hormone, or gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce final oocyte maturation *in vitro* fertilization patients after ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone and GnRH antagonist cotreatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (9): 4186-4192.
25. Gelbaya TA, Kyrgiou M, Tsoumpou I, Nardo LG. The use of estradiol for luteal phase support *in vitro* fertilization/intra- cytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2008; 90 (6): 2116-2125.
26. Pritts EA, Atwood AK. Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Hum Reprod.* 2002; 17 (9): 2287-2299.
27. Boomsma CM, Macklon NS. Does glucocorticoid therapy in the peri-implantation period have an impact on IVF outcomes? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008; 20 (3): 249-256.
28. Stern C, Chamley L, Norris H, Hale L, Baker HW. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with *in vitro* fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies. *Fertil Steril.* 2003; 80 (2): 376-383.



Diagnóstico genético preimplantación

Preimplantation genetic diagnosis

Leonor Durán Monterrosas,* Alberto Kably Ambe[†]

Resumen

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) es un conjunto de acciones y procedimientos diagnósticos que permite conocer en un embrión la presencia o no de una determinada anomalía genética asociada con una enfermedad antes de su posible transferencia uterina. Esta evaluación tiene varias formas, como el tamizaje genético previo a la implantación (PGS), ahora denominado análisis genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A). El proceso involucra la derivación y el asesoramiento de las parejas, el tratamiento estándar de FIV, la obtención de ovocitos, cultivo de embriones, biopsia, diagnóstico genético y finalmente, la transferencia selectiva de embriones.

Palabras clave: Diagnóstico genético preimplantacional, análisis genético preimplantacional.

Summary

Preimplantation genetic diagnosis (PGD) is a group of actions and diagnostic procedures that allow us to know the presence or absence of a certain genetic anomaly in an embryo before its uterine transfer. This evaluation can be performed in many ways one of them is the genetic screening previous to the implantation also known as preimplantation genetic analysis for aneuploidies. The process involves couple's counseling, standard IVF treatment, oocyte aspiration, embryo culture, biopsy, genetic diagnosis and finally selective embryo transfer.

Keywords: Preimplantation genetic diagnosis, preimplantation genetic analysis.

INTRODUCCIÓN

La fertilización *in vitro* (FIV) es el tratamiento más avanzado para aquellos pacientes diagnosticados con infertilidad. También es una estrategia de tratamiento importante para la evaluación de un embrión a través del diagnóstico genético previo a la implantación. Es una prueba específica que se ofrece a los pacientes que tienen un alto riesgo de transmitir un defecto conocido de un solo gen a su descendencia.

Se realiza un diagnóstico genético cuando uno o ambos padres portan una mutación genética o una reorganización cromosómica equilibrada, y se realizan pruebas para determinar si se trata de una mutación específica, o bien un complemento cromosómico desequilibrado que se ha transmitido al ovocito o embrión.

El diagnóstico genético preimplantacional es conocido por sus siglas en inglés como PGD. Esta evaluación tiene varias formas, como el screening genético previo a la implantación (PGS), ahora denominado análisis genético

preimplantacional para aneuploidías (PGT-A). El proceso involucra la derivación y el asesoramiento de las parejas, el tratamiento estándar de FIV, la obtención de ovocitos, el cultivo de embriones, la biopsia, el diagnóstico genético y, finalmente, la transferencia selectiva de embrones “no afectados”.

El PGT-A se ha propuesto para aquellas parejas infériles que están en un tratamiento de reproducción asistida. Las principales indicaciones incluyen la edad materna avanzada, falla repetida de la implantación, el aborto espontáneo recurrente y la infertilidad masculina severa.^{1,2}

El primer procedimiento de PGD exitoso fue realizado por el Dr. Alan Handyside en 1990. Este caso utilizó la identificación del cromosoma Y para reducir las posibilidades de tener un hijo con una enfermedad recesiva ligada al X, que se sabe que existe en la madre.³ El grupo de Handyside presentó los primeros casos de PGD en el mundo, en el que los embriones masculinos, femeninos y con síndrome de Turner se podían identificar fácilmente mediante la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH). Simultánea-

* Bióloga del Laboratorio del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM). Coordinadora del Laboratorio de Andrología del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM).

[†] Director del Centro Mexicano de Reproducción Humana. Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM).

Correspondencia:

Dr. Alberto Kably Ambe
Correo electrónico: drkably@gmail.com

www.medicographic.com/actamedica

mente, Munné et al. aplicaron el PGD mediante la técnica de FISH por primera vez al utilizar sondas directamente marcadas.^{4,5} Con esto, muchos grupos comenzaron a usar la tecnología PGD para realizar pruebas de aneuploidía y translocaciones por FISH, y trastornos monogénicos por PCR. Para el año 2001, Verlinsky et al. informaron el primer PGD exitoso con antígeno leucocitario humano para un SIB con anemia de Fanconi por análisis de haplotipos.⁶

La principal limitación de la tecnología del FISH fue que sólo se podían analizar alrededor de cinco a 12 pares de cromosomas para detectar la aneuploidía. Por lo tanto, se inició una investigación adicional para desarrollar mejores técnicas que pudieran probar aneuploidías en todos los cromosomas mediante el uso de una única blastómera dentro de las 24 a 72 horas de la biopsia.

Las mejoras en las técnicas utilizadas han permitido evaluar un número creciente de trastornos mediante el diagnóstico de PGD, incluida la enfermedad de Huntington, la hemofilia y la fibrosis quística.^{7,8}

En 1999, se demostró el uso de la tecnología de hibridación genómica comparativa (CGH) en blastómeras humanas para verificar las aneuploidías de todos los cromosomas. En el año 2000, Voullaire et al. realizaron un estudio de 12 embriones humanos utilizando la técnica de CGH en más de 60 blastómeras. El estudio demostró la presencia de aneuploidía parcial, así como la ganancia y pérdida de fragmentos de cromosomas que no se identificaron previamente mediante el análisis con FISH.^{9,10}

A partir de entonces, la tecnología CGH se ofreció con éxito a muchas parejas para la detección de todas las aneuploidías cromosómicas y las translocaciones desequilibradas. El principal inconveniente de la tecnología era la necesidad de la criopreservación de embriones, ya que se necesitaban varios días para realizar las pruebas; otro inconveniente fue la incapacidad de esta tecnología para detectar la triploidía o la tetraploidía.

ESTRATEGIA DE BIOPSIA

Actualmente las diferentes técnicas de genética molecular permiten el análisis completo de los 23 pares de cromosomas, es decir, 22 pares de autosomas y los cromosomas sexuales, lo que se denomina "24 cromosomas" en una sola célula o un número reducido de células. Disponemos de una evidencia definitiva que indica la alta incidencia del número anormal de copias de cromosomas o aneuploidía, tanto en los gametos como en todas las fases del desarrollo preimplantacional. Además, estas aneuploidías pueden aparecer a través de un mosaicismo gonadal, durante la meiosis (predominantemente en la meiosis femenina) y en las divisiones de segmentación mitósica tras la fecundación y hasta el estadio de blastocisto.¹¹

El diagnóstico genético preimplantación puede realizarse en diferentes etapas del desarrollo embrionario, a través de tres fuentes para la obtención del ADN (*Figura 1*):

- Biopsia del cuerpo polar I y II antes de la fecundación y en el momento de la fecundación, respectivamente.
- Biopsia de una blastómera en ovocitos fecundados segmentados con seis a ocho células durante el tercer día del desarrollo *in vitro*.
- Biopsia de trofoectodermo del blastocisto en el quinto o sexto día.

Para poder obtener las células se debe realizar una perforación en la zona pelúcida, ya sea por métodos mecánicos, químicos o láser.

Biopsia de cuerpo polar

Las opciones disponibles son la biopsia del primer cuerpo polar o del segundo cuerpo polar y la biopsia simultánea o secuencial de ambos cuerpos polares. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que los cuerpos polares pueden usarse para una gran variedad de pruebas con fines diagnósticos. La gama de técnicas abarca desde las enfermedades genéticas hasta las aberraciones cromosómicas estructurales y numéricas. Sin embargo, el principal inconveniente es que sólo permite la verificación de aneuploidías meioticas maternas y no pueden usarse para diagnosticar cromosomas paternos o errores postmeioticos como el mosaicismo, además de no poderse determinar el sexo del embrión. Por esa razón, su aplicación se limita a diagnosticar anomalías y translocaciones meioticas maternas.

La biopsia del cuerpo polar sólo es útil cuando las mujeres tienen un mayor riesgo de transmisión de enfermedades monogenéticas o aneuploidías inherentes a la edad materna.^{12,13}

Biopsia de blastómera

Al tercer día después de la fertilización, la mayoría de los embriones desarrollados normalmente alcanzan la etapa de segmentación, en la cual el embrión consiste de aproximadamente seis a ocho células. La biopsia en etapa de segmentación se realiza mediante la extracción de una o dos blastómeras en los embriones con núcleo visible al día tres y los que tienen más de seis blastómeras; así los mejores embriones son los que tienen ocho blastómeras y menos del 15 % de fragmentos.

La biopsia en la etapa de segmentación permite el tiempo suficiente para realizar el análisis antes de que el embrión alcance la etapa de blastocisto. Esta técnica ha sido el método más antiguo y más utilizado para el PCT-A. Sin embargo, la



- Aceptación legal de países donde no se puede realizar en embriones.
- Se limita a diagnóstico de alteraciones meióticas maternas.
- Técnicas estandarizadas.
- Impacto negativo en el desarrollo embrionario.
- Altos niveles de mosaicismo.
- Remoción de pocas células de todo el blastocito.
- Remoción de células del TE y no de las MCI.
- No afecta la viabilidad del embrión.
- No tiene impacto sobre la vitrificación.

Figura 1: Biopsia del cuerpo polar, embrión y blastocisto.

biopsia en etapa de segmentación tiene problemas técnicos y biológicos. Uno de los más importantes es la tasa de mosaicismo, la cual se encuentra en su nivel más alto en embriones en etapa de segmentación, independientemente de la edad materna. Para aumentar la detección de mosaicismo, se realiza la biopsia de dos células que a menudo resulta en la pérdida de volumen embrionario en al menos un 25%.

También hay evidencias de un análisis de *time-lapse* que menciona que la dinámica del desarrollo se ve afectada después de la remoción de las blastómeras, lo que causa una compactación retrasada y alteración de la eclosión de embriones.^{14,15} Por lo tanto, aunque la biopsia en etapa de segmentación ha sido históricamente el método de biopsia más comúnmente usado, se está reemplazando gradualmente por la biopsia en etapa de blastocisto.¹⁶

Biopsia de blastocisto

El blastocisto es el grado de desarrollo más alto que un embrión puede alcanzar en condiciones *in vitro* y se caracteriza por tres elementos: la masa celular interna, la capa celular externa o el trofoblasto y el blastocele.

Tras el éxito de la aplicación del cultivo extendido de blastocitos, se inició el desarrollo de la biopsia de trofoblasto. Un blastocisto tiene más de 100 células y, por lo tanto, un menor riesgo de que la eliminación de tres a 10 células del trofoblasto afecte la viabilidad del embrión.

La biopsia de blastocisto se realiza mediante la extracción de células del trofoblasto, el cual —se cree— representa la masa celular interna de la que surge el embrión. Una de las principales ventajas de la biopsia con blastocitos es que se pueden recuperar múltiples células de cada embrión sin tocar la masa celular embrionaria. Por lo tanto, la invasión del procedimiento, si no es nula, ciertamente se reduce en comparación con la biopsia de blastómera, con el beneficio adicional de un menor grado de mosaicismo.^{17,18}

TÉCNICAS AVANZADAS DE ANÁLISIS GENÉTICO EN PGT-A

La forma en que se realiza actualmente el PGT-A incluye lo siguiente:

- 1) La capacidad de evaluar simultáneamente el estado de ploidía de todos los cromosomas.
- 2) La capacidad de realizar una biopsia de trofoblasto.
- 3) La capacidad de vitrificar embriones después de la biopsia.

En la actualidad, el análisis cromosómico completo se realiza con diferentes plataformas genéticas, como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCR), la hibridación genómica comparativa metafase (mCGH), la hibridación genómica comparativa de matriz (aCGH), el *microarray* de polimorfismo de nucleótido único (SNP),

y, más recientemente, la secuenciación de próxima generación (NGS).^{19,20}

PCR cuantitativa o PCR en tiempo real

Recientemente, la PCR se ha adaptado para el análisis del número de copias del cromosoma. Esta técnica requiere una reacción multiplex de alto orden después de realizar la preamplificación para aumentar al menos dos secuencias en cada brazo de cada cromosoma y para obtener una rápida cuantificación y comparación de cada producto a través del genoma en alrededor de cuatro a seis horas. Esta tecnología se ha empleado en PGT-A y ha demostrado una mejora en la implantación y las tasas de nacimientos vivos en ciclos de FIV. Es confiable para determinar la aneuploidía, pero no es ideal para detectar aberraciones cromosómicas estructurales o disomía uniparental.²¹⁻²⁴

Métodos basados en microarrays

Hay dos tipos principales de *microarrays* disponibles para pruebas genéticas. Se trata de un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) y matrices de hibridación genómica comparativa (aCGH). La CGH basada en *microarrays* tiene mayor resolución, rendimiento y velocidad que la CGH convencional, y se ha adoptado con éxito en el campo de PGD/PGT-A. Con el ADN marcado diferencial hibridado en la micromatriz que contiene sondas de ADN BAC, la aCGH puede evaluar anomalías cromosómicas como el número de copias y las translocaciones desequilibradas. Asimismo, es compatible con los métodos de muestreo, es decir, con la biopsia de trofoblasto, biopsia de blastómera y biopsia de cuerpo polar.²⁵⁻³⁰

La matriz SNP se diseñó inicialmente para estudios de asociación de genoma completo (GWAS) antes de su primera aplicación en PGD/PGS en 2011. Con millones de sondas que cubren todo el genoma, la serie de SNP tiene una resolución relativamente alta en la detección de trastornos de un solo gen, translocación equilibrada o desequilibrada, así como aneuploidía que incluye triploidía y disomía uniparental.^{31,32}

Para ampliar y mejorar el espectro de diagnóstico de los métodos de aCGH y SNP, Handyside et al. propusieron el término “karyomap”, que, en contraste con “cariotipo”, identifica los genotipos SNP de la descendencia de cuatro posibles haplotipos heredados en todos los cromosomas y, por lo tanto, revela posibles anomalías cromosómicas y mutaciones de un solo gen. El karyomapping es compatible con muchos métodos de biopsia diferentes, como la biopsia con blastocistos y biopsia de blastómera.^{33,34}

Secuenciación de próxima generación (NGS)

La NGS se basa en una secuenciación de ADN paralela de rendimiento altamente eficaz, la cual logra la secuenciación a escala del genoma en pocos días o incluso en 24 horas. La secuenciación de próxima generación es la plataforma más nueva para PGS, el cual realiza un alto rendimiento y una secuenciación de alta resolución por síntesis. La *Ta-ble 1* resume la capacidad de detección de las diferentes plataformas; todas ellas pueden evaluar la aneuploidía de cromosomas completos con tasas de error bajas, pero no todas las plataformas pueden detectar de manera confiable translocaciones desequilibradas, aneuploidías segmentarias, poliploidía o mosaicismo. La secuenciación de la

Tabla 1: Comparación de las plataformas actuales de PGT-A para la detección cromosómica completa.

Características	qPCR	aCGH	SNP array	Alta resolución NGS
Total de señales de datos independientes * (Lecturas por muestra)	96	2,700	32,000	700,000
Resolución en millones de megabytes	20	6	6	3
Diagnóstico erróneo de aneuploidías (%)	1	2	2	0
Traslocaciones desequilibradas	No	Sí	Sí	Sí
Aneuploidías parciales	No	Sí	Sí	Sí
Poliploidía	No	No	Sí	Sí
Porcentaje de mosaicismo detectable	No	40-60	No	20-80

Abreviaturas: qPCR = Reacción en cadena de polimerasa cuantitativa; aCGH = Matriz de hibridación genómica comparativa; SNP = Polimorfismo de un solo nucleótido; NGS = Secuenciación de próxima generación.

* Número de lecturas por ejecución × número de muestras por ejecución × porcentaje de lecturas perdidas = número de lecturas por muestra. Friedenthal. NGS increases ongoing PRs. Fertil Steril. 2017.



Trocfoectodermo (TE); Masa celular interna (MCI).

Figura 2: Diferentes tipos de mosaicismo.

próxima generación ha ganado popularidad debido a su capacidad para identificar translocaciones desequilibradas, aneuploidías segmentarias, algunas triploides y menores niveles de mosaicismo que otras técnicas.^{14,35-37}

CONSIDERACIONES CLÍNICAS

El mosaicismo cromosómico de un embrión, que se define como la presencia de dos o más linajes celulares distintos dentro del embrión, ha llevado recientemente a una discusión que involucra la competencia de los embarazos normales. La aneuploidía (desequilibrio en el número de cromosomas) se ha considerado durante mucho tiempo como uno de los principales factores que afectan la tasa de éxito de FIV. Sin embargo, el mosaicismo de un solo cromosoma o segmento es un evento común que, lamentablemente, limita la capacidad predictiva del PGD. Si se transfiere o no un embrión de mosaico, sigue siendo un tema de debate. Siempre es difícil tomar decisiones sobre la transferencia de estos embriones, especialmente en los casos en que todos los embriones se reportan en mosaico o aneuploides y la pareja no puede intentar otro ciclo (*Figura 2*). Los embriones de mosaico se implantan con menos frecuencia y abortan con más frecuencia que los embriones euploides. A pesar de ello, algunos embriones en mosaico dan como resultado nacidos vivos sanos. Existen muy pocos datos sobre el seguimiento de los bebés nacidos después de la transferencia de embriones de mosaico, pero no se han informado cariotipos anormales, lo que sugiere que la línea celular anormal se eliminó o creció tan lentamente que ya no se pudo detectar.^{14,38,39}

Idealmente, la selección genética de embriones debe realizarse con un método no invasivo o mínimamente invasivo, preciso, sencillo de interpretar y de bajo costo. Actualmente, se está trabajando con métodos no invasivos mediante el muestreo del fluido de blastocele, "blastocentesis", o simplemente el muestreo de los medios de cultivo donde se cultivaron los embriones. Aunque prometedor,

este enfoque debe estar fundamentado en investigaciones adicionales donde se demuestre que es representativo de la constitución cromosómica del embrión. Por lo tanto, se puede concluir que queda mucho camino por recorrer antes de que PGT-A se incorpore como un procedimiento de rutina en la práctica de FIV a nivel mundial.

REFERENCIAS

1. Mastenbroek S, Twisk M, van der Veen F, Repping S. Preimplantation genetic screening: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update*. 2011; 17 (4): 454-466.
2. Simpson JL. Preimplantation genetic diagnosis to improve pregnancy outcomes in subfertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012; 26 (6): 805-815.
3. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RM. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature*. 1990; 44 (6268): 768-770.
4. Griffin D, Wilton L, Handyside A, Winston R, Delhanty J. Pregnancies following the diagnosis of sex in preimplantation embryos by fluorescent *in situ* hybridisation. *BMJ*. 1993; 6 (6889): 1382.
5. Munné S, Weier HU, Stein J, Grifo J, Cohen J. A fast and efficient method for simultaneous X and Y *in situ* hybridization of human blastomeres. *J Assist Reprod Genet*. 1993; 10 (1): 82-90.
6. Verlinsky Y, Rechitsky S, Schoolcraft W, Strom C, Kuliev A. Preimplantation diagnosis for Fanconi anemia combined with HLA matching. *JAMA*. 2001; 285 (24): 3130-3133.
7. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis: new reproductive options for carriers of haemophilia. *Haemophilia*. 2004; 10 (Suppl 4): 126-132.
8. Handyside AH, Lesko JC, Tarin JJ, Winston RM, Hughes MR. Birth of a normal girl after *in vitro* fertilization and preimplantation diagnostic testing for cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992; 327 (13): 905-909.
9. Wells D, Sherlock JK, Handyside AH, Delhanty JD. Detailed chromosomal and molecular genetic analysis of single cells by whole genome amplification and comparative genomic hybridisation. *Nucleic Acids Res*. 1999; 27 (4): 1214-1218.
10. Vouillaire L, Slater H, Williamson R, Wilton L. Chromosome analysis of blastomeres from human embryos by using comparative genomic hybridization. *Hum Genet*. 2000; 106 (2): 210-217.
11. Fragogli E, Alfarawati S, Spath K, Jaroudi S, Sarasa J, Enciso M et al. The origin and impact of embryonic aneuploidy. *Hum Genet*. 2013; 132 (9): 1001-1013.

12. Verlinsky Y, Ginsberg N, Lifchez A, Valle J, Moise J, Strom CM. Analysis of the first polar body: preconception genetic diagnosis. *Hum Reprod.* 1990; 5 (7): 826-829.
13. Magi MC, Montag M, Koster M, Muzi L, Geraedts J, Collins J et al. Polar body array CGH for prediction of the status of the corresponding oocyte.: Part II: technical aspects. *Hum Reprod.* 2011; 26 (11): 3181-3185.
14. Munné S, Wells D. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril.* 2017; 107 (5): 1085-1091.
15. Kirkegaard K, Hindkjaer JJ, Ingerslev HJ. Human embryonic development after blastomere removal: a time-lapse analysis. *Hum Reprod.* 2012; 27 (1): 97-105.
16. Cimadomo D, Capalbo A, Ubaldi FM, Scarica C, Palagiano A, Canipari R, Rienzi L. The impact of biopsy on human embryo developmental potential during preimplantation genetic diagnosis. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 7193075.
17. McArthur SJ, Leigh D, Marshall JT, de Boer KA, Jansen RP. Pregnancies and live births after trophectoderm biopsy and preimplantation genetic testing of human blastocysts. *Fertil Steril.* 2005; 84 (6): 1628-1636.
18. Glujsovsky D, Farquhar C, Quintero RA, Alvarez SC, Blake D. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (6): CD002118.
19. Wells D. Next-generation sequencing: the dawn of a new era for preimplantation genetic diagnostics. *Fertil Steril.* 2014; 101 (5): 1250-1251.
20. Munné S. Status of preimplantation genetic testing and embryo selection. *Reprod Biomed Online.* 2018; 37 (4): 393-396.
21. Treff NR, Scott Jr RT. Four-hour quantitative real-time polymerase chain reaction-based comprehensive chromosome screening and accumulating evidence of accuracy, safety, predictive value, and clinical efficacy. *Fertil Steril.* 2013; 99 (4): 1049-1053.
22. Scott RT Jr, Upham KM, Forman EJ, Hong KH, Scott KL, Taylor D et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases *in vitro* fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013; 100 (3): 697-703.
23. Treff NR, Tao X, Ferry KM, Su J, Taylor D, Scott RT Jr. Development and validation of an accurate quantitative real-time polymerase chain reaction-based assay for human blastocyst comprehensive chromosomal aneuploidy screening. *Fertil Steril.* 2012; 97 (4): 819-824.
24. Brezina PR, Kearns WG. The evolving role of genetics in reproductive medicine. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014; 41 (1): 41-55.
25. Pinkel D, Segraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D et al. High-resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet.* 1998; 20 (2): 207-211.
26. Ramos L, del Rey J, Daina G, García-Aragónés M, Armengol L, Fernandez-Encinas A et al. Oligonucleotide arrays vs. metaphase-comparative genomic hybridisation and BAC arrays for single-cell analysis: first applications to preimplantation genetic diagnosis for Robertsonian translocation carriers. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e113223.
27. Fiorentino F, Spizzichino L, Bono S, Biricik A, Kokkali G, Rienzi L et al. PGD for reciprocal and Robertsonian translocations using array comparative genomic hybridization. *Hum Reprod.* 2011; 26 (7): 1925-1935.
28. Capalbo A, Wright G, Elliott T, Ubaldi FM, Rienzi L, Nagy ZP. FISH reanalysis of inner cell mass and trophectoderm samples of previously array-CGH screened blastocysts shows high accuracy of diagnosis and no major diagnostic impact of mosaicism at the blastocyst stage. *Hum Reprod.* 2013; 28 (8): 2298-2307.
29. Capalbo A, Bono S, Spizzichino L, Biricik A, Baldi M, Colamaria S et al. Sequential comprehensive chromosome analysis on polar bodies, blastomeres and trophoblast: insights into female meiotic errors and chromosomal segregation in the preimplantation window of embryo development. *Hum Reprod.* 2013; 28 (2): 509-518.
30. Fishel S, Gordon A, Lynch C, Dowell K, Ndukwe G, Kelada E et al. Live birth after polar body array comparative genomic hybridization prediction of embryo ploidy-the future of IVF? *Fertil Steril.* 2010; 93 (3): 1006 e7-1006 e10.
31. Treff NR, Northrop LE, Kasabwala K, Su J, Levy B, Scott RT Jr. Single nucleotide polymorphism microarray-based concurrent screening of 24-chromosome aneuploidy and unbalanced translocations in preimplantation human embryos. *Fertil Steril.* 2011; 95 (5): 1606-12 e1-2.
32. Treff NR, Tao X, Schillings WJ, Bergh PA, Scott RT Jr, Levy B. Use of single nucleotide polymorphism microarrays to distinguish between balanced and normal chromosomes in embryos from a translocation carrier. *Fertil Steril.* 2011; 96 (1): e58-65.
33. Li G, Jin H, Xin Z, Su Y, Brezina PR, Benner AT et al. Increased IVF pregnancy rates after microarray preimplantation genetic diagnosis due to parental translocations. *Syst Biol Reprod Med.* 2014; 60 (2): 119-124.
34. Thornhill AR, Handyside AH, Ottolini C, Natesan SA, Taylor J, Sage K et al. Karyomapping-a comprehensive means of simultaneous monogenic and cytogenetic PGD: comparison with standard approaches in real time for Marfan syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2015; 32 (3): 347-356.
35. Friedenthal J, Maxwell SM, Munné S, Kramer Y, McCulloh DH, McCaffrey C, Grifo JA. Next generation sequencing for preimplantation genetic screening improves pregnancy outcomes compared with array comparative genomic hybridization in single thawed euploid embryo transfer cycles. *Fertil Steril.* 2018; 109 (4): 627-632.
36. Munné S, Blazek J, Large M, Martinez-Ortiz PA, Nisson H, Liu E et al. Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril.* 2017; 108 (1): 62-71.
37. Maxwell SM, Colls P, Hodes-Wertz B, McCulloh DH, McCaffrey C, Wells D et al. Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing. *Fertil Steril.* 2016; 106 (6): 1414-1419.e5.
38. Fragouli E, Alfarawati S, Spath K, Babariy, D, Wells D, Tarozzi N et al. Analysis of implantation and ongoing pregnancy rates following the transfer of mosaic diploid-aneuploid blastocysts. *Human Genetics.* 2017; 136 (7): 805-819.
39. Greco E, Minasi MG, Fiorentino F. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. *N Engl J Med.* 2015; 373 (21): 2089-2090.



Criopreservación de gametos y embriones: ¿A quién?, ¿cuándo?, y ¿cómo?

Cryopreservation of gametes and embryos, to who, when and how?

Mónica Yazmín Olavarría Guadarrama,* Armando Miguel Roque Sánchez[‡]

Resumen	Summary
<p>La preservación de la fertilidad es un campo emergente de la ginecología, el cual está creciendo rápidamente por los resultados positivos que ha logrado en poco tiempo. Consiste en la aplicación de procedimientos médicos, quirúrgicos y técnicas de laboratorio para conservar el potencial reproductivo, tanto de hombres como de mujeres. Planteada inicialmente para pacientes en las que la fertilidad estuviera en riesgo debido a los tratamientos oncológicos, ha tenido un auge en mujeres que desean retrasar el reloj biológico de la maternidad. Las innovaciones, como la vitrificación de tejido ovárico, actualmente se consideran parte de la gama de opciones con miras a que nuevas tecnologías, como el ovario artificial y la maduración espermática <i>in vitro</i>, serán el futuro. El conocimiento por el personal de salud de estas técnicas permitirá que más pacientes puedan tener acceso a ellas, y que previamente a su tratamiento puedan acudir a un especialista en reproducción y evaluar las alternativas, según cada caso, para la conservación del potencial reproductivo.</p> <p>Palabras clave: Criopreservación de gametos, criopreservación de embriones.</p>	<p>The preservation of fertility is an emerging field of gynecology, that is rapidly growing for the positive results it has achieved, in a short time. It consists of the application of medical, surgical and laboratory techniques to preserve the reproductive potential of both men and women. Initially planned for patients whose fertility was at risk from oncological treatments, it had had a boom in women who wanted to delay the biological clock of motherhood. Innovations such as vitrification of ovarian tissue are currently considered part of the palette of options, with a view to new technologies such as artificial ovary and sperm maturation <i>in vitro</i> are still in experimentation. The knowledge of the health professional of these techniques will allow patients to have access to them, prior to their treatment they can go to reproductive specialist and evaluate the alternatives according to their case for the conservation of their reproductive potential.</p> <p>Keywords: Fertility preservation, cryopreservation for fertility.</p>

INTRODUCCIÓN

La capacidad reproductiva puede verse afectada con facilidad por factores que van desde la edad hasta las patologías médicas, oncológicas y no oncológicas, las cuales disminuyen la reserva ovárica y espermatogénesis. La preservación de la fertilidad se refiere a la posibilidad de optimizar la fertilidad para el futuro.

Los avances en la ciencia han logrado conservar el material biológico a temperaturas muy bajas durante largos

periodos de tiempo (criopreservación), esto ha permitido grandes logros en las técnicas de reproducción asistida (TRA) mejorando las tasas de éxito de éstas y permitiendo la preservación del potencial reproductivo.

Propuesta inicialmente para pacientes oncológicos, la preservación de la fertilidad ha invadido otros campos médicos (enfermedades reumatólogicas y autoinmunes) y padecimientos que podrían reducir la fertilidad por sí mismos o como consecuencia de sus tratamientos; también se ha enfocado en pacientes que por motivos sociales retrasan

* Ginecología y Obstetricia. Alta Especialidad en Cirugía Endoscópica Ginecológica Avanzada, Alta Especialidad en Infertilidad y Reproducción Asistida, Hospital Ángeles Lomas.

[‡] Ginecología y Obstetricia. Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana. Jefe del Departamento de Infertilidad del Instituto

Nacional de Perinatología. Director Médico del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM), Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia:

Dra. Mónica Yazmín Olavarría Guadarrama
Correo electrónico: monik.ogp@gmail.com

la maternidad hasta el tiempo correcto, indicación que se considera la de mayor prevalencia hasta la fecha.

Las nuevas líneas terapéuticas en oncología han permitido mayores tasas de supervivencia a largo plazo, con el resultado de que niños y adolescentes sobrevivientes tienen expectativas de reproducirse en la edad adulta. Preservar la fertilidad en estos casos se ha convertido en una necesidad; sin embargo, aún existe desconocimiento y poca asesoría sobre el tema.¹

El objetivo principal debe ser familiarizar al personal de salud para que refiera de manera oportuna a un especialista de fertilidad, quien, a su vez, pueda informar sobre las alternativas de preservación sin afectar el tratamiento médico.²

Hasta el día de hoy, la criopreservación de embrones y ovocitos maduros obtenidos de una hiperestimulación ovárica controlada (HOC) es el único método respaldado por la ASRM (Sociedad Americana de Medicina Reproductiva). No obstante, existen nuevas tecnologías innovadoras que están abriéndose camino rápidamente.³ Esta revisión se centra en responder las interrogantes más comunes sobre la preservación de la fertilidad.

¿A QUIÉN? INDICACIONES MÉDICAS

Existe un aumento en el número de pacientes con cáncer en edad reproductiva, quienes posteriormente al tratamiento tienen una sobrevida mayor a cinco años (80% de los casos) y se reintegran a su cotidianidad con expectativas altas de calidad de vida, incluido su deseo reproductivo. Por esto, se espera que la criopreservación

de gametos se pueda incluir en los estándares de tratamiento de estos pacientes.⁴

Cáncer

La calidad espermática y la función ovárica se pueden ver alteradas tanto por el cáncer *per se*, pero principalmente por los medicamentos utilizados en la quimioterapia, como por la radiación pélvica. Dependiendo de la edad del diagnóstico, el efecto puede ocurrir directamente sobre la fertilidad, el desarrollo puberal, la producción hormonal y la función sexual.²

Los efectos de la quimioterapia en la reserva ovárica pueden ser consecuencia de la fibrosis ovárica, de daños vasculares, apoptosis de los folículos en crecimiento y agotamiento de la reserva folicular, por lo que siempre se recomienda una evaluación inicial de ésta antes de iniciar cualquier tratamiento oncológico.⁵

El principal desafío se centra en el tratamiento de cáncer hematológico y de mama, los cuales constituyen las indicaciones más frecuentes para la preservación de la fertilidad, ya que en éstos es esencial el uso de agentes alquilantes. Los agentes alquilantes se consideran gonadotóxicos, en específico, la ciclofosfamida, que causa daño al ovocito independientemente de la dosis.

La radioterapia pélvica produce una exposición tóxica a los ovocitos (5-10 Gy) y se conoce que, incluso con dosis menores de 2Gy, destruye el 50% de los folículos primordiales. Además, se ha asociado con una disminución de vascularización uterina que tiene un impacto en la fertilidad.^{2,3}

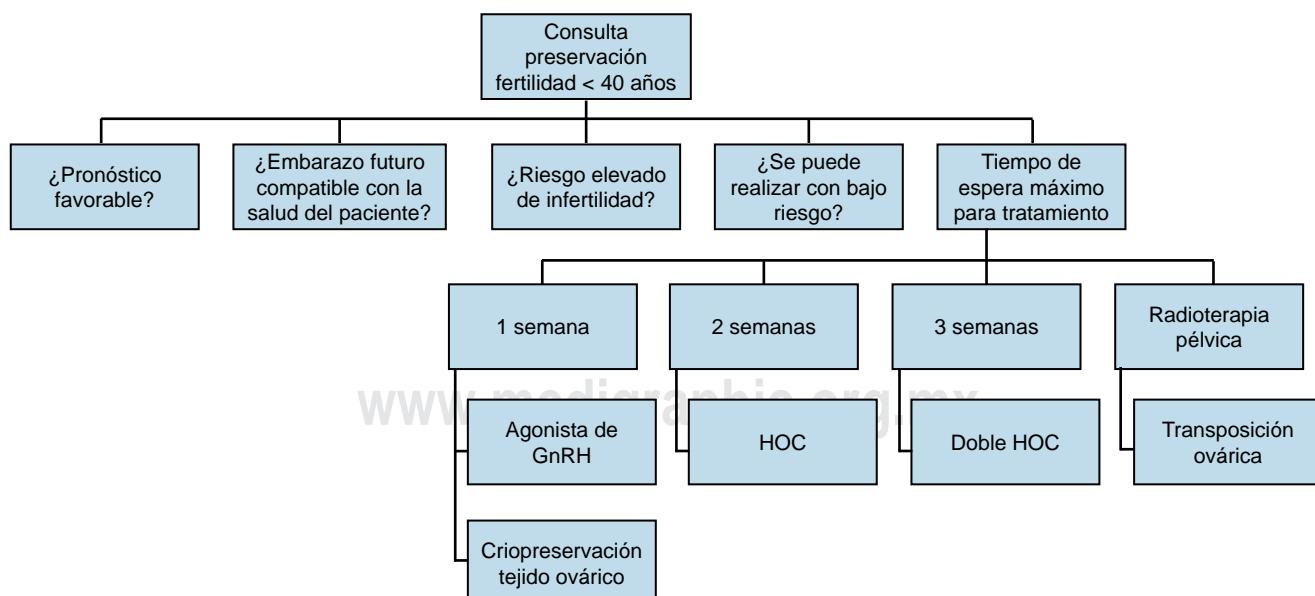


Figura 1: Algoritmo de preservación mujeres con cáncer.⁸

Así, cuando se propone preservar la fertilidad en mujeres con cáncer, hay cuatro puntos importantes a contemplar: 1) que la postergación del tratamiento no influya en la supervivencia; 2) que los pacientes tengan la edad adecuada para la técnica a elegir; 3) que los protocolos de estimulación específicos no afecten tumores hormono-dependientes, y 4) plantear opciones dentro del programa de donación de ovocitos (*Figura 1*).⁴

Cáncer de mama

En México desde el año 2000, el cáncer de mama ocupa el primer lugar en incidencia de neoplasias malignas en mujeres. El grupo etario más afectado se encuentra entre los 40 y 59 años, no obstante, la incidencia en mujeres de menos de 40 años no es despreciable.⁶

El pronóstico está influenciado por la etapa, el subtipo histológico y la clasificación genética. En mujeres menores de 40 años con etapa IV, la tasa de mortalidad es de hasta el 66%, pero en etapa II es tan sólo del 20%. La tasa de supervivencia global a 10 años es del 86%, pero en mujeres < 35 años el pronóstico es menor, al relacionarse con subtipos agresivos y triples negativos.

Los tratamientos de quimioterapia aumentan el riesgo de insuficiencia ovárica prematura (IOP) con riesgo de amenorrea entre un 33 a 80% después del uso de ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo. Nuevos esquemas de tratamiento como doxorrubicina y paclitaxel disminuyen este riesgo.⁷

En pacientes con subtipo hormonal triple negativo se suele utilizar bevacizumab para evitar recurrencias; este fármaco incrementa la tasa de IOP hasta en un 34%.²

Las criopreservación de ovocitos a través de una HOC en este grupo de mujeres es posible y segura. Se considera que el tiempo de espera entre el diagnóstico y la primera quimioterapia adyuvante es suficiente para permitir una o dos estimulaciones. Incluso en pacientes con cáncer de mama sensible a hormonas, el uso de inhibidores de la aromatasa y la acción de los agonistas de GnRH permiten seguridad de la técnica sin afectar las tasas de embarazo clínico, ni aumentar el riesgo oncológico.⁸

Cáncer de tipo ginecológico

Aunque los cánceres ginecológicos generalmente afectan a un grupo etario de más de 40 años, un número importante se puede encontrar en edad fértil. Los protocolos de detección temprana y estrategias de tratamiento han permitido una mayor supervivencia.

El tratamiento quirúrgico involucra la exéresis del útero, ovarios y trompas de Falopio, por lo que las opciones de

preservación de la fertilidad se ven limitadas a los grupos en estadio temprano, con cirugías conservadoras que preserven el útero y al menos un ovario.⁹

El cáncer cervical tiene un pronóstico bueno, con una tasa de supervivencia a los cinco años (93%) en el estadio I. La fertilidad puede verse comprometida por procedimientos quirúrgicos o radioquimioterapia, en cuyo caso se recomienda la transposición ovárica, pues puede producir IOP en el 97.5% de las mujeres menores de 30 años.

Las etapas iniciales podrán ser tratadas con biopsia en cono, que se considera el método ideal para conservar la fertilidad de la mujer si se logra una resección completa del tumor. En etapas FIGO mayores a 1B2 y cuyo tratamiento es histerectomía total, la única manera de preservar la fertilidad es a través de subrogación uterina.⁸

En caso de cáncer endometrial, la única probabilidad de preservar la fertilidad es en el estadio IA1, es decir, sin invasión miometrial. En el caso de cáncer de ovario que se reserva sólo para tumores limítrofes, tumores tempranos de células germinales o del cordón sexual en donde el útero y el ovario contralateral, se pueden preservar si parecen normales. En el caso de pacientes prepúberes, el riesgo de diseminación de células cancerígenas en el trasplante del tejido ovárico criopreservado es alto, por lo que las investigaciones actuales apuntan a la maduración *in vitro* y ovario artificial.⁹

BRCA1 y 2

Los genes BRCA1 y 2 se encargan de proteger la integridad del ADN. Las pacientes con mutaciones de estos genes tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama y de ovario antes de la menopausia. El riesgo acumulativo promedio para padecer cáncer de mama en pacientes con BRCA 1 es del 72%, y de ovario del 42%; en BRCA2, el riesgo es del 69% para mama y del 17% para ovario, con un inicio de edad precoz; esto implica que pueden ser diagnosticadas de cáncer en un momento en el que no han completado su proyecto familiar. Además, estas pacientes se han asociado con una disminución natural rápida de la reserva ovárica, pues presentan menopausia a edades más tempranas y niveles de hormona antimülleriana más bajos que las pacientes sin mutación.¹⁰

En pacientes con cáncer de mama positivo para BRCA1 y BRCA2, la criopreservación ovárica parece ser posible. No obstante, se ha asociado que las portadoras de BRCA1 tienen menor cantidad de ovocitos capturados posterior a una HOC. Desde un punto de vista de seguridad, los tratamientos para preservar la fertilidad no se han asociado con un mayor riesgo de cáncer ginecológico o de mama.⁵

Cáncer de testículo

Las espermatogonias son sensibles a la quimioterapia y radioterapia; el efecto depende de la dosis y puede no ser permanente. Algunas intervenciones quirúrgicas pélvicas pueden afectar la anatomía y el funcionamiento de los órganos reproductivos.

La criopreservación de espermatozoides obtenidos del líquido seminal es una estrategia que ha demostrado buenas tasas de éxito posterior a la desvitrificación. A pesar de esto, no se puede realizar en niños prepúberes que no han tenido maduración espermática.¹¹

Cáncer no gonadotrópico

Las enfermedades autoinmunes y hematológicas no oncológicas han sido un gran reto para su tratamiento. El uso de terapias inmunosupresoras con alquilantes, como la ciclofosfamida y el trasplante de células madre hematopoyéticas, tiene un riesgo particularmente alto para desarrollar IOP (64 a 85%) o falla testicular (50 a 90%).²

Otras alteraciones como presencia de tumores de ovario bilaterales, endometriosis ovárica grave o recurrente y torsión ovárica llevan a la reducción de la reserva ovárica y deben de ser consideradas igual manera.³

¿A QUIÉN? INDICACIONES SOCIALES

Las parejas continúan posponiendo el momento de tener hijos hasta una edad más avanzada por diversas razones económicas, educativas y sociales. La presión personal y social de cumplir con la maternidad ha aumentado la demanda de servicios de las clínicas de fertilidad, a pesar de que la prevalencia de infertilidad permanece estable.¹²

Se reconoce que, después de los 35 años, la reserva ovárica disminuye de manera acelerada, y consigo las probabilidades de embarazo. Curiosamente, hoy en día el porcentaje de embarazos en mujeres mayores de 35 años ha aumentado. Esto se debe en gran parte a que las mujeres son parte del sistema laboral activo y retrasan su deseo reproductivo para alcanzar el crecimiento laboral deseado. La preservación de ovocitos les ha permitido continuar con su desarrollo laboral sin afectar su deseo reproductivo.³

El envejecimiento ovárico causa una pérdida de los folículos primordiales que se ve reflejado en la cantidad y la calidad; así, las TRA no pueden compensar completamente la disminución de la fertilidad relacionada con la edad, es decir, se tiene menor calidad ovocitaria y menor tasa de éxito.¹²

Se obtienen mejores resultados en la criopreservación de ovocitos de mujeres menores de 35 años, en las que la calidad y cantidad aún no tienen deterioro importante;

respecto a las mujeres mayores de 35 años, debemos concientizarlas a que lo realicen antes de los 35 años.¹³

La preservación de ovocitos ofrece una solución realista a la postergación de la maternidad. En un estudio realizado por van Loendersloot se demostró que tenía un mejor efecto costo-beneficio criopreservar ovocitos a los 35 años y usarlos a los 40 años, en vez de realizar un procedimiento de fertilización *in vitro* (FIV) a los 40 años.¹²

En la población mexicana se realizó una encuesta para evaluar la percepción de la fertilidad de 245 mujeres; en ésta, el 96% de ellas contaban con escolaridad de licenciatura y el 91% de ellas deseaba tener hijos. Asimismo, el 54% de ellas consideraba que el mejor momento para tener hijos era entre los 30 y 34 años, confirmando la hipótesis de los autores que la mujer sobreestima su capacidad fértil.

Con esto se concluye que el conocimiento de la fertilidad al inicio de la edad reproductiva puede disminuir el riesgo de subfertilidad a consecuencia de la edad y aumenta la conciencia de la criopreservación antes de los 35 años.¹⁴

¿CÓMO SE REALIZA? TÉCNICAS DE PRESERVACIÓN DE ACUERDO CON EL TEJIDO

Existen diferentes técnicas para criopreservación, tanto para embriones, como para ovocitos (congelación lenta o vitrificación). La vitrificación de ovocitos maduros se debe de reservar para mujeres en edad reproductiva que se les pueda retrasar el tratamiento gonadotóxico y realizar una HOC.²

En los hombres, la cirugía, la quimioterapia y la radiación pueden causar un daño permanente en la producción de espermatozoides y alterar la producción de testosterona.

Embrión

La vitrificación de embriones fue la primera técnica utilizada para la preservación de la fertilidad. Su uso tiene aproximadamente 30 años en las TRA con indicaciones específicas tales como: evitar complicaciones de embarazos múltiples, síndrome de hiperestimulación ovárica, diagnóstico genético preimplantacional y resultados no exitosos por niveles elevados de progesterona u otros riesgos no planeados de una transferencia de embriones en fresco.³

Actualmente, podemos considerar que las tasas de éxito en recién nacidos vivos son incluso mayores que en la transferencia de embriones en fresco, es decir, son técnicas seguras y eficientes, por lo que muchos autores están siguiendo la tendencia de hacer transferencias diferidas en todos sus ciclos.¹⁵

En cuanto a los pacientes oncológicos, esta técnica tiene excelentes resultados para la preservación de la fertilidad. Se considera que la tasa de éxito en pacientes con cáncer

es prácticamente similar a la de las pacientes que tuvieron un ciclo de FIV sin cáncer.²

A pesar de los buenos resultados, esta técnica requiere de una muestra espermática del compañero o del banco, lo que implica que la paciente debe decidir con prontitud qué muestra deberá fertilizar sus ovocitos, cuestión que puede generar ansiedad y cancelar el procedimiento. Además, ha sido centro de debate ético y legal sobre el destino de estos embriones si la paciente fallece o si la pareja se separa, por lo que se ha propuesto como opción más viable la criopreservación de ovocitos, al brindarle a la mujer una autonomía reproductiva.³

Óvulos

La vitrificación de ovocitos maduros ha tenido muy buenos resultados, gracias a las técnicas de deshidratación previa y al uso de crioprotectores, los cuales han demostrado que al desvitrificar el ovocito no sufre alteraciones en su estructura o composición de ADN, lo que permite una tasa de embarazo adecuada similar a la obtenida con ovocitos frescos. Para el año 2010, las tasas de supervivencia posterior a la desvitrificación eran de más del 90%.^{1,13}

En los programas de TRA, las principales indicaciones de criopreservación de ovocitos son: riesgos genéticos (BRCA, síndrome de Turner, X frágil), antecedentes de menopausia temprana, síndrome de hiperestimulación ovárica y donación de ovocitos. Recientemente las indicaciones sociales de retraso de la fertilidad se han vuelto populares.¹⁵

En 2014, un estudio con 14,328 ciclos comparó la tasa de éxito según la técnica de preservación de ovocitos, lo que demostró que la vitrificación es superior sobre la congelación lenta, técnica que se ha convertido en el estándar para la preservación de ovocitos.¹⁶

En el caso de las pacientes oncológicas, se realizó una evaluación en mujeres con cáncer que criopreservaron ovocitos con ambas técnicas y se obtuvo una tasa de recién nacidos vivos del 50% en mujeres con < 35 años, y del 22.9% en mujeres > 36 años al momento de la transferencia, los cuales son comparables con la transferencia de embriones de ovocitos frescos de mujeres sanas.

El análisis del éxito en el número de recién nacidos vivos en las pacientes que, por motivos oncológicos, criopreservaron ovocitos previamente al tratamiento y después hicieron uso de éstos, aún es corto, ya que esta práctica no tiene más que un par décadas. Sin embargo, los pocos estudios que existen hasta la fecha muestran resultados muy alentadores.²

Una de las ventajas en pacientes con cáncer es que las TRA actuales han demostrado que se puede iniciar una HOC en la fase lútea sin tener que esperar al inicio del ciclo

menstrual y, además, se pueden realizar dos estimulaciones en el mismo ciclo menstrual para aumentar el número de ovocitos obtenidos. La seguridad de estas técnicas dobles se ha demostrado con tasas de recién nacidos vivos sin aumento de aneuploidías, en comparación con el ciclo de HOC tradicional.¹⁷

Por todas estas razones mencionadas, la criopreservación de ovocitos maduros se ha vuelto el manejo de primera elección, tanto para indicaciones médicas como sociales. A pesar de las ventajas mencionadas, esta técnica requiere que la mujer se encuentre en edad postpuberal y pueda tener un retraso de un par de semanas previamente al tratamiento oncológico. Entonces, ¿qué podemos hacer con las mujeres prepúberes o que no puedan retrasar el tratamiento? Nuevas técnicas se han empleado como la recolección de ovocitos inmaduros y maduración *in vitro* o vitrificación de tejido ovárico, todas ellas con grandes expectativas de eficacia.²

Maduración *in vitro*

El concepto ha sido aplicado para pacientes con preservación de la fertilidad urgente. La técnica consiste en obtener ovocitos inmaduros en ciclos sin estimulación a los cuales se les realizará maduración *in vitro*, antes de la vitrificación o después de la vitrificación, con mejores resultados con la primera opción.

Para los pacientes oncológicos, especialmente en cáncer de mama, existen ventajas, pues no se emplean gonadotropinas exógenas ni se tienen elevaciones de estrógeno que pongan en riesgo el tratamiento de la paciente, además de que puede realizarse sin espera de tiempo.¹⁸ No obstante, la tasa de implantación es muy baja, con un 5.5 a 21.6%, y hay mayor tasa de pérdida gestacional temprana en comparación con las técnicas de FIV convencional.¹⁹

El desarrollo de la técnica y la evaluación de su papel en el tratamiento de la fertilidad están en curso, sin embargo, aún se necesitan más estudios para validar su función.

Tejido ovárico

La vitrificación de tejido ovárico –aunque es una técnica experimental– está comenzando a tener resultados positivos. Tiene la ventaja de poder realizarse sin demorar el tratamiento y, en caso de ser una patología quirúrgica, se puede realizar al mismo tiempo. Ya existen estudios de casos de recién nacidos vivos posteriormente al trasplante de tejido ovárico vitrificado en mujeres con cáncer en la infancia.²⁰

Esta técnica continúa siendo la única opción en pacientes pediátricos con urgencia de preservación y cáncer hormonodependiente. Ésta es mucho más compleja, pues

se requiere la conservación de múltiples tipos de células que varían en volumen y permeabilidad al agua.¹ Existen dos técnicas: la congelación lenta y la vitrificación. La más estudiada es la congelación lenta por el grupo del Dr. Donnez; sin embargo, no existe evidencia de que una sea superior a la otra.²¹

La reimplantación de este tejido, ya sea en la cavidad pélvica (ortotópica) o en cualquier otro lugar (heterotópica) tiene el potencial de restaurar la fertilidad y la secreción de hormonas ováricas. La técnica consiste en recuperar folículos primordiales de la corteza ovárica preservada y estimular su desarrollo. La ciclicidad menstrual se restaura de dos a tres meses posteriores a la implantación en el 95% de los casos. La duración del tejido es variable según el tamaño y la densidad folicular de éste, pero en promedio se calculan de cuatro a cinco años.²⁰

La recuperación de ovocitos maduros con FIV para su posterior criopreservación no altera la calidad ni la cantidad de éstos, y es una buena estrategia para aumentar la eficacia en las pacientes jóvenes que han sobrevivido al cáncer.²²

El primer embarazo con esta técnica se reportó en 2004 y, a la fecha, se calculan 130 nacimientos de tejido ovárico criopreservado. Una estimación basada en cinco centros principales (111 pacientes) indicó una tasa de embarazo del 29% y una tasa de nacidos vivos del 23% en pacientes con trasplantes ortotópicos.²¹

La técnica aún se considera experimental, sin embargo, tiene un potencial de crecimiento rápido y se considera como una alternativa eficiente en pacientes adecuadamente seleccionadas. Es importante recordar que existe el riesgo de reimplantar células malignas junto con el tejido ovárico, sobre todo en pacientes con casos de leucemias y cáncer de ovario.

En un estudio con 1,024 pacientes con preservación de la fertilidad por oncología, se compararon los resultados de vitrificación de ovocitos vs criopreservación de tejido ovárico y se encontró una mayor tasa de recién nacidos vivos en la vitrificación de ovocitos. A pesar de ello, la vitrificación del tejido ovárico demostró ser eficaz y restaurar la función ovárica con un embarazo natural, por lo que estos autores ya no la consideran una técnica experimental.²³

Líquido seminal

La criopreservación de semen convencional es una excelente técnica cuando existe la oportunidad de recolectar múltiples muestras, lo que brinda una gran oportunidad para la fertilidad futura, incluso si la muestra es de mala calidad o tiene alteraciones en su análisis.²

En pacientes en donde la calidad espermática es adecuada, se pueden realizar incluso técnicas de baja complejidad con inseminación intrauterina para lograr el embarazo.

Cuando tienen mala calidad o hay poca muestra, se prefieren TRA como la inyección citoplasmática de espermatozoides (ICSI), con una tasa de éxito hasta del 57%. Esta técnica es sólo efectiva para varones adultos y adolescentes.¹¹

Tejido testicular

La biopsia de tejido testicular para la criopreservación de esperma se realiza en hombres jóvenes que no pueden producir una muestra de manera convencional (masturbación). Una vez extraídos los espermas, se examinan los túbulos seminíferos y se extraen los espermatozoides maduros individuales y se criopreservan, cuya tasa de éxito es excelente.¹¹

La biopsia de tejido testicular en niños prepúberes no es una opción viable dada la inmadurez de los espermatozoides en los túbulos seminíferos. La maduración *in vitro* de espermatozoides aún es experimental, y no ha sido probado en humanos con éxito.²⁴

¿CUÁL ES EL FUTURO DE LA PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD?

Activación de folículos ováricos

El tejido ovárico criopreservado contiene folículos primordiales inmaduros que deben de activarse para comenzar a desarrollarse. Basados en esto, se han desarrollado las siguientes dos técnicas:

- Activación de los folículos primordiales *in vivo* mediante la fragmentación del tejido a trasplantar, lo que permite la interrupción de la vía de señalización de Hippo.
- Activación del folículo *in vitro*. Al actuar sobre la vía PI3K-PTEN-AKT-FOXO3 (inhibidores del enzima fosfatidilinositol 3-quinasa [PI3K] y de la enzima fosfatasa y tensina [PTEN], estimuladores de la proteína quinasa B [AKT], factor transcripcional forkhead box O3 [FOXO3]) regula la latencia del folículo primordial a nivel del ovocito.²⁵

Se están desarrollando protocolos de activación *in vitro* e *in vivo* en pacientes con falla ovárica, lo que obtiene óvulos maduros y nacimientos posteriores al FIV.

Cultivo de folículos *in vitro*

Con el fin de no realizar un trasplante de un tejido ovárico que conlleve el riesgo de volver a sembrar células cancerosas, se está estudiando el desarrollo de folículos *in vitro* y su maduración a partir de tejido ovárico criopreservado, es decir, un cultivo dinámico de múltiples

etapas que puede soportar la transición de los folículos en sus etapas cambiantes de desarrollo y sus implicaciones de competencia meiótica. Aún faltan más estudios para confirmar la seguridad y eficacia de los ovocitos derivados de este cultivo.²⁰

Ovarios artificiales

En pacientes cuyo riesgo de trasplante de células malignas es elevado, la generación de un ovario artificial podría implicar la solución. La alternativa consiste en colocar folículos preantrales aislados (lavados tres veces) junto con otras células ováricas ensambladas en una estructura 3D que permita a los folículos crecer y desarrollarse en un entorno similar a los ovarios. Una vez trasplantado se restaura la fertilidad y la función endocrina.²

Los estudios experimentales han resultado exitosos con crecimiento de folículos antrales después del autoinjerto, dentro la cápsula de fibrina en un modelo de ratón.³

¿CUÁNDO REFERIR AL BIÓLOGO DE LA REPRODUCCIÓN?

En el momento del diagnóstico todas las mujeres con cáncer tienen el derecho de ser informadas de las opciones para preservar su fertilidad sin comprometer los tratamientos de primera línea o los estudios diagnósticos de su patología de base.

La primera labor para que este derecho se pueda cumplir es educar, familiarizar y concientizar al personal de salud sobre las opciones de preservación que tienen estas pacientes, ya que sólo una pequeña fracción son remitidas al especialista de reproducción antes de empezar el tratamiento contra el cáncer.²⁶

Al recordar que la gonadotoxicidad es dependiente de la edad de la paciente, la dosis y el agente utilizado, el médico oncólogo puede tener una predicción sobre cuáles pacientes estará comprometida la fertilidad futura.

Existen estudios que demostraron que en niñas menores de 10 años no se compromete la reserva ovárica más allá del 10%; en cambio, en niñas de 11 o 12 años, la disminución puede ser mayor al 30%.²⁷

CONCLUSIONES

Las múltiples enfermedades oncológicas y no oncológicas pueden afectar la fertilidad y necesitan un manejo oportuno para preservar su fertilidad. Estos pacientes deben de ser asesorados con respecto a las consecuencias de la enfermedad y su tratamiento en la fertilidad, sobre todo en la época médica actual donde cada día son más elevadas las tasas de supervivencia.

Así, la recomendación es lograr una referencia temprana al especialista de reproducción sin que esto afecte el tratamiento del paciente. Existen muchas técnicas para lograr el objetivo sin aumentar los riesgos del paciente y con tasas de éxito adecuadas.

La criopreservación de embriones y ovocitos maduros son los métodos de primera línea para las mujeres, y la criopreservación de esperma para los hombres. Dichas técnicas han demostrado tasas de éxito similares a los pacientes que realizan TRA en fresco. La evidencia actual apunta a que nuevas técnicas más innovadoras, como la preservación de tejido ovárico, serán en un futuro la primera línea para la preservación de la fertilidad, pues restauran la función ovárica y permiten embarazos espontáneos.

La preservación de la fertilidad en niños prepúberes es más compleja, pues los espermatozoides aún son inmaduros y los métodos para superar esta barrera siguen en investigación en animales.

Las personas con cáncer están interesadas en discutir la preservación de su fertilidad, y es nuestra misión abordar las posibilidades que tienen antes de que comiencen un tratamiento.

REFERENCIAS

1. Gook DA, Edgar DH. Cryopreservation of female reproductive potential. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019; 55: 23-36.
2. Martinez F, International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertil Steril.* 2017; 108 (3): 407-415.
3. Donnez J, Dolmas M. Fertility preservation in women. *N Engl J Med.* 2017; 377 (17): 1657-1665.
4. Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, Quinn GP, Reinecke J, Taylor HS et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018; 36 (19): 1994-2001.
5. Grynpberg M, Raad J, Comtet M, Vinolas C, Cédrin-Durérin I, Sonigo C. Fertility preservation in BRCA-mutated women: when and how? *Future Oncol.* 2018; 14 (5): 483-490.
6. Cárdenas SJ, Bargalló RE, Erazo VA, Maafs ME, Poitevin CA. *Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario.* Quinta revisión. Colima, Masson Doyma. 2013.
7. Han W, Kang SY, Korean Breast Cancer Society. Relationship between age at diagnosis and outcome of premenopausal breast cancer: age less than 35 years is a reasonable cut-off for defining young age-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2001; 119 (1): 193-200.
8. Schüring AN, Fehm T, Behringer K, Goekenjan M, Wimberger P, Henes M et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part I: Indications for fertility preservation. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 297 (1): 241-255.
9. Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, Requena A, García-Velasco JA. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. *Hum Reprod Update.* 2016; 22 (3): 281-305.
10. Peccatori FA, Mangili G, Bergamini A, Filippi F, Martinelli F, Ferrari F et al. Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: ready for prime time? *Hum Reprod.* 2018; 33 (2): 181-187.
11. Abram McBride J, Lipshultz LI. Male fertility preservation. *Curr Urol Rep.* 2018; 19 (7): 49.

12. Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet*. 2014; 384 (9950): 1311-1319.
13. Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility reservation. *Fertil Steril*. 2016; 105 (3): 755-764. e8.
14. Soriano-Ortega KP, Carballo-Mondragón E, Roque-Sánchez AM, Durán-Monterrosas L, Kably-Ambe A. Percepción de fertilidad de mujeres en edad reproductiva de acuerdo a su edad. *Ginecol Obstet Mex*. 2017; 85 (6): 364-373.
15. Yurchuk T. Science of cryopreservation in reproductive medicine - Embryos and oocytes as exemplars. *Early Hum Dev*. 2018; 126: 6-9.
16. Levi Setti PE, Porcu E, Patrizio P, Vigiliano V, de Luca R, d'Aloja P et al. Human oocyte cryopreservation with slow freezing versus vitrification. Results from the National Italian Registry data, 2007-2011. *Fertil Steril*. 2014; 102 (1): 90-95. e2.
17. Sighinolfi G, Sunkara S, La Marca A. New strategies of ovarian stimulation based on the concept of ovarian follicular waves: from conventional to random and double stimulation. *Reprod Biomed Online*. 2018; 37 (4): 489-497.
18. Oktay K, Buyuk E, Rodriguez-Wallberg KA, Sahin G. *In vitro* maturation improves oocyte or embryo cryopreservation outcome in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20 (5): 634-638.
19. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. *In vitro* maturation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 99 (3): 663-666.
20. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9 (12): 735-749.
21. Kim SY, Kim SK, Lee JR, Woodruff TK. Toward precision medicine for preserving fertility in cancer patients: existing and emerging fertility preservation options for women. *J Gynecol Oncol*. 2016; 27 (2): e22.
22. Dolmans MM, Marotta ML, Pirard C, Donnez J, Donnez O. Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes. *J Ovarian Res*. 2014; 7: 80.
23. Diaz-Garcia C, Domingo J, Garcia-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2018; 109 (3): 478-485.e2.
24. Gies I, Oates R, De Schepper J, Tournaye H. Testicular biopsy and cryopreservation for fertility preservation of prepubertal boys with Klinefelter syndrome: a pro/con debate. *Fertil Steril*. 2016; 105 (2): 249-255.
25. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (43): 17474-17479.
26. Wallace WH, Smith AG, Kelsey TW, Edgar AE, Anderson RA. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (10): 1129-1136.
27. Jensen AK, Rechnitzer C, Macklon KT, Ifversen MR, Birkebæk N, Clausen N et al. Cryopreservation of ovarian tissue for fertility preservation in a large cohort of young girls: focus on pubertal development. *Hum Reprod*. 2017; 32 (1): 154-164.



Gestación subrogada: Conceptos actuales

Subrogate gestation: current concepts

Yasiu Bustamante Quan,* Samuel Karchmer K‡

Resumen

La maternidad subrogada es una técnica de reproducción asistida que da la oportunidad a mujeres con ausencia de útero funcional, parejas homosexuales y hombres solteros de reproducirse. Se ha demostrado la tasa de éxito en estos casos, pero también el aumento de complicaciones obstétricas en las portadoras gestacionales. Ante el aumento del acceso a la información, los pacientes demandarán este tipo de tratamientos, por lo que tenemos que conocer las definiciones, así como los derechos tanto, de los padres como de la madre subrogada.

Palabras clave: Gestación subrogada, útero subrogado, madre subrogada.

Summary

Surrogate motherhood is a technique of assisted reproduction that gives the opportunity to women with absence of functional uterus, homosexual couples and single men to reproduce. The success rate has been demonstrated in these cases but also the increase of obstetric complications in the gestational carriers. Given the increase in access to information, patients will demand this type of treatment so we have to know the definitions, as well as the rights of both the parents and the surrogate mother.

Keywords: Gestational surrogacy, gestational carrier.

INTRODUCCIÓN

Los avances en las técnicas de reproducción asistida han permitido que tanto parejas como individuos puedan tener una familia genéticamente relacionada. La gestación subrogada beneficia particularmente a mujeres cuyas situaciones médicas hacen imposible llevar a cabo un embarazo, hombres solteros y parejas homosexuales masculinas.¹

La subrogación fue probablemente uno de los primeros tratamientos para los problemas de infertilidad; sin embargo, en los últimos 35 años se ha implementado como una opción reproductiva mucho más común. En los últimos 15 años, el número de ciclos con portadoras gestacionales ha aumentado más de un 470%, y más de la mitad de las clínicas de Estados Unidos ofrecen este método.^{2,3}

Mientras la ciencia avanza, los preceptos legales de maternidad y familia no se han actualizado. En la mayoría de las legislaciones sigue estando presente el principio de la ley romana: *Mater semper certa est*, la cual dice que la mujer es quien debe llevar el embarazo

y, subsecuentemente, parir al niño para ser considerada como la madre.

Actualmente, estamos ante un desafío de pacientes con indicación para estos tratamientos y con la posibilidad económica para realizarlos, pero también frente a una regulación legal ambigua y limitante, así como con el paradigma de arriesgar la salud y bienestar de un individuo por el beneficio de otro.⁴

Se cree que la presencia de un hijo enriquece la vida de los padres, y que la calidad de ésta puede deteriorarse cuando el deseo de paternidad no se satisface; como consecuencia, las parejas infértiles usualmente experimentan gran angustia social, así como rechazo si es que viven en una sociedad conservadora. En algunas culturas, la imposibilidad de reproducción permite el divorcio o un segundo matrimonio; aun más lamentable es que, en ocasiones, las mujeres que no pueden tener hijos muchas veces son víctimas de violencia doméstica y de aislamiento.²

A pesar de su éxito, la subrogación requiere un enfoque multidisciplinario, ya que es un proceso complejo desde el punto de vista psicológico, legal y ético.⁵

* Ginecología y Obstetricia. Profesora Adjunta en el Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia del Hospital Ángeles Lomas.

‡ Director Médico del Hospital Ángeles Lomas. Director General del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM). Profesor Titular de la Especialización de Ginecología y Obstetricia, División de Estudios Superiores, UNAM.

Correspondencia:

Dr. Samuel Karchmer K
Correo electrónico: skarchmerk@gmail.com

www.medicographic.com/actamedica

ASPECTOS HISTÓRICOS

En la antigua ley babilónica, se permitía la subrogación con el fin de evitar divorcios. En el Antiguo Testamento se narra que Abraham y Sarah, al no poder concebir, le pidieron a su criada Hagar que tenga un hijo para ellos, de modo que Abraham tuvo relaciones sexuales con Hagar y posteriormente ella dio a luz a un niño llamado Ishmael. Dentro de la mitología hindú, Balarama es trasladado del útero de su madre Devaki al útero de Rohini para ocultar su identidad y, de esta manera, evitar ser asesinado por el rey Kamsa.^{2,6}

El primer contrato legal de subrogación tradicional en Estados Unidos fue en el año de 1980, donde se registró la primera compensación monetaria por una subrogación. El primer caso de subrogación gestacional llevado a cabo fue registrado en 1985.

Sin embargo, con todos los avances legales y tecnológicos, también llegan los dilemas éticos, por ejemplo, el caso de Baby M, en 1986, en donde en un contrato de subrogación tradicional, la madre subrogada se negó a ceder sus derechos, por lo cual una Corte tuvo que decidir la tutela del menor. En 1990, la madre subrogada, Anna Johnson, demandó a la pareja contratante por la custodia y la Corte no tuvo más remedio que fallar a favor de la pareja contratante, ya que unos de los aspectos de peso para el fallo fue la definición de la verdadera madre como aquella persona con la intención de crear y educar al menor.⁶

DEFINICIONES

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) establece el término de portadora gestacional como la mujer que gesta a un niño sin una relación genética directa, pero continúa el embarazo para un individuo o pareja, quienes tienen la intención de ser los padres legales del niño. A este mismo término también se le conoce como subrogación gestacional.³

El Código Civil para el estado de Tabasco, dentro de las modificaciones realizadas al Artículo 380, en enero del 2016, estableció dos definiciones de gestación por contrato:

1. Subrogada. Implica que la gestante sea inseminada aportando sus propios óvulos y que, después del parto, entregue el recién nacido a la madre contratante mediante adopción plena.
2. Sustituta. Implica que la gestante sea contratada exclusivamente para portar en su vientre un embrión obtenido por la fecundación de gametos de la pareja o persona contratante.⁷

La pareja contratante o padres futuros son aquellos individuos que establecen un contrato con la portadora gestacional y quienes planean ser los padres legales y sociales. Otro término importante es el de los proveedores de gametos, el cual se refiere al origen del esperma y ovocitos que pueden ser o no ser de los padres contratantes. El proceso de subrogación requiere el uso de fertilización *in vitro* (FIV) y podría requerir también embriones derivados de donación de óvulos y esperma, donación de embriones o embriones concebidos de gametos de uno o ambos padres contratantes.³

Dentro de la subrogación gestacional, pueden existir los arreglos de tipo altruista, en donde a la madre subrogada sólo se le remunera por los gastos relacionados con el embarazo y con el nacimiento sin tratarse de un acuerdo comercial. Existen también los arreglos de subrogación por un precio o acuerdo comercial en algunos países, donde se permite que se contrate a una madre subrogada para que lleve el embarazo a cambio de una contraprestación.³

Los arreglos comerciales son legales en India, Ucrania, Estados Unidos (algunos estados) y algunos países de Medio Oriente. La subrogación de cualquier tipo está prohibida en Alemania, Suecia, Noruega e Italia. A nivel nacional, está permitida la subrogación en el estado de Tabasco y Sinaloa; en ambos casos, sólo para parejas heterosexuales mexicanas.⁷⁻⁹

INDICACIONES

La principal indicación es la ausencia congénita o adquirida de un útero funcional. El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, cuya principal característica es la ausencia congénita del útero, tiene una incidencia de uno por cada 4,000 a 5,000 recién nacidos. La ausencia quirúrgica secundaria al tratamiento para cáncer cérvico-uterino, ruptura uterina o hemorragia obstétrica se presenta en mujeres jóvenes con una función ovárica conservada. Otras indicaciones son: múltiples adherencias inoperables, útero en forma de T, pérdida gestacional recurrente, múltiples intentos fallidos de FIV, etcétera.¹⁰

La subrogación es una opción cuando se presentan patologías que pueden poner en riesgo la vida de la paciente en caso de embarazarse. Peters et al. describieron la experiencia en Holanda a través de 10 años de maternidad subrogada. De los 60 casos acumulados, la indicación por condición materna médica representó el 16.7%,¹⁰ las causas descritas fueron: síndrome de Alport, linfoma de células B en riñón con trasplante renal, insuficiencia cardíaca crónica, falla renal, fibrosis quística con trasplante pulmonar, síndrome hemolítico-urémico con falla renal y lupus eritematoso sistémico con síndrome de antifosfolípidos.¹¹

Otra indicación es la imposibilidad biológica de concebir un hijo como en el caso de parejas homosexuales masculinas u hombres solteros.⁶

¿ALTRUISMO O NEGOCIO?

Existen diversos factores que han promovido la subrogación global. En primer lugar, existen varios países donde, por motivos religiosos o legales, el servicio está prohibido; en segundo lugar, puede que no se disponga de la experiencia o no se cuente con el suministro de gametos o subrogadas. También puede que el servicio no se considere seguro en el país de origen o no se permite el acceso debido al estado marital, edad u orientación sexual de los individuos; no obstante, el factor más importante es el bajo costo en otros países.¹²

Por otro lado, en 2012, se estimó que en India existían aproximadamente 3,000 clínicas en donde se podían realizar acuerdos de subrogación; en este país, los acuerdos comerciales se han convertido en una industria viable debido a la amplia oferta de trabajo a un relativo bajo costo. El problema es que, al comercializar la subrogación, surgen cuestionamientos acerca de la probabilidad de explotación de los derechos humanos.¹³

Estados Unidos es también un destino para subrogación, en especial, para las parejas chinas de alto nivel socioeconómico, que mediante la subrogación comercial pueden evadir la política reproductiva de un solo hijo en su país natal y, al mismo tiempo, obtienen la ciudadanía americana para el recién nacido.¹⁴

SELECCIÓN DE LA SUBROGADA

De acuerdo con las recomendaciones de la ASRM y la Sociedad Europea de Reproducción, la potencial madre subrogada debe tener entre 21 y 45 años y al menos un hijo. Los embarazos previos debieron llegar a término y sin complicaciones. Idealmente no debe tener más de cinco partos previos o tres nacimientos vía cesárea. En caso de estar casada, se requiere el consentimiento informado del cónyuge para realizar dicho procedimiento.^{6,10}

En las entidades federativas mexicanas donde se encuentra legislada la subrogación, se especifica que la contratada debe ser una mujer entre 25 a 35 años de edad, con adecuada salud biopsicosomática, y debe aceptar de manera voluntaria. La gestante deberá acreditar que no ha estado embarazada en los últimos 365 días y no debe padecer de alcoholismo, drogadicción, tabaquismo o alguna toxicomanía.^{7,9}

En la *Tabla 1*, se enlistan los estudios que se recomiendan realizar en la portadora gestacional.¹⁴

Las madres subrogadas tienen derecho a la información completa durante todo el procedimiento, así como los

riesgos que conlleva un embarazo; también se le debe dar atención médica cuando la necesiten. La relación entre la contratada y los padres contratantes debe ser respetuosa; asimismo, se recomienda discutir aspectos como resultados de estudios prenatales, terminación del embarazo y la posibilidad de embarazo múltiple.³

En estudios psicológicos realizados en países donde existe exclusivamente subrogación altruista, así como en países donde se permiten ambas modalidades, las gestantes reportan un aumento en la autoestima y los sentimientos de realización durante el proceso, lo que genera una sensación de autoeficacia. Las investigaciones han mostrado que, a largo plazo, las subrogadas muestran una adecuada estabilidad emocional, así como un ajuste psicosocial; de hecho, sus rangos de autoestima, así como sintomatología depresiva, son iguales a los de la población general.¹⁵

RESULTADOS DE SUBROGACIÓN

La subrogación se emplea aproximadamente en el 2% de los ciclos realizados en Estados Unidos. Se ha observado una mejoría en las tasas de embarazos y nacidos vivos en comparación a otros métodos; la tasa de nacidos vivos por ciclo de subrogación se reporta entre el 34 a 36.6% en varios estudios. Cuando la indicación es por ausencia de

Tabla 1: Estudios a realizar a la portadora gestacional.

Laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpo VIH-1 y VIH-2 • Anticuerpo VIH grupo 0 • Anticuerpo para hepatitis C • Antígeno de superficie de hepatitis B • Anticuerpo de la proteína para hepatitis B • VDRL • IgG e IGM para citomegalovirus • <i>N. gonorrhoeae</i> y <i>C. trachomatis</i> por PCR • Grupo sanguíneo y Rh • Títulos para varicela y rubeola • Panel toxicológico en orina
Gabinete
<ul style="list-style-type: none"> • Mastografía digital (si es mayor de 40 años) • Ultrasonido pélvico y abdominal
Otros
<ul style="list-style-type: none"> • Citología cervico-vaginal

útero el éxito aumenta al 66.7%. También se ha encontrado un aumento en complicaciones en el embarazo como hemorragia postparto y enfermedad hipertensiva en las portadoras gestacionales.^{8,11}

Con datos del sistema de reporte de resultados clínicos (SART), el cual contiene información del 80% de las clínicas de reproducción en Estados Unidos; se realizó un estudio retrospectivo comparando una cohorte de ciclos de FIV en útero subrogado contra ciclos con transferencia de la madre intencionada. Se utilizó donación de óvulos en el 46% de los ciclos de subrogación y en el 11% de los ciclos no subrogados. La tasa de nacidos vivos con embriones autólogos frescos en útero subrogado fue mayor (OR ajustado de 1.43, 95% IC 1.35-1.51), así como con embriones autólogos congelados (OR ajustado 1.31, 95% IC 1.23-1.40); también se presentó mayor tasa de embarazos gemelares en frescos y congelados. La mayor tasa de éxito (59%) de nacidos vivos fue en los casos en que se utilizaron óvulos donados en útero subrogado.¹⁶

En los casos en que se empleó un útero subrogado por factor uterino se obtuvo una mayor tasa de éxito con embriones autólogos frescos (OR 1.58, 95% 1.54-1.83), en comparación con embriones autólogos congelados (OR 1.45, 95% IC 1.24-1.68). El éxito de la transferencia en fresco podría deberse en parte a que en las pacientes de útero subrogado no se presentan niveles suprafisiológicos de estradiol, como es el caso de las pacientes no subrogadas en las que se realiza una estimulación ovárica previa.¹⁷

Woo et al. realizaron un análisis retrospectivo de una cohorte con 124 pacientes comparando los resultados perinatales de aquellos embarazos logrados por FIV para subrogación contra embarazos espontáneos en las mismas mujeres. Fueron 182 pacientes, la mayoría caucásicas y casadas. Se observó que en los embarazos de subrogación se llegaba a una menor edad gestacional (38.8 ± 2.1 semanas vs 39.7 ± 1.4 semanas), mayor tasa de parto pretermino (10.7 vs 3.1%) y peso bajo al nacer (7.8 vs 2.4%). No hubo diferencia significativa de abortos, ectópicos y óbitos en los embarazos de subrogación en comparación con los espontáneos. La etiología de los efectos adversos en procedimientos de reproducción asistida es multifactorial, alterando la calidad del embrión y la placentación a pesar de las condiciones uterinas adecuadas.¹⁸

En este mismo estudio, se reportó que en los embarazos con técnica de FIV hubo una mayor tasa de diabetes gestacional (6.8 vs 1.2%), placenta previa (4.9 vs 1.2%), hipertensión (6.8 vs 2.81%) y resolución del embarazo vía cesárea (19.0 vs 8.7%). Peters et al. reportaron una incidencia de 20.6% para enfermedades hipertensivas en el embarazo en portadoras gestacionales, la cual es superior a la incidencia global, que es del 10%.^{11,17}

ASPECTOS ÉTICOS

Existen opiniones encontradas sobre la subrogación. En primer lugar, se da la hipótesis que representa una nueva forma de explotación de la mujer, ya que, en muchos casos, pertenecen a una clase social más baja y el prestar ese servicio representa una de las pocas opciones para mantener a sus familias. En segundo lugar, coloca a la subrogación como una forma de libre expresión inherente a la mujer, pues se trata de un sujeto autónomo, libre y capaz de asumir las consecuencias de sus actos.¹⁹

Las subrogadas tienen derecho a un consentimiento informado completo, aclarando todos los riesgos del proceso, así como del embarazo; también deben participar en la elección de su obstetra. Debido a que se emplearán técnicas de reproducción asistida, es importante que se entiendan las complicaciones que pueden surgir, tales como un embarazo múltiple.³

Asimismo, se debe de considerar que la falla en respetar los derechos básicos de la subrogada durante el embarazo provoca la degradación de su estado al de un objeto, así como la comparación con un instrumento.¹⁶

De igual manera, hay teorías que sostienen que la subrogación reduce al niño a la de un producto de mercado y, por lo tanto, debe ser perfecto; un punto de vista contrario dice que el niño es el fruto del deseo y de la voluntad de una pareja por querer ser padres. La pareja solicitante o contratante ejerce su derecho a la procreación que es inherente al individuo y, en consecuencia, no puede ser suprimido, y si la pareja decidiera cambiar de opinión al momento del nacimiento, atentaría contra los otros integrantes del acuerdo.²⁰

La principal motivación de los padres contratantes para involucrarse en este proceso tan complejo es el deseo de crear una familiar para disfrutar la interacción con sus hijos y poder ser capaces de dar y recibir amor. A diferencia de la adopción, la subrogación se basa en el deseo de tener un vínculo genético con los hijos, además de participar en todo el proceso, incluyendo el nacimiento. Dentro del procedimiento de la subrogación la pareja puede estar sometida a varios factores estresantes que afecten su bienestar, como la posibilidad de ser explotados financieramente por la subrogada, miedo de no recibir al bebé después del nacimiento, así como el estigma social y legal que representan este tipo de acuerdos.¹⁶

CONCLUSIONES

Es importante recalcar que, a pesar de los debates éticos y legales, la subrogación es una técnica de reproducción efectiva, con buenas tasas de éxito, y en algunos casos, la única manera de tener un hijo genéticamente relacionado.

Se debe trabajar en la creación de leyes que permitan un ambiente adecuado para la realización de estos procedimientos para que, de esta manera, se eviten situaciones de explotación y clandestinidad que afecten tanto a la contratante como a los padres contratantes.

Como profesionales de la salud tenemos la obligación de resguardar la seguridad de la paciente, es nuestra responsabilidad realizar prácticas seguras y éticas que no dañen la autonomía o la libertad de alguna de las partes involucradas.

REFERENCIAS

1. Kapfhamer J, Van Voorhis B. Gestational surrogacy: a call for safer practice. *Fertil Steril.* 2016; 106 (2): 270-271.
2. Lasker SP. Surrogacy. *Encyclopedia of global bioethics*. Suiza, Springer International; 2016: 2760-2766.
3. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Consideration of the gestational carrier: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 99 (7): 1838-1841.
4. Christiansen K. Who is the mother? Negotiating identity in an Irish surrogacy case. *Med Health Care Philos.* 2015; 18 (3): 317-327.
5. Greenfeld DA. Effects and outcomes of third-party reproduction: parents. *Fertil Steril.* 2015; 104 (3): 520-524.
6. Patel NH, Jadeya YD, Bhadarka HK, Patel MN, Patel NH, Sodagar NR. Insight into different aspects of surrogacy practices. *J Hum Reprod Sci.* 2018; 11 (3): 212-218.
7. Código Civil para el estado de Tabasco. Disponible en: <https://congresotabasco.gob.mx/wp/wp-content/uploads/2019/02/Codigo-Civil-para-el-Estado-de-Tabasco.pdf> [fecha de consulta: 1 de junio de 2019].
8. Sadeghi MR. Surrogacy, an excellent opportunity for women with more threats. *J Reprod Infertil.* 2019; 20 (2): 63.
9. CNDH. Código Familiar del estado de Sinaloa. Disponible en: <https://armonizacion.cndh.org.mx/Content/Files/DMVLV/LMF/SIN-CF.pdf> [fecha de consulta: 01 de junio de 2019].
10. Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Loft A, Pingorb A, Aittomäki K, Romundstad LB et al. Surrogacy: outcomes for surrogate mothers, children and the resulting families- a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2016; 22 (2): 260-276.
11. Peters HE, Schats R, Verhoeven MO, Mijatovic V, De Groot CJM, Sandberg JL et al. Gestational surrogacy: results of 10 years of experience in the Netherlands. *Reprod Biomed Online.* 2018; 37 (6): 725-731.
12. Covington SN, Patrizio P. Gestational Carriers and Surrogacy. In: Sauver MV, ed. *Principles of oocyte and embryo donation*. Londres: Springer-Verlag. 2013: pp. 277-288.
13. Frankford DM, Bennington LK, Ryan JG. Womb outsourcing: commercial surrogacy in India. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2015; 40 (5): 284-290.
14. Bromfield NF, Smith K. Global surrogacy exploitation, human rights and international private law: a pragmatic stance and policy recommendations. *Glob Soc Welf.* 2014; 1 (3): 123-135.
15. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and Practice Committee of the Society for Assisted Reproductive Technology. Recommendations for practices utilizing gestational carriers: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2017; 107 (2): e3-e10.
16. Ruiz-Robledillo N, Moya-Albiol L. Gestational surrogacy: psychosocial aspects. *Psychosocial Intervention.* 2016; 26 (3): 187-193.
17. Murugappan G, Farland LV, Missmer SA, Correia KF, Anchan RM, Ginsburg ES. Gestational carrier in assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2018; 109 (3): 420-428.
18. Woo I, Hindoyan R, Landay M, Ho J, Ingles SA, McGinnis LK et al. Perinatal outcomes after natural conception versus *in vitro* fertilization (IVF) in gestational surrogates: a model to evaluate IVF treatment versus maternal effects. *Fertil Steril.* 2017; 108 (6): 993-998.
19. Baffone C. La maternidad subrogada: una confrontación entre Italia y México. *Boletín Mexicano de Derecho Comparado.* 2013; 137: 441-470.
20. Van Zyl L, Walker R. Surrogacy, compensation, and legal parentage: against the adoption model. *J Bioeth Inq.* 2015; 12 (2): 383-387.



Preservación de la fertilidad

Preservation of fertility

Alberto Kably Ambe,* Alejandro Sánchez Aranda†

Resumen

La capacidad reproductiva puede ser afectada por diferentes condiciones como son la edad, síndromes genéticos y en ocasiones tratamientos específicos que llegan a ser gonadotóxicos. La preservación de la fertilidad es una opción en individuos en edad reproductiva, dependiendo de la patología o el entorno socio-cultural. En los últimos años, por razones oncológicas y no oncológicas, así como personales, ha ido aumentando dramáticamente, y satisfacer esta demanda será un gran desafío en los próximos años. La referencia oportuna a un especialista en fertilidad se vuelve esencial. Actualmente se reportan altas tasas de éxito posteriormente a la utilización de estas técnicas.

Palabras clave: Preservación de fertilidad, criopreservación de ovocitos.

Summary

Age, genomic syndromes and treatments that result in gonadal toxicity can affect reproductive capability. Fertility preservation is an option for reproductive age population, depending on the pathology and social environment. In the last decade, fertility preservation has been increasing due to oncological and non-oncological reasons, meeting the demand will be a challenge in the future. A timely reference to a specialist is becoming essential. Currently, several techniques with high success rates had been established.

Keywords: Fertility preservation, oocytes cryopreservation.

INTRODUCCIÓN

El término preservación de la fertilidad ha sido acuñado para dar a entender el hecho de mantener tanto en el hombre, como en la mujer, la posibilidad reproductiva de concebir un embarazo posteriormente de haber culminado la edad fisiológica para realizarlo, o bien, el contar con algún problema de salud que, debido a los tratamientos que se requieran para curarlo, la capacidad fértil ha sido afectada; el ejemplo más icónico al respecto es, sin duda, el tratamiento con quimioterapia o radioterapia secundario al diagnóstico de cáncer. A medida que se abren las oportunidades educativas, laborales y profesionales las personas pueden elegir la posibilidad de lograr un embarazo y otras actividades, lo que ocasiona una alteración fundamental en el patrón temporal del comportamiento reproductivo. Este cambio se refiere a lo que Kohler et al., en el año 2002 acuñó por primera

vez como “transición de aplazamiento”, confirmado en 2009 por Goldstein et al.¹⁻³

De lo anterior se desprende entonces que, en términos generales, se puede decir que existen dos grandes grupos de indicaciones por las que la fertilidad deba o pueda ser preservada. El primero grupo corresponde a aquellas personas, fundamentalmente mujeres, que por razones biológicas tienen una limitación temporal mayor en la vida de sus gónadas, y que por motivos sociales, culturales y hasta económicos desean postergar el embarazo a edades en las que fisiológicamente ya no es posible. El segundo grupo corresponde a aquellos sujetos (hombres y mujeres) que cursan con enfermedades que afectarán su fertilidad.¹

PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

La capacidad reproductiva puede verse seriamente afectada por la edad, además de diferentes afecciones inclui-

* Director del Centro Mexicano de Reproducción Humana. Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM).

† Ginecología y Obstetricia. Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana. Coordinador Clínico del Centro Mexicano de Fertilidad (CEPAM).

Correspondencia:

Dr. Alberto Kably Ambe

Correo electrónico: drkably@gmail.com

www.medicographic.com/actamedica

das síndromes genéticos, y también por los tratamientos, especialmente aquellos con toxicidad gonadal. La preservación de la fertilidad es un problema fundamental para las personas en edad reproductiva, tanto hombres como mujeres, o niños y niñas prepúberes cuya fertilidad futura puede verse comprometida. Existe un consenso general sobre la necesidad de brindar asesoramiento sobre las opciones de preservación, actualmente disponibles para todas las personas que lo desean. La referencia oportuna a un especialista en fertilidad se vuelve esencial para tomar decisiones de preservación informadas. En la actualidad, existen técnicas que están bien establecidas, mientras que otras aún se consideran experimentales. Las técnicas actualmente disponibles para la preservación de la fertilidad pueden clasificarse en función de su grado de aplicación clínica, que a su vez dependen de las evidencias existentes con respecto a su eficacia y seguridad.^{4,5}

Edad materna avanzada

La edad materna avanzada (AMA) es un problema crítico clínica y socialmente. En la actualidad la proporción de mujeres que retrasan la maternidad hasta fines de la tercera y cuarta década de la vida ha aumentado considerablemente. En los últimos veinte años se reporta un aumento del 150% de nacimientos en mujeres por arriba de los 35 años, especialmente en las sociedades occidentales. Esto se considera un fenómeno demográfico en el que se observa un retraso en el tiempo de la primera concepción de la mujer, y esto lleva a que la infertilidad social se convierta en un problema médico. Retrasar la maternidad puede dar a las mujeres la oportunidad de avanzar en sus carreras, volverse más estables financieramente, encontrar una pareja o estar más saludables antes de tener hijos, así como una idea difusa y engañosa de que las técnicas de reproducción asistida pueden compensar la disminución natural de la infertilidad con el envejecimiento. Con la introducción de los métodos anticonceptivos en la década de 1960 y las nuevas estrategias anticonceptivas altamente efectivas, las mujeres son capaces de controlar su propia reproducción. La disponibilidad de estos métodos anticonceptivos proporcionó una herramienta para una emancipación más amplia y no dedicarse exclusivamente al papel de madre.^{6,7}

El último censo nacional (National Vital Statistics Reports) de Estados Unidos publicado en noviembre del 2018 menciona que la tasa de recién nacido en mujeres menores de 39 años disminuyó 2% respecto al 2016. Se observó un cambio significativo en mujeres mayores de 40 años con un crecimiento del 2% respecto al 2016 y un 14% en comparación al 2010. La edad para ser padres por primera vez se ha incrementado durante las últimas décadas; en los países desarrollados la edad media para la

concebir el primer embarazo es a los 29 años y un 13% de las mujeres son mayores de 35 años. Sin embargo, desde una perspectiva estrictamente biológica, la transición de posponer la maternidad ha tenido como resultado que las parejas tengan hijos en un periodo en que la fertilidad de las mujeres ya está en declive, el número de ovocitos disminuye de forma natural y progresiva a través del proceso de atresia, (aproximadamente de uno a dos millones de ovocitos al nacer, 300,000-500,000 en la pubertad y 25,000 a la edad de 37 años). Por este motivo, la fertilidad de las mujeres disminuye gradualmente, lo que refleja una disminución en la calidad del ovocito y, por consiguiente, de la denominada reserva ovárica. Para una mujer que tiene menos de 30 años la posibilidad de embarazo por ciclo es aproximadamente entre un 12 a 15% y por arriba de 40 años menor al 5%. Esto ocasiona un aumento en la demanda de servicios de las clínicas de infertilidad y actualmente los procedimientos utilizados para asistir la reproducción son incapaces de cubrir por completo los efectos deletéreos de la edad; la tasa de éxito es de 41% en mujeres de 35 años y de 4% después de los 42 años. Asimismo, existen enfermedades durante la etapa fértil de la mujer que pueden disminuir su capacidad reproductiva, y frecuentemente se realizan intervenciones quirúrgicas ováricas que disminuyen la reserva ovárica y que afectan la fertilidad.⁸⁻¹⁰

Cáncer

El interés por la preservación de la fertilidad en pacientes que han de someterse a tratamientos gonadotóxicos está en aumento, esto se debe a varias razones: en primer lugar, existe un incremento progresivo en las últimas décadas en la supervivencia de los pacientes afectados de cáncer, sobre todo en edades infantiles, básicamente por la mejoría de los tratamientos. Se estima que uno de cada 250 adultos será sobreviviente de un cáncer infantil y es importante mencionar que el 5% de los cánceres tienen lugar en pacientes de menos de 35 años de edad. Actualmente cerca del 85% de los tumores en niños y jóvenes pueden ser tratados con éxito, con una buena expectativa de vida.¹¹

El aumento progresivo de la supervivencia en los enfermos de cáncer ha de ir paralelo a la mejora de su calidad de vida, lo que minimiza los efectos secundarios de los tratamientos a los que han de someterse. Por este motivo muchas sociedades médicas han publicado ya sus recomendaciones al respecto (ASRM, ACOG). Es de destacar la recomendación publicada por la American Society of Clinical Oncology que menciona la preservación de la fertilidad como una opción en estos pacientes. El aspecto fundamental en la atención de la paciente en riesgo de perder su fertilidad es la correcta valoración del grado de

lesión gonadal, pero básicamente habremos de tener en cuenta dos factores: el grado de toxicidad del tratamiento y la edad de la paciente. Muchas formas de cáncer están asociadas con la calidad del semen alterada o la función ovárica en el momento del diagnóstico de cáncer. Sin embargo, el principal efecto sobre la fertilidad se debe a los tratamientos comúnmente utilizados, como la quimioterapia con agentes alquilantes y la radiación pélvica. La falla gonadal que resulta de estos tratamientos puede afectar diferentes aspectos de la salud reproductiva, incluidos el desarrollo puberal, la producción de hormonas y la función sexual en adultos.^{1,5,12}

Finalmente, las intervenciones quirúrgicas pélvicas para enfermedades malignas o benignas pueden afectar la anatomía o el funcionamiento normal de los órganos reproductivos. La quimioterapia y la radioterapia pueden inducir insuficiencia ovárica prematura en las mujeres. El daño ovárico depende de las dosis y las drogas y aumenta a medida que el paciente envejece. La radioterapia también puede afectar el útero, lo que lleva a una reducción de la vascularidad, daño del miometrio (fibrosis) y la insuficiencia dependiente de hormona. La fertilidad también puede verse afectada por la extirpación quirúrgica o el daño a los órganos reproductivos.

Criopreservación de ovocitos

La criopreservación de ovocitos es una nueva opción para las mujeres que desean postergar la maternidad. Esta tecnología puede proteger su potencial reproductivo contra la amenaza del tiempo. Esta técnica requiere la estimulación ovárica farmacológica para inducir el desarrollo folicular múltiple y la maduración ovocitaria, tras la cual los gametos son extraídos mediante aspiración ovárica. A pesar de mencionar todo lo anterior, varios estudios han demostrado que muchas personas no son lo suficientemente conscientes de la disminución natural de la fertilidad relacionada con la edad. En un estudio, el 79% de 178 mujeres que se sometieron a criopreservación electiva de ovocitos lamentaron que no habían iniciado el proceso antes. Esta falta de conciencia sobre el conocimiento de la fertilidad femenina afecta la toma de decisiones informadas en una población que está retrasando cada vez más la maternidad. En 2013, la ASMR eliminó la designación experimental de la criopreservación de ovocitos y ocasionó que los centros realizaran criopreservación electiva de ovocitos o lo que comúnmente se denomina en la literatura “congelación social de óvulos” en Europa y América del Norte. En un estudio en Suecia, en el año 2015 demostró que las personas consideran realizar criopreservación de ovocitos cuando existe una indicación médica (oncológica) pero no electiva para conservar la

fertilidad en caso de postergar la maternidad. En 2015, en los Estados Unidos, se reportaron 7,518 ciclos de bancos de ovocitos, el doble que en 2012.¹³⁻¹⁵

En 1970 científicos comenzaron a desarrollar técnicas de criopreservación de ovocitos. Esta técnica fue diseñada originalmente para ayudar a las mujeres a preservar la fertilidad antes de someterse a cirugías o tratamientos como la quimioterapia que podrían ocasionar infertilidad, sin embargo, actualmente está siendo utilizada por mujeres sanas y fértiles. En 1983, Trounson et al. fueron los primeros en sumergir un ovocito directamente en nitrógeno líquido con aceptables tasas de supervivencia y fertilización, pero bajas de segmentación; en 1984 Zeilmaker et al. comunicaron el primer nacimiento luego de transferir embriones descongelados. El primer nacido de un ovocito criopreservado fue reportado por Chen en 1986, quien utilizó la congelación lenta y dimetilsulfóxido (DMSO); esta técnica fue mejorando a través de los años y se han logrado muchos avances en este campo. La investigación se ha acelerado debido a restricciones legales y preocupaciones éticas relacionadas con el almacenamiento de embriones. Ahora, las técnicas mejoradas y las tasas de éxito han llevado a la aplicación de la criopreservación de ovocitos para muchas indicaciones diferentes, incluida la disminución de la fertilidad relacionada con la edad.

La ineeficiencia de las técnicas convencionales de congelación lenta impidió durante décadas la implementación generalizada de la criopreservación de ovocitos en la práctica clínica. Con la introducción de la vitrificación, este tema avanzó significativamente, ya que se eliminó la formación de cristales de hielo, lo que dio lugar a resultados favorables comparables a los logrados con ovocitos frescos. Actualmente los estudios demuestran pruebas tranquilizadoras de que los embarazos y los recién nacidos concebidos después de la vitrificación de ovocitos no están asociados con un mayor riesgo o resultados adversos obstétricos y perinatales. En el año 2009 se publicó una amplia revisión de nacimientos obtenidos mediante óvulos congelados (1986-2008) con 609 recién nacidos vivos (308 congelación lenta, 289 vitrificación y 12 de ambos métodos) donde no se observaron más anomalías congénitas que en el resto de la población general (1.3%).¹⁶

Al ofrecer la criopreservación de ovocitos, los profesionales de salud y las clínicas deben evitar presentar esta opción como una garantía para una futura reproducción exitosa. Las mujeres deben ser informadas adecuadamente sobre la naturaleza y los riesgos del procedimiento, las condiciones bajo las cuales pueden almacenarse sus ovocitos, el marco de tiempo dentro del cual pueden usarse y los costos del procedimiento, almacenamiento y uso en un futuro. También deben ser informadas de que el procedimiento debe realizarse a una edad relativamente

temprana y, si es posible, antes de los 35 años. Aunque no debe recomendarse para mujeres mayores de 38, pueden existir casos en los que una evaluación previa de la reserva ovárica justifique el procedimiento.

Actualmente se estima que se necesitan entre 8 y 12 ovocitos en metafase II (MII) para obtener un 59% de posibilidades de embarazo y para llegar a un 80% se necesitarán unos 20 ovocitos MII. Dicho de otra forma, la posibilidad de embarazo por ovocito descongelado (desvitrificado) es del 4-6%. No debemos olvidar que el éxito obtenido con esta técnica vendrá determinado por la edad de la paciente que condiciona la respuesta al tratamiento, el número de ovocitos obtenidos, los embriones resultantes y la calidad de los mismos.

Como parte de la concientización integral sobre la fertilidad en la edad adulta, es importante comprender los riesgos y beneficios de la criopreservación de ovocitos como una opción potencial para las mujeres jóvenes que aún no tienen planes concretos de tener hijos para tomar decisiones informadas. En general, las investigaciones muestran que las mujeres más jóvenes, de 18 a 24 años de edad, tienden a tener un conocimiento menos preciso de los factores que afectan la capacidad y el tiempo para concebir, incluido el avance de la edad. En Alemania, sólo la mitad de los estudiantes universitarios estaban familiarizados con el concepto de criopreservación de ovocitos y de los que estaban familiarizados con el procedimiento sólo una pequeña minoría lo consideraría una opción para ellos mismos.

Existen casos donde ambas parejas desean postergar la paternidad, motivo por el cual se puede ofrecer otro procedimiento de eficacia y seguridad demostrada, éste es la criopreservación de embriones generados a partir de ovocitos de la paciente. Las limitaciones fundamentales de esta alternativa es la necesidad de gametos masculinos. En muchos casos, las pacientes que desean la preservación de la fertilidad no disponen del tiempo necesario para ser tratadas con fecundación *in vitro*, ya que no puede demorarse ni dos semanas debido a casos especiales como tratamientos oncológicos. En otras ocasiones, se trata de pacientes sin pareja, y en las que no resulta aplicable o no es aceptada la utilización de semen procedente de banco.^{5,17,18}

Criopreservación de tejido ovárico

Esta es una técnica mediante la cual se han conseguido hasta el momento siete embarazos. Se indica cuando no se dispone de tiempo para realizar una estimulación ovárica para criopreservar ovocitos o embriones. Se basa en la supervivencia a los procesos de congelación y descongelación de los folículos primordiales presentes en el córtex ovárico. Los folículos primordiales con ovocitos inmaduros

en su interior pueden ser criopreservados directamente sin necesidad de una estimulación hormonal previa, por lo que este procedimiento puede indicarse y realizarse de una manera rápida sin tiempo de demora. Los folículos primordiales son menos sensibles a las lesiones de congelación pues son de tamaño pequeño, con una actividad metabólica disminuida y sin zona pelúcida. Las primeras tasas de supervivencia del tejido y su posterior funcionalidad fueron observadas en un primer momento en experimentación animal.¹⁴⁻¹⁹

La técnica consiste en la realización de una laparoscopia para obtener una muestra del córtex ovárico (biopsia amplia, ooforectomía, decortización ovárica unilateral) para en el mismo momento realizar la escisión de la pieza en varias piezas de un milímetro de grosor para que el crioprotector pueda difundir fácilmente. Posteriormente se realiza la congelación del tejido. Parte de éste es estudiado para descartar presencia de micrometástasis. En un segundo momento, una vez que la paciente está libre de enfermedad el tiempo suficiente como para permitirle un embarazo, se realiza el implante del injerto ovárico. Éste se puede realizar de manera heterotópica o bien ortotópica. Las gestaciones conseguidas hasta el momento se han realizado con injertos ortotópicos, es decir, reintroduciendo parte del tejido criopreservado una vez descongelado a nivel de la superficie medular del ovario contralateral o bien en la fosa ovárica. En el heterotópico se implanta en un lugar fácilmente asequible y bien vascularizado, a nivel subcutáneo o intramuscular, como puede ser a nivel de los rectos anteriores en la zona abdominal o bien en la zona braquial. En el trasplante ortotópico la función del tejido se recupera en pocas semanas, aunque ya se ha observado que su duración es limitada en el tiempo (máximo de tres años). La gestación conseguida puede ser espontánea o bien mediante un proceso de fecundación *in vitro*.^{19,20}

Criopreservación de semen

La crioconservación de espermatozoides es el único método establecido de preservación en varones adultos y adolescentes. Las alternativas a la obtención de muestras de semen mediante la masturbación incluyen métodos de eyaculación asistida, como la estimulación vibratoria del pene o la electroeyaculación. La criopreservación de semen debe ofrecerse a todos los pacientes diagnosticados de cáncer tan pronto como sea posible y antes de iniciar cualquier terapia. Los diferentes especialistas implicados en los tratamientos, antes de empezar la quimioterapia o radioterapia deben conocer los procedimientos que probablemente afectarán la fertilidad, y el manejo del postratamiento de la infertilidad. Es aconsejable que los

pacientes congelen tantas eyaculaciones como sea posible antes de comenzar el tratamiento oncológico. Sin embargo, esto dependerá del tiempo que tendrán antes de iniciar el tratamiento por el cáncer. En caso de disponer de tiempo suficiente antes del tratamiento, factores tales como el volumen, concentración espermática y movilidad, serán decisivos para el número de congelaciones. En pacientes normozoospérmicos, tres o cuatro eyaculaciones son suficientes para su utilización posterior.^{1,4}

Con las actuales técnicas de reproducción asistida se han reportado embarazos y nacimientos empleando espermatozoides criopreservados de pacientes con cáncer sin un aumento del riesgo de anomalías congénitas e independientemente del tiempo de almacenamiento. Las tasas de éxito de la crioconservación de semen han aumentado considerablemente con los avances en la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, con tasas de embarazo de hasta el 57% y de recién nacido del 62% en una cohorte de 272 hombres con cáncer, que fue significativamente mayor que la de la población normospermática comparativa sin cáncer.⁴

CONCLUSIÓN

Además de la utilización en mujeres con afecciones médicas graves, la criopreservación de ovocitos representa una opción atractiva para aquellas mujeres que desean aplazar la maternidad hasta una edad más avanzada. La criopreservación de ovocitos y espermatozoides, con el asesoramiento adecuado, se recomienda a los pacientes que se enfrentaran a una infertilidad debido a quimioterapia u otras terapias gonadotóxicas. Se recomienda que los pacientes sean bien informados sobre la eficacia, así como sobre los riesgos, costos y las alternativas a la criopreservación electiva.

Es bien cierto el hecho de que, sobre todo en países como México, no existe aún una cultura del médico ni del paciente que no sienten el momento adecuado para tomar la decisión de preservar sus espermas u óvulos cuando están en el trance diagnóstico de una enfermedad maligna y suelen dar prioridad a ésta y menospreciar la necesidad futura, ya que más del 80% llegarán a la edad reproductiva y muchos de ellos con sus gónadas dañadas.

Hay que distinguir ciertamente lo experimental de lo comprobado y ser muy cautos al establecerle un pronóstico al paciente. Éste depende mucho de la experiencia del centro en este tipo de tecnología y de no traspasar resultados de la bibliografía a los propios. No obstante lo anterior, se debe concluir que la preservación de la fertilidad es un hecho indiscutible en los tiempos actuales que requerirá –como se ha mencionado– concientización y culturización de médicos y pacientes.

REFERENCIAS

- Martinez F, International Society for Fertility Preservation ESHRE-ASRM Expert Working Group. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: Indications, results and future perspectives. *Fertil Steril.* 2017; 108 (3): 407-415.
- Kohler H, Billari F, Ortega J. The emergence of lowest low fertility in Europe during the 1990s. *Popul Dev Rev.* 2002; 28 (4): 641-660.
- Goldstein JR, Sobotka T, Jaslioniene A. The end of lowest-low fertility? *Popul Dev Rev.* 2009; 35 (4): 663-700.
- Ethics Committee of ASRM. Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 100 (5): 1224-1231.
- Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med.* 2017; 377 (17): 1657-1665.
- Hodes-Wertz B, Druckenmiller S, Smith M, Noyes N. What do reproductive-age women who undergo oocyte cryopreservation think about the process as a means to preserve fertility? *Fertil. Steril.* 2013; 100 (5): 1343-1349.
- Mills M, Rindfuss RR, McDonald P, te Velde E, ESHRE Reproduction and Society Task Force. Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives. *Hum Reprod Update.* 2011; 17 (6): 848-860.
- Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final data for 2017. *Natl Vital Stat Rep.* 2018; 67 (8): 1-55.
- Speroff L, Fritz M. *Técnicas de reproducción asistida en endocrinología ginecológica clínica y esterilidad.* 8^a. ed Madrid. Lippincott Williams & Wilkins. 2015. pp: 1215-1274.
- Soriano KP, Carballo E, Roque AM, Durán L, Kably A. Percepción de fertilidad de mujeres en edad reproductiva de acuerdo a su edad. *Ginecol Obstet Mex.* 2017; 85 (6): 364-373.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (19): 2500-2510.
- ISFP Practice Committee, Kim SS, Donnez J, Barri P, Pellicer A, Patrizio P et al. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphoma, leukemia, and breast cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2012; 29 (6): 465-468.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Oocyte or embryo donation to women of advanced age: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2013; 100 (2): 337-340.
- Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9 (12): 735-749.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589. *Obstet Gynecol.* 2014; 123 (3): 719-721.
- Gook DA. History of oocyte cryopreservation. *Reprod Biomed Online.* 2011; 23 (3): 281-289.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Planned oocyte cryopreservation for women seeking to preserve future reproductive potential: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril.* 2018; 110 (6): 1022-1028.
- Cobo A, García-Velasco JA, Coello A, Domingo J, Pellicer A, Remohí J. Oocyte vitrification as an efficient option for elective fertility preservation. *Fertil Steril.* 2016; 105 (3): 755-764.
- Donnez J, Dolmans MM, Diaz C, Pellicer A. Ovarian cortex transplantation: time to move on from experimental studies to open clinical application. *Fertil Steril.* 2015; 104 (5) 1097-1098.
- Diaz-Garcia C, Domingo J, García-Velasco JA, Herraiz S, Mirabet V, Iniesta I et al. Oocyte vitrification versus ovarian cortex transplantation in fertility preservation for adult women undergoing gonadotoxic treatments: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2018; 109 (3): 478-485.



Fertilización *in vitro* y evolución perinatal

In vitro fertilization and perinatal evolution

Samuel Karchmer K*

INTRODUCCIÓN

En esta era de grandes avances tecnológicos, las técnicas de reproducción asistida han evolucionado, permitiendo que en menos de cuatro décadas, se hayan logrado éxitos que no eran imaginables en el siglo pasado. El desarrollo científico en este campo ha pasado por muchas etapas, desde el inicio de la fertilización *in vitro*, en el que se realizaban ciclos naturales con la obtención de un solo embrión, hasta el desarrollo y transferencia de múltiples embriones. Esto trajo como consecuencia una mayor tasa de éxito. Sin embargo, surgió el problema del aumento en el número de embarazos múltiples de alto orden (mas de dos fetos), los cuales presentan una alta tasa de morbi-mortalidad. El embarazo de alto orden, se puede asociar con patologías que comprometen el bienestar materno y fetal como lo es la prematuridad, aborto y preeclampsia, entre otras. En la actualidad, lograr embarazos múltiples de alto orden no se considera un éxito del procedimiento, sino un fracaso.¹⁻³

Existe evidencia reciente que muestra tasas más altas de resultados adversos en embarazos únicos concebidos con fertilización *in vitro* (FIV), comparados con los concebidos espontáneamente. Actualmente, sabemos que es difícil separar los riesgos relacionados con la fertilización *in vitro* y los asociados con patología reproductiva, debido a que las pacientes de FIV, en general, tienen una edad promedio mayor, y esto se considera un factor de riesgo independiente para muchas complicaciones.³

Esta cuestión constituye un motivo de preocupación compartido entre los equipos de reproducción asistida, ginecólogos, perinatólogos, autoridades sanitarias y, cada

vez en mayor medida, por los propios pacientes. Los profesionales del ámbito de la reproducción asistida deben estar conscientes de los riesgos derivados del embarazo de alto orden fetal y de la prematuridad a la hora de la toma de decisiones encaminadas a la búsqueda eficaz de un embarazo.²

DEFINICIÓN

Se define como fertilización *in vitro* (FIV) a la técnica de reproducción asistida de alta complejidad, donde se manipulan de manera extracorpórea los gametos (femeninos y masculinos) y embriones, con el fin de conseguir un embarazo.²

La FIV puede solucionar una gran cantidad de problemas de infertilidad, sin embargo, para que tenga éxito, los espermatozoides tienen que atravesar el *cumulus oophorus* y la zona pelúcida para llegar al oolema. Cuando existe un factor masculino severo, esto no ocurre, por lo que se debe realizar la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), procedimiento en el que, con ayuda de un micromanipulador, se introduce un espermatozoide en el citoplasma del óvulo. A pesar de ser una relativamente nueva (1992), es una técnica que, después de la FIV convencional, ha tenido el mayor impacto en el tratamiento de parejas infériles.¹

ASPECTOS HISTÓRICOS

A pesar de que la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV-TE) es un procedimiento frecuente y aceptado en el mundo actual, los comienzos no fueron sencillos. Los primeros en realizarlo en seres humanos fueron Patrick Steptoe, médico ginecobieta del Hospital Distrital de Oldham, Lancashire, al norte de Inglaterra, quien introdujo la laparoscopia en ese país y Robert Edwards, quien era embriólogo y genetista del Laboratorio de Fisiología de la Universidad de Cambridge.⁴

Edwards asistió a la reunión de la Real Sociedad de Medicina en 1968, en Londres, en donde Steptoe presentó su experiencia con el uso de laparoscopia en ginecología. Al final de la reunión, el embriólogo se acercó

* Director Médico del Hospital Ángeles Lomas. Director General del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM). Profesor Titular de la Especialización de Ginecología y Obstetricia. División de Estudios Superiores, UNAM.

Correspondencia:

Dr. Samuel Karchmer K

Correo electrónico: skarchmerk@gmail.com

www.medicgraphic.com/actamedica

al ginecoobstetra porque consideraba que ésta podía resultar la mejor opción de realizar la recuperación de ovocitos en mujeres infértilas. Esto representó el inicio de más de 20 años de colaboración entre ambos hombres, lo cual condujo al nacimiento de Louise Brown, la primera "bebé probeta" en 1978, y que finalizó con la muerte de Steptoe en 1988.^{1,4}

A pesar de lograr el éxito con este procedimiento, la tasa de embarazos era muy baja, por lo que se investigaron nuevos métodos, y en 1979, se publicó el trabajo que comentaba la primera experiencia exitosa de la transferencia tubárica de óvulos. Se trataba de una paciente con obstrucción bilateral de salpinges, a la que se le dieron inductores de ovulación y se le realizó una inseminación artificial; al día siguiente, se le practicó una laparotomía con reanastomosis, en donde se le aspiraron los ovocitos y se colocaron, junto con el líquido folicular, dentro de las salpinges operadas.

La primera publicación sobre una transferencia exitosa de óvulos y espermatozoides apareció en 1983, después de que seis pacientes con historia de enfermedad pélvica inflamatoria recibieron tratamiento de estimulación ovárica. Cuando se sospechaba que iban a ovular, se les practicó una reanastomosis tubárica y luego de realizar la capacitación espermática, se mezclaron los óvulos con los espermatozoides y se colocaron dentro de las salpinges. Con ello, se lograron dos embarazos, de los cuales sólo uno llegó a término.⁴

Cuando antes se realizaban los procedimientos de FIV-TE, con frecuencia se obtenían más embriones de los que se iban a transferir, esto representaba un grave problema porque muchos de los embriones se tenían que desechar. La solución para el excedente surgió cuando, en 1983, se publicó el trabajo sobre el primer embarazo humano, producto de la congelación de un embrión de ocho células. Debido a una complicación obstétrica, el embarazo llegó sólo a las 24 semanas de gestación. Esta técnica se perfeccionó y popularizó, por lo que en la actualidad se usa en la mayoría de los centros donde se practican técnicas de reproducción asistida.

A pesar de la que la FIV-TE representó el mayor avance en tecnología reproductiva, existían parejas con infertilidad por factor masculino severo que no se beneficiaban con este procedimiento. Esto provocó que se realizaran nuevas investigaciones y se crearan nuevos instrumentos que permitieran micromanipular los gametos. De esta manera, se comenzó a realizar la disección parcial de la zona pelúcida (PZD) del ovocito, con el fin de facilitar la entrada de los espermatozoides; luego se injectaron espermatozoides por debajo de esta zona, a lo que se llamó inseminación subzonal (SUZI).^{2,4}

Durante esta época se pensaba que al tocar el citoplasma del ovocito se podía lesionar de manera que no se diera la fertilización, sin embargo, debido a un accidente de laboratorio se introdujo un espermatozoide en el citoplasma del óvulo y se vio que éste mantenía su capacidad reproductiva. Los primeros trabajos sobre embarazos y nacimientos mediante esta técnica se dieron a conocer en 1992, y actualmente la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) resulta un método indispensable en todas las unidades de reproducción asistida.

Con el objetivo de ayudar a las parejas en las que la capacidad ovocitaria está disminuida o ausente, se han usado óvulos de otras mujeres para lograr el éxito. Los primeros estudios donde se comenta sobre embarazos producto de la ovodonación fueron publicados en 1983 por Búster.^{2,4}

En México, la historia de la fertilización *in vitro* es reciente. En 1984, Kably y Alvarado del Congreso Mexicano hicieron el primer reporte sobre aspiración folicular para la obtención de ovocitos, y en 1988, Santos y Hernández publicaron el primer nacimiento de FIV-TE en nuestro país. En ese mismo año, se reportó el primer nacimiento por transferencia intratubaria de gametos (GIFT) por el Instituto Nacional de Perinatología, y a partir de entonces, ha habido más de 100 artículos en revistas nacionales e internacionales de autores mexicanos sobre este tema.¹

Aunque la mayoría de embarazos únicos concebidos por FIV no son complicados, existe evidencia reciente de tasas más altas de resultados adversos, comparados con embarazos únicos concebidos espontáneamente.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

El uso incrementado de reproducción asistida (RA) en las últimas dos décadas ha permitido que miles de parejas infértilas obtengan un embarazo, lo cual representa actualmente el 1% de todos los nacimientos y 18% de los nacimientos múltiples en EUA. Los métodos de reproducción asistida incluyen todos los tratamientos en los que los ovocitos y esperma se manipulan fuera del cuerpo humano, como la fertilización *in vitro*, con o sin inyección intracitoplasmática de esperma, cultivo embrionario, diagnóstico genético preimplantatorio, transferencia de embriones congelados o frescos, y fertilización *in vitro* con donadora de ovocitos.^{2,3}

La fertilización *in vitro* se utiliza actualmente de forma amplia, representando casi cuatro millones de nacimientos en todo el mundo y más del 1% de los nacimientos en Reino Unido. En cuanto a las complicaciones presentadas en los embarazos concebidos

por FIV, desde 1985, el Australian In vitro Fertilization Collaborative Group publicó información a cerca de 244 embarazos productos de FIV, basándose en una población pequeña. Los autores demostraron un patrón emergente de incremento de pérdidas gestacionales, embarazos ectópicos y, lo más importante, un aumento de casi tres veces de parto pretérmino comparado con la población general. Los autores postularon que el incremento de morbilidad perinatal se debía a la premurez. En un estudio de caso-control realizado en 1995 por Tanbo y colaboradores, confirmaron el incremento de la morbilidad perinatal en embarazos concebidos por FIV; la mayoría de éstos eran múltiples. Recientemente, varios estudios se han dedicado a la morbilidad en embarazos únicos concebidos por FIV. Aunque la concepción de embarazos múltiples es un factor que afecta el pronóstico perinatal, factores como la edad y la paridad también son considerables.^{1,2,4,6}

Por otro lado, la mayoría de estudios epidemiológicos están de acuerdo en atribuir la FIV a defectos congénitos, con una frecuencia de alrededor 2.5%. Estas frecuencias, conviene resaltar, corresponden a la prevalencia de defectos en el recién nacido (número total de recién nacidos afectados por uno o más defectos congénitos observados en el nacimiento y durante los primeros años de vida en la población total de recién nacidos investigados), pero no reflejan en absoluto su incidencia real. Además, las cifras de prevalencia de los defectos congénitos en una población concreta sólo poseen significado si se acompañan de las circunstancias específicas de la investigación y se incluye una definición clara de la patología evaluada con una perfecta metodología. Ésta es la razón por la que las tasas disponibles pueden variar de manera importante y que su comparación pueda conducir a errores. Además, hemos de tener en cuenta el impacto que ha supuesto la posibilidad de interrumpir el embarazo tras la detección intrauterina de gran número de patologías y defectos en el embrión y el feto. Ello conlleva a un descenso en la prevalencia de defectos congénitos al nacimiento, junto con los problemas a la hora de analizar la frecuencia de cada defecto.⁵

El principal problema que tienen la inmensa mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha radica en que suelen ser observaciones puntuales o análisis de series de casos más o menos grandes, pero muy seleccionados, por lo que es difícil llegar a obtener conclusiones válidas. Igualmente, una gran proporción de los estudios epidemiológicos que se han realizado, aparte de incluir muestras pequeñas y seleccionadas, tienen múltiples problemas, tanto de diseño como de factores de confusión no controlados.²

RIESGOS PERINATALES

Primer trimestre

Las complicaciones de primer trimestre se han subdividido en embarazos múltiples, abortos, embarazos ectópicos y síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Embarazo múltiple

Existe un incremento substancial de nacimientos múltiples posterior al uso de FIV, comparado con la concepción natural (hasta del 27% en contra del 1%). Este riesgo es directamente proporcional al número de embriones transferidos. Aunque a la mayoría de los embarazos gemelares tienen un pronóstico bueno a largo plazo, existe un incremento de riesgos.^{2,7,8}

Los métodos de FIV contribuyen significativamente al parto pretérmino y a los riesgos asociados con la premurez, debido a la tasa incrementada de embarazo múltiple. Más del 30% de los embarazos de FIV son gemelares o de alto orden fetal (tres fetos en adelante) y más de la mitad (51%) de los neonatos son producto de gestaciones múltiples, lo que representa una frecuencia de 15 a 20 veces mayor que una concepción espontánea. Además, los embarazos gemelares monocigóticos monocoriónicos, que tienen riesgos perinatales adicionales, ocurren en el 1 a 4.5% de los embarazos de FIV, una tasa significativamente mayor al 0.45% observada en ovulaciones espontáneas.^{9,10}

El efecto perinatal de los embarazos triples o de alto orden fetal como resultado de FIV se mantiene presente, con el 45% de nacimientos antes de la semana 32. Sin embargo, debido a que los embarazos gemelares representan la mayor parte de los embarazos múltiples en FIV, su efecto perinatal y de morbilidad infantil es aún más evidente. En comparación con los embarazos únicos concebidos por FIV, los gemelares tienen, en promedio, una edad al nacimiento menor de tres semanas de gestación y un peso promedio al nacer menor de 800 a 1,000 g.

En el Danish National Birth Cohort, el riesgo de parto pretérmino (menor a 37 semanas de gestación) en gemelos concebidos por FIV fue de 10 veces mayor, y el riesgo de parto pretérmino temprano (menor de 32 semanas de gestación) fue de siete veces mayor que en los embarazos únicos concebidos por FIV.³

La mortalidad perinatal está duplicada en los embarazos gemelares concebidos por FIV comparada con los embarazos únicos, pero el seguimiento a largo plazo de estos embarazos es difícil de interpretar, debido a limitaciones metodológicas.

Aunque el pronóstico de los embarazos gemelares concebidos por FIV es peor que los embarazos únicos conce-

bidos por FIV comparado con los gemelares espontáneos, este pronóstico no difiere. La incidencia de prematuridad, el bajo peso al nacer y ser pequeño para la edad gestacional son similares; la mortalidad perinatal disminuye en los gemelos concebidos por FIV. También no existe diferencia en la frecuencia de anomalías congénitas.²

La American Society for Reproductive Medicine (ASRM) y la Society of Assisted Reproductive Technology han publicado recientemente guías para limitar el número de embriones transferidos por ciclo, a fin de reducir la tasa de embarazos múltiples. Varios centros europeos han demostrado la eficacia de la transferencia electiva de un solo embrión con el objetivo de evitar la incidencia de embarazo múltiple, manteniendo tasas de embarazo aceptables en pacientes con buen pronóstico.⁵

Las pacientes consideradas con buen pronóstico para la transferencia de un solo embrión incluyen a mujeres menores de 35 años que se encuentran en su primer ciclo de FIV, con embriones de buena calidad morfológica y con suficientes embriones de calidad para criopreservación. Sin embargo, a pesar de que la transferencia de un solo embrión es más frecuente en Europa, en el 2002 esto ha representado sólo el 13.7% de los procedimientos.³

Abortos

La pérdida espontánea de embarazos en el primer trimestre es mayor en los embarazos concebidos por FIV. La causa no se ha establecido completamente, pero intervienen factores coexistentes como enfermedad tubaria, anomalías uterinas, factores trombofílicos y endometriosis. El incremento de la edad materna y de las aberraciones cromosómicas son factores importantes. En una revisión de 2,705 ciclos de FIV en mujeres mayores de 40 años, Klipstein et al. encontraron una tasa global de aborto espontáneo del 32.6 (23.9-66.7%).⁵

El estudio de Sala y colaboradores reportaron una mayor tasa de aborto espontáneo en embarazos únicos concebidos por FIV/ICSI (OR 5.0; IC_{95%} 2.2-11.9) comparado con embarazos gemelares concebidos por FIV (OR 3.0; IC_{95%} 1.9-9.9). Estos autores concluyeron que una mayor tasa de implantación pudiera reflejar una mejor función uterina. Papanicolaou y colaboradores demostraron que las pérdidas gestacionales tempranas son mayores después de una transferencia de un embrión de tres días (26.8%) en comparación con la transferencia de un embrión en blastocisto (17.2%). Esta diferencia puede ser resultado de la selección subóptima de embriones y de la asincronía entre el endometrio y el embrión.^{2,3,6}

El diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) y el tamizaje genético preimplantatorio (TGP) de embriones son estudios recién acoplados a las técnicas de reproducción asistida. Munne y colaboradores compararon la tasa

espontánea de aborto después de DGP y reportaron una tasa promedio de aborto menor en el grupo de DGP en comparación con el grupo que no se realizó DGP.¹¹

Embarazo ectópico

Uno de los múltiples factores implicados en el aumento de la incidencia de embarazo ectópico es la técnica de reproducción asistida. Las series más actuales de estudios multicéntricos señalan una incidencia de 4-6% en la FIV, lo cual triplica la incidencia de esta patología en la población general. En todas las series publicadas, la localización más frecuente es la tubárica.¹²

La incidencia de embarazo ectópico es de 1.1% en el Reino Unido, y se ha mantenido estático en los recientes años. Once defunciones debidas a ectópicos rotos fueron reportadas; de éstas, siete fueron extrauterinos y cuatro cornuales. El embarazo cornual representa un 2 a 4% de los embarazos ectópicos y tiene una mortalidad del 2 a 2.5%. La incidencia de embarazo ectópico en mujeres en tratamientos de FIV depende de la presencia de patología tubárica, endometriosis y otros factores no tubáricos. Clayton et al. reportaron una incidencia del 2.1% de concepciones ectópicas en un estudio de 94,118 embarazos concebidos por FIV.^{2,12,13}

La incidencia de embarazo heterotópico es mayor en las pacientes en las que se les realiza una FIV (0.7-1.2%) que en las embarazadas espontáneamente (0.15%). En esos casos, se recomienda la inyección de metotrexate o de cloruro de potasio dentro del saco gestacional. Con ello se logra la desaparición del embarazo ectópico sin alterar el intrauterino.

Los mecanismos por los cuales los embriones pueden llegar a la luz tubárica son los siguientes:

- Volumen del medio de cultivo.** El volumen durante la transferencia desempeña un papel de migración de embriones. Se aumenta el riesgo con volúmenes superiores a los 80-90 microlitros.¹³
- Manipulación uterina.** Puede ser en el fondo en el cérvix y producir contracciones uterinas, movilizando los embriones hacia las tubas uterinas.
- Localización de la transferencia.** Si se realiza en el fondo uterino, aumenta las posibilidades de migración.

Otros factores que pueden contribuir al embarazo ectópico son:

- Patología tubárica.** Existe una alta incidencia de factor tubárico patológico entre las pacientes sometidas a FIV. Esta distorsión anatómica de las trompas implica la alteración de su correcta funcionalidad. Por otra

parte, el antecedente de salpingectomía representa un importante factor de riesgo para sufrir embarazo ectópico cornual homolateral.

2. **Volumen ovárico.** La distorsión anatómica transitoria de las trompas como consecuencia del aumento de volumen de los ovarios, tras la estimulación, también podría desempeñar un factor de riesgo importante.^{2,12}
3. **Estrógenos.** Existen algunos estudios que indican un efecto nocivo de altos niveles de estrógenos sobre el peristaltismo tubárico.
4. **Progesterona.** También se ha señalado que la elevación prematura de progesterona en los ciclos de estimulación ovárica podría desempeñar un papel predisponente, ya que favorecería la apertura del istmo tubárico y la relajación del miosálpinx.²

HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) se considera una complicación iatrogénica de la FIV, el cual pone en peligro la vida de la paciente; constituye una patología compleja y multiorgánica en su forma severa. Abramov et al., en 1998, demostraron tasas altas de gestación múltiple, aborto espontáneo (29.8%), prematuridad (44%), bajo peso al nacer (62.1%), hipertensión inducida por el embarazo (13.2%), diabetes gestacional (5.9%), DPPNI (4.4%) y cesárea (44.1%) en embarazos complicados por SHO.³

Recientemente, se ha demostrado que el pronóstico de los embarazos complicados con SHO no difiere mucho de los embarazos concebidos por FIV. En años recientes, se ha utilizado metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. La coadministración de metformina con FIV no mejora el pronóstico del embarazo ni la tasa de nacidos vivos, pero reduce el riesgo de SHO (OR 0.21; IC_{95%} 0.11-0.41).³

SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE

Placenta previa

En 1995, Verlaenen et al. observaron un incremento de cuatro veces de placenta previa en 140 embarazos concebidos por FIV comparado con controles. Recientemente, Romundstad y et al. reportaron, en un estudio realizado en Noruega, un incremento de seis veces de placenta previa en embarazos únicos concebidos por RA comparados con embarazos concebidos espontáneamente. Entre estas mujeres, el riesgo de placenta previa fue de tres veces en embarazos concebidos por FIV comparado con concepciones espontáneas. Los

autores sugirieron que una proporción importante era atribuible a las técnicas de reproducción asistida. La colocación de los embriones en la mitad inferior de la cavidad uterina y los movimientos miometrales originados en el fondo uterino que se dirigen hacia el cérvix durante la fase secretora temprana pueden ocasionar la implantación del embrión en la parte inferior del útero.¹⁴⁻¹⁶

Hipertensión gestacional y desprendimiento placentario

La asociación entre la preeclampsia y la FIV fue descrita en 1992 por Tan y colaboradores. En 1998, fue comentada por Maman y, en 2004, por Jackson. Shevell et al. reportaron un incremento de 2.7 veces de preeclampsia en embarazos concebidos por FIV. En su revisión, Allen y Wilson reportaron un incremento de dos veces hipertensión gestacional y de desprendimiento placentario en mujeres con embarazos concebidos por FIV, en comparación con controles. Este postulado menciona que existe una diferencia en la formación del corion cuando el embrión madura *in vitro*, causando una placentación anormal, tanto en localización como en función. No obstante, no existe hasta el momento evidencia que sugiera que el proceso de FIV por sí mismo contribuya a estas alteraciones. La paridad y edad materna también son factores que incrementan el riesgo de estas enfermedades.

Las madres con embarazos gemelares concebidos por FIV o FIV/ICSI tienen un mayor riesgo de hipertensión gestacional comparados con embarazos únicos concebidos por FIV o FIV/ICSI. Las mujeres que concibieron con donación de ovocitos tienen mayor riesgo de diabetes gestacional e hipertensión gestacional, lo cual puede ser un fenómeno asociado con la edad.^{3,6,15,17}

Recientemente Woldringh et al. asociaron la reserva ovárica disminuida con preeclampsia y demostraron que la capacidad de respuesta de los ovarios a la estimulación con FSH en un ciclo de FIV está asociada con un incremento de incidencia de preeclampsia en un embarazo subsecuente.⁵

Diabetes gestacional

Allen y Wilson reportaron un incremento de dos veces mayor en diabetes gestacional en embarazos concebidos por tratamientos de reproducción asistida.

Vía de resolución del embarazo

Algunos autores han sugerido un incremento de la tasa de cesárea en embarazos concebidos por FIV. Shevell encontró una incidencia de dos veces de cesárea en este tipo de pacientes. Este hallazgo se complementa con el de Allen y

Wilson, quienes demostraron un incremento de dos veces de la tasa de inducción de parto en embarazos únicos y gemelares concebidos por FIV/ICSI en comparación con concepciones espontáneas. Kallen utilizó el registro nacional de nacimientos sueco para identificar a los embarazos concebidos por FIV entre 1982 y 2001. Ellos demostraron que las intervenciones como la cesárea (OR 1.38; IC_{95%} 1.32-1.43) y la inducción de parto (OR 1.37; IC_{95%} 1.29-1.46) eran más frecuentes en embarazos únicos concebidos por FIV comparados con embarazos espontáneos. Se piensa que este incremento de la tasa de cesárea es reflejo de la ansiedad de la paciente y de la decisión del médico, más que por una razón patológica o fisiológica.^{2,3}

Estrés

Las pacientes con embarazos únicos o gemelares concebidos por FIV/ICSI tienen de dos a siete veces mayor necesidad de atención médica y hospitalización. Aunque no existen diferencias de estrés entre primigestas con embarazos únicos espontáneos y concebidos por FIV, la concepción múltiple por FIV ocasiona un mayor nivel de estrés en comparación con embarazos únicos concebidos por FIV.

En general, las mujeres con embarazos únicos concebidos por FIV tienen mayor riesgo para preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa y mortalidad perinatal; también tienen un mayor riesgo relativo para inducción de parto, cesárea de urgencia y electiva. En un estudio prospectivo de 36,000 embarazos, existió un incremento en la incidencia de placentación anormal en embarazos concebidos por FIV, incluyendo un riesgo relativo de 2.4 veces para desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y un riesgo relativo de seis veces de placenta previa comparado con controles.^{5,6}

Riesgos neonatales

Se ha demostrado que existe un incremento en la frecuencia de hemorragia ventricular en embarazos concebidos por FIV aun controlando la edad gestacional, embarazo múltiple y peso al nacimiento.

Anormalidades congénitas

Uno de los efectos más evaluados en embarazos concebidos por FIV son los defectos al nacimiento. A pesar de numerosos estudios, los resultados son poco certeros, debido a la metodología, incluyendo muestras inadecuadas de anomalías específicas, inexactitud en el diagnóstico del defecto, efectos de confusión como la causa de infertilidad y un efecto contribuyente de la genética de los padres.¹⁸

Un metaanálisis de la prevalencia de defectos al nacimiento en neonatos concebidos por FIV e ICSI reveló un RR de 1.29 (IC_{95%} 1.01-1.67). En un registro finlandés de malformaciones congénitas, que incluyó 4,559 neonatos concebidos por FIV, 4,467 neonatos concebidos por otros métodos de reproducción asistida y 27,078 controles, el RR ajustado para malformaciones fue de 1.3 (IC_{95%} 1.1-1.6). El riesgo estaba incrementado en neonatos masculinos producto de embarazo único y disminuido en neonatos femeninos producto de embarazos múltiples. Los neonatos masculinos concebidos por FIV tuvieron en particular anomalías urogenitales y musculoesqueléticas.¹⁹

Aunque la asociación entre FIV y anomalías congénitas es fuerte en casos de defectos específicos, existe insuficiente poder para evaluar esto con más detalle. Las malformaciones con mayor asociación son las hipospadias, otras anomalías genitourinarias, defectos del tubo neural, gastrointestinales y cardiovasculares.

La hipospadia fue el defecto con mayor riesgo (tasa de 76 por cada 10,000 nacimientos concebidos por FIV comparada con 29 por cada 10,000 nacimientos de control) en el registro finlandés. Por lo tanto, el efecto de la infertilidad, de la FIV y de otras técnicas de reproducción asistida en los defectos al nacimiento parece real pero pequeño.²⁰

Muchos estudios han evaluado el riesgo de anomalías congénitas en embarazos concebidos por FIV/FIV-ICSI, pero éstos han sido limitados debido a las muestras insuficientes y definiciones variables de malformaciones. Hanson et al. demostraron un incremento dos veces mayor de presentar malformaciones congénitas mayores en embarazos únicos y gemelares concebidos por FIV-ICSI.⁷

Anormalidades cromosómicas

Existe un incremento leve con respecto a las anormalidades cromosómicas estructurales y numéricas, especialmente en casos de ICSI para manejo de factor masculino. En una revisión de 8,319 neonatos concebidos por ICSI, se observó un incremento mínimo pero significativo de aneuploidías sexuales de *novo* (0.6% comparado con 0.2%) y anomalías estructurales autonómicas (0.4% comparado con 0.07%). Para este tipo de alteraciones no es posible distinguir entre el efecto del tratamiento y el efecto de la etiología de la infertilidad, debido a que los hombres infériles tienen mayor frecuencia de anormalidades cromosómicas, incluyendo microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y y translocaciones. De forma similar, las mujeres en tratamientos de FIV tienen mayor frecuencia de anormalidades cromosómicas.^{3,19}

No está claro si estas anormalidades se deben a la transmisión genética por parte de los padres o por el proceso

de FIV. Los hombres infértils pueden tener cariotipos anormales en el 13.7% en casos de azoospermia y de 4.6% en casos de oligozoospermia. Los pacientes con oligozoospermia frecuentemente presentan anomalías autosómicas (translocaciones robertsonianas y recíprocas). Actualmente, se realizan de rutina el cariotipo para fibrosis quística (gen regulador transmembrana CFTR) y para delecciones del cromosoma Y en pacientes con azoospermia, oligozoospermia y teratozoospermia.²⁰

Aproximadamente del 10 a 15% de los pacientes con azoospermia y del 5 a 10% de las oligozoospermias severas tienen microdelecciones del brazo largo del cromosoma Y. Los neonatos masculinos pueden padecer estas mismas microdelecciones como sus padres. Los reportes de asociación de la FIV y el síndrome de Beckwith-Wiedemann sugieren un incremento de riesgo de seis veces, con una incidencia basal de 1.3/100,000 recién nacidos. Estos desordenes de impronta se asocian con una reproducción asistida, sin embargo, no existe una explicación clara de la causa.^{5,19}

Se han utilizado diversas maneras para obtener material genético que permita un análisis directo o indirecto del genoma embrionario preimplantación; entre ellas, se cuentan la biopsia de cuerpo polar, la biopsia de blastómera en el embrión en etapa de clivaje y la biopsia de trofoectodermo en el embrión en su etapa de blastocisto.

La biopsia de cuerpo polar se ha utilizado para descartar la existencia de alteraciones cromosómicas o de determinados genes mutantes en el ovocito. De esta manera, se logra cubrir una parte importante de las posibles alteraciones cromosómicas del embrión a formarse, pues se considera que la mayor parte de ellas proviene de defectos a nivel del genoma del ovocito. Esta modalidad es claramente menos invasiva que la biopsia de blastómera, lo que parece traducirse en un aumento en las tasas de embarazo. Los ovocitos sometidos a este procedimiento parecen mantener indemne su capacidad de dar origen a un embrión viable una vez fertilizados. Además, la biopsia de cuerpo polar permite un mayor lapso de tiempo para el análisis del material genético y la posterior toma de decisiones sobre la selección los embriones a transferir.¹¹

La biopsia de cuerpo polar tiene ciertas desventajas. En primer lugar, no permite la detección de alteraciones cromosómicas de origen paterno y de alteraciones originadas en los procesos de fertilización (por ejemplo, la polispermia) o embriogénesis. En segundo lugar, la determinación del sexo genético del embrión para la prevención de enfermedades ligadas al cromosoma X está fuera de su alcance. Por último, esta técnica sólo permite un análisis indirecto del ovocito, y por ende, del embrión resultante, pues éste se deduce del estudio del cuerpo polar que contiene un genotipo complementario al del ovocito.²

La biopsia de blastómera en el embrión en clivaje en su estado de seis a 10 células (tercer día de cultivo) es la modalidad más frecuentemente utilizada hoy en día. En esta etapa, las blastómeras son aún células totipotenciales y la biopsia de una o dos blastómeras no disminuye de manera drástica la masa celular del embrión. Por tal motivo, el procedimiento no afecta la capacidad de desarrollo del mismo, lo que ha sido comprobado por varios autores. Durante este tercer día de cultivo, se realiza la biopsia de blastómera en la mañana, el análisis genético del material obtenido y la transferencia de los embriones seleccionados en la tarde. Algunos centros tienen como alternativa la transferencia de los embriones en la mañana siguiente (cuarto día de cultivo) o la prolongación del cultivo hasta que éstos logren llegar a su estado de blastocisto.^{2,7}

La biopsia de blastómera presenta ciertas dificultades técnicas; constituye un procedimiento con mayor grado de invasividad al embrión que la biopsia de cuerpo polar. Además, al igual que este último, implica la manipulación de estructuras microscópicas que pueden perderse fácilmente en su procesamiento y que, en ocasiones, no aportan el material genético óptimo para el análisis.

Otra desventaja de la biopsia de blastómera constituye la posibilidad de error generado por el análisis de una sola blastómera debido a la alta incidencia de mosaicismo (25 a 30%) en los embriones en clivaje. Este margen de error puede ser disminuido mas no abolido por la biopsia y análisis de dos o más blastómeras. El significado del mosaicismo a nivel del embrión aún no está claramente determinado. Al parecer, su importancia depende de la proporción de células cromosómicamente anormales en el embrión. Esto implica la posibilidad de desarrollo de fetos normales a partir de embriones con una pequeña cantidad de células anormales, debido a la menor capacidad proliferativa de las células anormales o a que un determinado porcentaje de células normales genera el desarrollo de un feto fenotípicamente normal. Otra posibilidad parece ser que el desarrollo normal o anormal depende del destino final de las células con alteraciones cromosómicas, la masa celular interna o el trofoectodermo.^{2,15}

Una tercera modalidad la constituye la biopsia de tejido extraembrionario realizada al blastocisto. Luego de cinco a seis días de cultivo, algunos embriones logran llegar a esta etapa. Para este momento han surgido dos tipos celulares: la masa celular interna que dará origen al feto y la capa epitelial externa que dará origen al trofoectodermo. En esta última estructura, es el lugar donde se toma la biopsia, con el fin de evitar un procedimiento invasivo sobre las células encargadas de formar el feto. Por tal motivo, la biopsia de trofoectodermo supone una menor agresión al verdadero tejido embrionario (la masa celular interna). Sin embargo,

se debe tener en cuenta que con esta modalidad se tendrá un menor número de embriones disponibles para el diagnóstico, pues se ha encontrado que sólo de un 30 a 60% de ellos logran llegar al estado de blastocisto en condiciones *in vitro*. Otro punto a tener en cuenta es el hecho de que el genoma de algunas células del trofoectodermo puede no ser representativo de las células en la masa celular interna. Esto se debe al fenómeno común de mosaicismo entre los embriones en etapa de clivaje y al destino final de aquellas células con anomalías cromosómicas (masa celular interna vs trofoectodermo).¹¹

Neurodesarrollo en la infancia

Una revisión del desarrollo a largo plazo en infantes concebidos por FIV ha demostrado que la mayoría de los pacientes tienen un desarrollo normal. Sin embargo, estos estudios sufren de limitaciones metodológicas, incluyendo bajo poder estadístico, selección, grupos de comparación inadecuados y falta de seguimiento.

Un estudio reciente con metodología adecuada demostró un incremento general del riesgo relativo para parálisis cerebral (RR 3.7) y sospecha de retraso en el desarrollo (RR 4). La frecuencia alta de embarazos gemelares con prematuridad asociada y bajo peso al nacer explicó la mayoría de los casos de riesgo incrementado para alteraciones neurológicas. No obstante, los embarazos únicos concebidos por FIV tienen un riesgo relativo incrementado de 2.8 veces para parálisis cerebral comparados con los controles; el incremento de riesgo para parálisis cerebral asociado con los embarazos concebidos por FIV no se presentó después de considerar la prematuridad como factor independiente en un método multivariado. Por lo tanto, esta condición se atribuye mayormente al nacimiento pretérmino en los embarazos concebidos por FIV.^{3,18}

Otros riesgos potenciales

Existe también datos inconclusos sobre el incremento de desórdenes de impronta genética como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el síndrome de Angelman y la enfermedad de Russell-Silver, los cuales son relativamente raros en la población general (desde uno por cada 100,000 hasta uno por cada 300,000).

En un estudio de pacientes concebidos por FIV, se observó un incremento de 18 veces en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, pero, aun así, esta enfermedad resultó relativamente rara (uno por cada 4,000). Aunque estas observaciones son causa de preocupación, debido a las sugerencias de estudios en animales *in vitro* del efecto de los tratamientos de reproducción asistida sobre los

efectos epigenéticos, la mayoría de estos estudios son de tipo casos-control.^{15,18}

Existe menos evidencia sobre el riesgo de cáncer en la infancia, pero la mayoría de los estudios no encontró un incremento de cáncer, exceptuando el retinoblastoma. En un estudio en Holanda, se reportaron cinco casos de retinoblastomas. Se estimó una incidencia de retinoblastoma en pacientes concebidos por FIV de uno en 17,000 nacidos vivos, y se calculó un riesgo relativo de 4.9 o 7.2, considerando la cantidad de pacientes en seguimiento, la cual es de 1.5% y 1.0%, respectivamente (*Tabla 1*).³

CONCLUSIÓN

El uso incrementado de reproducción asistida (RA) en las últimas dos décadas ha permitido que miles de parejas infértiles obtengan un embarazo. Existe un incremento substancial de nacimientos múltiples posterior al uso de FIV en comparación con la concepción natural. Este riesgo es directamente proporcional con el número de embriones transferidos.

Como consecuencia, surge el problema del aumento en el número de embarazos múltiples de alto orden, los cuales presentan una alta tasa de morbilidad. El embarazo de alto orden se puede asociar con patologías que comprometen el bienestar materno y fetal, como lo es la prematuridad, aborto y preeclampsia, entre otras.

Aunque la mayoría de embarazos únicos concebidos por FIV no son complicados, existe evidencia reciente de tasas más altas de resultados adversos comparados con embarazos únicos concebidos espontáneamente.

Las mujeres con embarazos únicos concebidos por FIV tienen un mayor riesgo para preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa y mortalidad perinatal, también tienen un mayor riesgo relativo para inducción de parto, cesárea de urgencia y electiva.

Existe un incremento leve en las anomalías cromosómicas estructurales y numéricas, especialmente en casos de ICSI para manejo de factor masculino, debido probablemente a que se prescinde de la selección del espermatozoide más apto y todavía se desconocen los mecanismos de selección espermática en la especie humana.²¹ Se ha reportado un incremento del riesgo de muerte perinatal e infantil en embarazos concebidos por FIV. Esta asociación puede ser atribuida principalmente a los embarazos múltiples.

Actualmente, sabemos que es difícil separar los riesgos relacionados con la fertilización *in vitro* y los asociados con patología reproductiva, pero deben ser conocidos por los médicos que se enfrentan a estas técnicas de alta complejidad de manera cotidiana en su práctica clínica.

Tabla 1: Resultados adversos potenciales en embarazos únicos concebidos por FIV.³

Riesgos perinatales	Riesgo absoluto (%)	OR (IC _{95%})
Parto pretérmino	11.5	2.0 (1.7-2.2)
Bajo peso al nacer < 2,500 g	9.5	1.8 (1.4-2.2)
Muy bajo peso al nacer < 1,500 g	2.5	2.7 (2.3-3.1)
Pequeño para edad gestacional	14.6	1.6 (1.3-2.0)
Admisión a UCIN	17.8	1.6 (1.3-2.0)
Óbito	1.2	2.6 (1.8-3.6)
Mortalidad neonatal	0.6	2.0 (1.2-3.4)
Parálisis cerebral	0.4	2.8 (1.3-5.8)
Riesgos maternos		
Preeclampsia	10.3	1.6 (1.2-2.0)
Placenta previa	2.4	2.9 (1.5-5.4)
DPPNI	2.2	2.4 (1.1-5.2)
Diabetes gestacional	6.8	2.0 (1.4-3.0)
Cesárea	26.7	2.1 (1.7-2.6)
Riesgos genéticos		
Desórdenes epigenéticos o de imprinting	0.03	17.8 (1.8-432.9)
Defectos mayores	4.3	1.5 (1.3-1.8)
Anormalidades cromosómicas (post-ICSI)		
Aneuploidias cromosómicas sexuales de novo	0.6	3.0
Anormalidades autosómicas estructurales	0.4	5.7

REFERENCIAS

- Tlapanco RB. *Ginecología y Reproducción Humana*. México, COMEGO, 2006: p. 273.
- Ballesteros A. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana*. 2^a. edición. Madrid, McGraw-Hill Interamericana; 2000: pp. 3-142.
- Morice P, Josset P, Chapron C, Dubuisson J. History of infertility. *Hum Reprod Update*. 1995; 1 (5): 487-504.
- Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW. Infertility assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2007; 109 (4): 967-977.
- Mukhopadhyaya NA, Arulkumaran S. Reproductive outcomes after *in vitro* fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19 (2): 113-119.
- Tanbo T, Dale PO, Campbell S et al. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol*. 1995; 86 (2): 188-192.
- Beltrán-Montoya J, Reyes-Muñoz E, Cruz-Rivera E, López-Villaseñor B, De la Jara-Díaz JF, Herreras-Canedo T. Resultados perinatales adversos en mujeres mexicanas con embarazos gemelares por reproducción asistida vs gemelares espontáneos. *Ginecol Obstet Mex*. 2012; 80 (7): 445-453.
- Rubio-Cid P, Álvarez-Silvares E, Alves-Pérez MT, García-Lavandeira S, Pérez Adán M. Resultados perinatales de las gestaciones gemelares concebidas mediante fecundación *in vitro* vs espontáneas. *Ginecol Obstet Mex*. 2015; 83: 602-613.
- Kissin DM, Kulkarni AD, Mneimneh A, Warner L, Boulet SL, Crawford S et al. Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology: an opportunity for prevention. *Fertil Steril*. 2015; 103 (4): 954-961.
- Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW Jr, Kissin DM, Gallo MF, Macaluso M et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med*. 2013; 369 (11): 2218-2225.
- Munné S, Fischer J, Warner A, Chen S, Zouves C, Cohen J; Referring Centers PGD Group. Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study. *Fertil Steril*. 2006; 85 (2): 326-332.
- Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*. 2006; 107 (3): 595-604.
- Huang B, Hu D, Qian K, Ai J, Li Y, Jin L et al. Is frozen embryo transfer cycle associated with a significantly lower incidence of ectopic pregnancy? An analysis of more than 30,000 cycles. *Fertil Steril*. 2014; 102 (5): 1345-1359.
- Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta praevia with a history of caesarean delivery and abortion: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177 (5): 1071-1078.
- Shevell T, Malone FD, Vidaver J, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2005; 106 (5 Pt 1): 1039-1045.
- Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D et al. Perinatal Outcomes Associated with Assisted Reproductive Technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *Fertil Steril*. 2015; 103 (4): 888-895.

17. Tandberg A, Klungsøy K, Romundstad LB, Skjærven R. Pre-eclampsia and assisted reproductive technologies: consequences of advanced maternal age, interbirth intervals, new partner and smoking habits. *BJOG*. 2015; 122 (7): 915-922.
18. Zádori J, Kozinszky Z, Orvos H, Katona M, Kaáli SG, Pál A. The incidence of major birth defects following *in vitro* fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2003; 20 (3): 131-132.
19. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M; German ICSI Follow-Up Study Group. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2004; 81 (6): 1604-1616.
20. Kupka MS, Dorn CM, Richter ON, Felberbaum RL, Vander HS. Impact of reproductive history on *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German IVF Registry. *Fertil Steril*. 2003; 80 (3): 508-516.
21. Palomba S, Santagni S, Gibbins K et al. Pregnancy complications in spontaneous and assisted conceptions of women with infertility and subfertility factors. A comprehensive review. *Reprod Biomed Online*. 2016; 33 (5): 612-628.
22. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following *in vitro* fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004; 103 (3): 551-563.

www.medigraphic.org.mx



Consideraciones éticas en la reproducción asistida

Ethical considerations in assisted reproduction

Samuel Karchmer K*

La reproducción asistida ha producido progresos médicos y tecnológicos enormes e impensados en la medicina reproductiva. Estos avances han abierto innumerables interrogantes que se han intentado contestar con la confección de numerosos códigos de ética dictados en varios países, con conclusiones y lineamientos diferentes de acuerdo con la idiosincrasia y antecedentes culturales de los países en cuestión.

En la toma de decisiones éticas, la virtud de la prudencia es la que debe regir los actos. Debe conocerse la ética normativa, es decir, la que otras personas o instituciones sabiamente han propuesto sobre este punto. Este es el momento en que la conciencia, que es la moralidad, toma la decisión como respuesta a la ética personal. Sólo uno es capaz y responsable de la intimidad de sus actos ante la sociedad, sea uno mismo religioso o no.

La toma de decisiones éticas debe basarse en la consideración de determinados principios que deben guiarnos en cada situación, y aun en cada caso. El primero de ellos es el respeto de la persona humana, que incluye la autonomía de las personas capaces y la protección de las que no lo son.¹

En la mayoría de las consideraciones sobre ética médica hay que tener en cuenta diversos componentes, como son:

1. La paciente y su médico como entes separados en interacción.
2. La familia de la paciente, el marido y el producto de la concepción.
3. La sociedad en que estos individuos y núcleos familiares se desenvuelven.

4. Las experiencias habidas con el procedimiento metodológico considerado y si no hay ninguno de los requisitos imprescindibles para su aplicación.
5. La legislación vigente o en vías de materialización que rige la deontología médica, definida como el estudio de los principios, fundamentos y sistemas de moral en ese país, área o región.
6. Los factores religiosos involucrados que varían de acuerdo con las pacientes que han de someterse al procedimiento, el médico que lo aplica y las sociedades que se consideren.

Veamos primero la posición del especialista que tiene que aplicar un procedimiento o responder a los pedidos de las pacientes corrientes y habituales; su decisión final se apoyará en el estudio del problema médico, en la evaluación de su severidad, en la necesidad de su corrección y, seguramente, el facultativo consultará los códigos de ética cuando existan, para que lo ayuden en la evaluación y racionalización del problema. Los códigos de ética se refieren a situaciones generales y, por lo común, dejan un amplio campo abierto a la interpretación personal. El médico decidirá analizar la situación, aunque hay algunos —o la gran mayoría— que no lo hacen o lo hacen muy ligeramente según sus conocimientos de ética, su sentido común, sus antecedentes culturales, educacionales y religiosos, las normas legales existentes y el consejo de países y superiores para evaluar si su conducta actual o futura ha de ser correcta o incorrecta, lo que en última instancia representa un juicio ético.

La ética no es otra cosa que el estudio de los juicios de apreciación referentes a la conducta humana susceptibles de ser calificados desde el punto de vista del bien y del mal; sea en lo que se refiere a una sociedad determinada, sea de modo absoluto. Es ahí donde la responsabilidad del médico y de la institución donde trabaja juega un papel fundamental. Por lo tanto, será siempre él quien deberá responder por sus acciones y quien, en última instancia, tendrá que aceptar la responsabilidad por ellas.

Ha sido un principio, generalmente aplicado, que todo lo que beneficia a un ser humano desde el punto de vista

* Director Médico, Hospital Ángeles Lomas. Director General del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM).

Correspondencia:

Dr. Samuel Karchmer K
Correo electrónico: skarchmerk@gmail.com

www.medicgraphic.com/actamedica

integral debe considerarse ético. Este principio fundamental debe estar sobre todo en el beneficio y la protección del niño, producto de la concepción. Los adultos tienen, o deben tener, mecanismos de defensa y de adaptación bien establecidos, mientras que los niños no, lo que los hace muy vulnerables. Si alguien tiene que sufrir consecuencias indeseables de una decisión, que sean siempre los adultos y no los niños.

Los médicos han entrado en contacto con un derecho que se considera inalienable: el derecho a la reproducción.

Hay dos situaciones que deben tenerse en cuenta:

- A) El derecho inalienable a la reproducción natural en el que la pareja involucrada toma sobre sí todas las responsabilidades del acto y del ejercicio del mismo. Éste ha sido reconocido, generalmente, como "el derecho de hombres y mujeres adultos a casarse y fundar una familia". El médico puede estar sólo involucrado cuando trata factores de infertilidad en esas parejas, pero las consecuencias finales del ejercicio de ese derecho y la responsabilidad del bienestar del niño nacido de esa unión son de la exclusiva incumbencia de ellas.

Si la abrogación o al menos su regulación se ha aceptado en algunas sociedades para preservar un bien que es o se considera superior, es claro que no se trata de un derecho absoluto y que éstas deben exigir que, quienes lo ejerzan libremente, garanticen al menos el bienestar y la seguridad de los descendientes. La educación, incentivos, modificaciones de conducta y penalidades deben asegurar que las responsabilidades inherentes al ejercicio de esa libertad sean adoptadas plenamente por la pareja en cuestión, fundamentalmente, para protección del niño y para impedir que los excesos en el ejercicio de esa libertad recaigan sobre terceros o sobre la sociedad en general. Los resultados del uso irrestricto e irresponsable de esas libertades se están viendo en muchos países y, lamentablemente, las consecuencias recaen inevitablemente sobre los niños nacidos por el derecho inalienable e irrestricto a reproducirse.

- B) Si el derecho a la reproducción natural es considerado fundamental en legislaciones y códigos nacionales e internacionales, es lógico pensar que el derecho a la reproducción asistida también lo será. Y ese es otro problema para legisladores, jueces y entidades encargadas de controlar. Aquí el papel médico es diferente. En muchas circunstancias, quizás en la mayoría, él es llamado a colaborar en la solución de problemas médicos y a aplicar la tecnología necesaria para la solución

de la esterilidad de la pareja; en ese caso, su papel es legítimo y no deja lugar a muchas interrogantes. En otros casos, es llamado a participar en la solución de problemas que no involucran la salud reproductiva, y por lo tanto, el componente médico del ejercicio profesional desaparece y sólo se le solicita para que aplique sus conocimientos técnicos en la solución de esas situaciones. De esta manera, no tiene ninguna posibilidad de juzgar la situación médica y hasta se le recomienda que no debe ni siquiera pensar en la situación que se pretende corregir, so pena de ser considerado prejuiciado como opositor al derecho individual e inalienable a la reproducción, o bien con mentalidad paternalista.

Cada uno de nosotros debe mirar cuidadosamente este aspecto de la cuestión, no en lo que se refiere a la situación que se plantea y que se pretende solucionar, que no es de la jurisdicción del facultativo, sino en lo que concierne al papel y a la participación del médico en esas circunstancias. ¿Está el médico dispuesto a desempeñar ese rol o no? si lo está, debe ser consciente de que cuando algo resulte equivocado, no puede esperar a que se le juzgue como médico, sino como técnico aplicando una tecnología, la cual debe ser médica necesaria, éticamente impecable y que pueda justificarse ante la sociedad.

No creemos que deba pedirse al facultativo que elabore juicios sobre situaciones personales, sociales o culturales para las que no está capacitado técnicamente y sobre las que no debe tener que asumir la responsabilidad de una decisión. Ésta es relativamente fácil para el médico cuando se encuentra en el ejercicio individual de la profesión, pero se torna más difícil cuando participa de un grupo o es parte de una institución; diferentes opiniones pueden ponerlo en situaciones difíciles de defender y solamente la magnitud de sus propias convicciones pueden dictar el camino adecuado para la resolución de este tipo de problemas.

Quienes viven en una sociedad libre se han acostumbrado al juego del mercado y a la propaganda que lo acompaña. Los médicos consciente o inconscientemente han entrado en ese ambiente y juegan peligrosamente con la publicidad. Hasta hace relativamente pocos años, la calidad del servicio médico, así como el prestigio personal del facultativo, eran, por cierto, los principales recursos lícitos para atraer clientela y para que ésta seleccionase a un médico en particular. El juego del mercado no había entrado en la profesión. La situación ha cambiado sustancialmente. Uno de los requerimientos específicos es que la información que se dé por medio de propaganda, panfletos y contacto

directo con la paciente, sea veraz. Esto parece una verdad de Perogrullo.

Los médicos debemos distinguir entre publicidad y propaganda. La publicidad es lícita, a veces obligatoria; es el medio para extender y divulgar la noticia de las cosas o de los hechos. Es un deber de los científicos mantener informada a la comunidad y trascender hacia la sociedad para que conozcan los avances. Por el contrario, la propaganda es para atraer adeptos o compradores: cuidado con informar y pasar un aviso subliminal, cuyo objetivo sea fundamentalmente lucrativo. Eso envilece a la profesión médica.

El que acepta salir en las páginas de un periódico o aparecer en las pantallas de la televisión debe tener algo que decir al pueblo que lo mira, lo escucha o lo lee. Debe recibir un mensaje humanizante que le llegue al espíritu, que sea trascendente.

Lo que no se discute es, como hace el médico honesto, que da informaciones veraces sobre sus propios resultados para defenderse de aseveraciones inexactas o directamente falsas de colegas que no siguen las mismas reglas éticas. Una vez más la falta de protección del honesto lo deja indefenso y pone a las pacientes en el riesgo de ser atraídas por centros que no ofrecen garantías. Es evidente que el control se impone. Pero, me pregunto, ¿ocurre así?

Una vez que los elementos, mercado y competencias entran a jugar un papel en las decisiones, el límite entre lo médico y lo comercial comienza a esfumarse. Todos hemos visto resoluciones tomadas a causa de problemas económicos, que serían difíciles de entender o de aplicar si el factor financiero desapareciese.

TÉCNICAS O PROCEDIMIENTOS. SU MORALIDAD

A continuación enfocaremos cada uno de los métodos de la reproducción asistida, centrando nuestro interés en los conflictos de carácter ético que su práctica ha generado.

Fertilización *in vitro* y transferencia de embriones (FIVTE)

Los comentarios que siguen se refieren a la fertilización *in vitro* (FIV) clásica o pura, sin ningún añadido o variante.

Las objeciones éticas que se han esgrimido podemos esquematizarlas de la siguiente manera: a) por el carácter no natural; b) por las posibles consecuencias; c) por la no implantación de los embriones obtenidos y el aborto de los implantados.²

Respecto del carácter no natural, se refiere fundamentalmente a la forma de obtención de los gametos, especialmente cuando los espermatozoides se consiguen por

masturbación; en tal caso la procreación se da al margen del acto sexual. Las posibles consecuencias psicológicas y físicas son mencionadas como críticas concretas en la fertilización asistida, si es que pudiera darse cualquiera de esas circunstancias en la observación de los niños nacidos desde 1978 hasta la fecha.

La no implantación de los embriones transferidos y los abortos precoces sucedidos en el comienzo de la implantación deberán compararse con lo que acontece con la misma naturaleza, con el destino de los cigotos y embriones formados a través de un acto sexual natural.

En general, y en un estudio objetivo de los aspectos éticos de este procedimiento, no encontramos una objeción válida desde el punto de vista de la ética médica. Por eso participamos. Sin embargo, algunas de las objeciones que se hicieron al principio, que parecían dudosamente válidas, parecen haber resultado ciertas y merecen ser comentadas.

El método comenzó como un tratamiento para la pareja estéril con un factor tubario irreversible y progresivamente se aplicó a otros factores de esterilidad cuya lista se fue ampliando a medida que la experiencia aumentó. Se refería al tratamiento de la pareja, lo que parecía inobjetable. Sin embargo, algunos de los críticos advirtieron que estábamos entrando en un tobogán muy resbaloso del que sería muy difícil salir o volver atrás.³ A medida que progresemos en esta discusión, llegaremos a la conclusión de que en muchas áreas la predicción fue correcta.

Otro aspecto digno de mención se refiere al número de embriones que podrían transferirse; aquí algunas regulaciones y códigos de ética establecen un número límite, lo que parece ser adecuado.⁴

Las clínicas bien establecidas y de experiencia ciertamente no aplicaban esas reglas cuando comenzaron y sólo las implementaron espontáneamente a medida que mejoraban sus resultados y las tasas de embarazos múltiples comenzaban a aumentar. El mismo procedimiento parece adecuado para las clínicas que se inician, las que podrían transferir un mayor número de embriones hasta cuando empiecen a notar mejorías en las tasas de implantación y aumento en las tasas de embarazos múltiples, que en ningún caso deben exceder a las de las clínicas de experiencia.

Esta flexibilidad controlada permitiría desarrollarlas mejor y más rápido, y aseguraría resultados adecuados para las pacientes. En reproducción asistida, como en todos los otros aspectos de la medicina, independientemente del entrenamiento que se haya obtenido, hay un periodo de iniciación y de aprendizaje que tiene que aceptarse como imprescindible; los médicos deben hacer que las pacientes conozcan que están en el primer periodo del desarrollo de esta metodología.

La disposición de los preembriones no utilizados en la transferencia inicial debe quedar muy claramente establecida en las fórmulas de consentimiento y puede ser otro factor de discordia y de preocupaciones éticas para el facultativo que realice el procedimiento. Las tres alternativas que se han manejado desde el comienzo, basadas en que la pareja que provee los gametos tiene la última palabra en la decisión sobre los embriones, son: la congelación y la donación de los mismos, ya sea a otra pareja o al laboratorio para ser empleados en proyectos de investigación aprobados por el Comité de Ética de la Institución, o la eliminación de los preembriones. Esta última alternativa nos plantea problemas éticos muy importantes, como sostiene la opinión en disidencia del Comité Americano.⁵

Con antecedentes experimentales muy antiguos, la fertilización de un óvulo humano por un espermatozoide llevada a cabo en el laboratorio, ocurrió en la década de los 70. Los británicos Robert G. Edwards (fisiólogo) y Patrick Steptoe (ginecólogo), una vez familiarizados con el comportamiento del embrión humano en sus inicios más tempranos, se decidieron a implantarlo en el útero de mujeres infériles por causa de la obstrucción o la ausencia de las trompas de Falopio. Luego de muchos intentos y fracasos lograron el éxito buscado con el nacimiento de Louise Brown en 1978. El embrión fue producto de la unión del óvulo aportado por Lesley Brown con el espermatozoide de su esposo Gilbert John Brown. Semejante acontecimiento conmocionó al mundo, por lo insólito y por abrir inciertas perspectivas en el campo de la reproducción humana. El atrevimiento de Edwards y Steptoe fue, como era natural, cuestionado éticamente.

No hay duda de que éste fue uno de los hechos biológicos que sirvieron para consolidar la bioética como disciplina defensora de los valores morales de la especie humana frente a los eventuales desvíos de la ciencia. Tenía que ser así, pues ese aporte se tiene como el más audaz en toda la historia de la reproducción humana. La prensa internacional lo llamó el caso del "bebé probeta" o "bebé del siglo", y el investigador francés Jacques Testart el "bebé espectáculo".⁵ En su momento, John D. Biggers, del Departamento de Fisiología y del Laboratorio de Reproducción Humana de la escuela de medicina de Harvard, escribió: "El éxito de Steptoe y Edwards ha atraído la publicidad mundial, alimentando excesivamente la esperanza de muchas parejas estériles. La técnica es todavía imperfecta; aun aceptando que su bondad se incremente con futuras investigaciones, el procedimiento tendrá que repetirse algunas veces antes de que logre ser efectivo en el 50% de las pacientes. De ese modo sólo deberá ser usado como último recurso, después de que todos los demás hayan fracasado, sin embargo, puede ser utilizado en casos en los que las

parejas deseen tener su propio hijo y no adoptarlo, o en países donde hay pocos niños disponibles para adopción. Todo hace creer que el peligro de mayores defectos congénitos es alto. El riesgo parece considerablemente más bajo que el encontrado cuando la pareja con defectos recesivos decide tener un hijo, aun sabiendo que un niño anormal puede nacer".

Hemos trascrito este concepto de Biggers porque, a poco de divulgada la hazaña del mal llamado "bebé probeta", se plantearon muchos interrogantes técnicos y éticos. ¿Es de verdad bondadoso el procedimiento? ¿Es absolutamente inocuo para la madre y el hijo? ¿No está el hombre de ciencia contrariando los designios de la naturaleza? El paso del tiempo, y con él una mayor experiencia, puso de manifiesto que los riesgos que corre la madre a la que se le siembra un embrión producto de la fertilización *in vitro* y el eventual daño de éste, no son mayores que los observados en el proceso natural espontáneo.

Por eso la hazaña de Edwards y Steptoe, en nuestro concepto, no tiene nada de inmoral. Al contrario, es un homenaje a la naturaleza, un canto a la vida. No obstante, la iglesia católica cuestiona el hecho de que se hubiera utilizado "una vía diversa de la unión sexual del varón con la mujer" para lograr la concepción.⁶

Lograda la posibilidad de satisfacer por métodos poco ortodoxos el anhelo de reproducción de la pareja estéril, el afán inquisitivo condujo a los científicos a pisar terrenos aún más movedizos éticamente. La FIVTE amplió sus indicaciones, pues además de la patología tubárica también comenzó a utilizarse en casos de esterilidad de causa no precisada (idiopática), y en situaciones de esterilidad masculina comprobada. Vimos ya que los primeros "bebés probeta" fueron producto de la unión de gametos isoconjugados, entendiendo como tales los aportados por la pareja, es decir, que el niño así nacido poseía la carga genética de sus padres legítimos. Por lo tanto, se considera como un hijo legítimo.

Dado que en algunas ocasiones la infertilidad se debe a la falla irreductible, funcional o anatómica, de ovarios o de los testículos, el deseo de un hijo en estos casos es posible con el auxilio de un tercero, es decir, de un donante hombre o mujer según la circunstancia. Será un embarazo producto de un gameto heteroconjugual, que equivale a gameto adoptado. Así ha venido haciéndose cuando la pareja acepta esa injerencia, rechazada francamente por la moral católica.⁶

Sabemos bien que antes de practicar cualquier procedimiento médico, el paciente debe ser informado acerca de él, de manera amplia y veraz, con el fin de obtener su consentimiento. Este requisito de carácter ético y legal adquiere especial vigencia en los procedimientos de reproducción

asistida. Con la pareja deben comentarse y discutirse asuntos tales como los riesgos de la inducción hormonal para producir pluriovulación, el número de óvulos que se extraerán, el destino de los óvulos residuales, las posibilidades de éxito, los costos económicos, etc. La utilización de gametos extraconyugales obliga, con mayor razón, al consentimiento informado de la pareja. Sin él no se puede pensar en adelantar el procedimiento, pese a que el fin buscado es bueno; el médico que lo practica si no cumple ese requisito queda expuesto a sanción legal y moral.

Ante la imposibilidad bionatural de que el hijo pueda ser concebido por el matrimonio, una posibilidad de que pueda ser traído al mundo en el matrimonio es utilizar un gameto extraño a éste, es decir, la participación con uno de un tercero, que equivale a un proceso pseudonatural. Si se trata de una pareja de inteligencia madura, estable emocionalmente, que considera que la llegada de un hijo va a proporcionarles felicidad, no obstante que sería parcial su autoría genética, el médico puede sugerir el procedimiento. De seguro no va a aflorar en el matrimonio un sentimiento de culpa, ni a ponerse en duda la unidad y respeto conyugal. Nacido "dentro del matrimonio", el hijo tendrá todos sus derechos.

Por supuesto que el anonimato del donante debe estar asegurado para evitar demandas futuras por paternidad, como también para proteger al recién nacido y a sus padres sociales. La eventualidad de que el niño llegue a conocer su identidad genética podría derivar en conflictos menores, sin duda, de los que se presentan cuando se trata de hijos adoptivos que carecen de vínculo genético. No todo el afecto que se siente hacia los padres, ni el de éstos hacia los hijos, es fruto de la afinidad genética. El amor y la consideración recibidos y prodigados son los ingredientes que despiertan de verdad el afecto.

En la circunstancia de la pareja estable, bien avenida, que acepta conscientemente la intervención de un tercero no conocido para satisfacer el vehemente deseo de poseer un hijo, no puede interpretarse como una infidelidad matrimonial pues ésta, en realidad, no se configura, ya que se conserva la exclusividad sexual mutua. Es cierto que con la participación de un tercero se desvirtúa la línea genética, raíz o linaje, el cual se ha tenido como un elemento de alto valor psicológico, legal y médico. Sin embargo, la pérdida parcial de ese linaje no debe mirarse como inmoral en todos los casos. El que arriba hemos descrito como ejemplo, tiene atenuantes morales válidos, que al ser reforzados con las precauciones que puedan obviar eventuales conflictos de carácter jurídico, el hijo no sufrirá daño moral alguno.¹

Como en el proceso de la reproducción asistida no sólo interviene el querer de la pareja (su autonomía)

sujeto a sus propios principios y valores morales, sino también la determinación ética del médico, ¿puede considerarse aceptable moralmente su intervención en los casos de fertilización *in vitro* y transferencia de embrión, tanto con gametos isoconjugales como heteroconjugales? Su actuar ético es producto de muchos factores, según lo señalamos previamente. Tratándose de la reproducción asistida, su decisión puede verse influida por situaciones derivadas de la técnica misma, de cada uno de los cónyuges, de la familia, la sociedad, la ley y la religión. El análisis de todas ellas permitirá deducir qué es lo más conveniente para la pareja que ha acudido en demanda de ayuda, como también para alguien que ninguno de los tres conoce aún pero que no debe ser ignorado. Si su colaboración va a contribuir a que ocurra "lo más conveniente", éste actuará a conciencia y, por lo tanto, su comportamiento será ético. Al tiempo que se preserva el principio ético de "no hacer daño" se exalta el de "beneficencia", como que al lograr un hijo deseado se está favoreciendo la felicidad del matrimonio, dándole su verdadero sentido social y afectivo, que de otra manera se habría visto sustituido por la adopción de un hijo sin ningún nexo genético.⁴

En caso de no estar casada la pareja, ¿debe negarse el médico a prestar sus servicios? Aun cuando el ideal moral es que toda pareja con deseo de descendencia esté casada, no tendría buen recibo que el médico rehusara la asistencia profesional por ausencia del vínculo matrimonial. El médico, en cumplimiento de su compromiso moral de hacer el bien, no se puede excusar en principio.

Piénsese que la legalidad del matrimonio no es una prenda de garantía que asegure la estabilidad conyugal. Claro está que por no tratarse de casos de urgencia, de vida o muerte, el médico puede no acceder, si lo solicitado es contrario a sus propias normas morales. Probablemente haya especialistas en reproducción asistida que rechacen parejas que no están unidas en matrimonio. Otros, por el contrario, las aceptarán al considerar que ese es un asunto de competencia privada sobre el cual no debe intervenir el médico. De todas formas, cada caso amerita una reflexión ética particular. Si la pareja justifica su solicitud con la tesis de que desea un hijo para darle sentido a la vida conyugal, para hacer realidad el ideal de familia, el médico debe investigar si se trata en verdad de una pareja estable, compuesta por personas conscientes y responsables. A lo estrictamente técnico, el médico debe sumarle ingredientes sociales y, por supuesto, éticos. Si no lo hace, actúa como un simple comerciante, carente de conciencia humanística. Para que su juicio médico-ético sea lo más correcto posible, podrá ser recomendable el concurso de otros profesionales, por ejemplo, un psicólogo o una trabajadora social.

En todos los casos, el médico sólo puede actuar con el pleno consentimiento informado de los donantes y los receptores, y debe siempre actuar en el mejor interés del recién nacido que va a nacer por este procedimiento.

El médico tiene la responsabilidad de suministrar a sus pacientes, de manera comprensible para ellos, suficiente información sobre el propósito, métodos, riesgos, inconvenientes y desilusiones inherentes al procedimiento, y debe obtener de ellos su consentimiento informado sobre el citado procedimiento. Tal como sucede en cualquier tipo de procedimiento electivo, el médico debe poseer la formación especializada adecuada antes de asumir la responsabilidad de aplicar el procedimiento. El médico debe actuar siempre conforme a las leyes y reglamentos en vigor así como a las normas éticas y profesionales establecidas por su asociación médica nacional y por otros organismos médicos competentes de la comunidad.

A la vez, los pacientes tienen derecho al mismo respeto del secreto profesional y de la vida privada que se requiere para cualquier otro tratamiento médico.

Cuando las técnicas de fertilización producen un exceso de óvulos que no van a ser utilizados para el tratamiento inmediato de la esterilidad, su uso debe determinarse de acuerdo con los donantes. Los óvulos en exceso pueden ser: a) destruidos, b) crioconservados, c) fecundados y crioconservados.

Donación de ovocitos

Uno de los aspectos límites de la donación de ovocitos parece centrarse en la edad de la paciente. Es bien claro que con la tecnología disponible en la actualidad, se pueden lograr gestaciones en mujeres que han pasado con holgura la menopausia y la edad límite de las posibilidades tecnológicas que no se ha determinado. Los argumentos en pro de una extensión de la edad reproductiva sin tener límites claros han sido expuestos por diversos autores. La posible demanda por este tipo de procedimientos no se conoce, pero puede llegar a ser considerable. La disponibilidad de ovocitos constituye un factor limitante y seguramente requerirá el establecimiento de prioridades con respecto a las enfermas más jóvenes. Algunos programas de donación de ovocitos han establecido la edad límite en 45 años, tomando en cuenta la edad máxima fisiológica en la que las posibilidades de gestación natural se reducen prácticamente a cero.^{7,8}

La técnica de la fecundación *in vitro* y la transferencia de embriones posibilita la donación de óvulos, semen y embriones, de manera que los donantes biológicos pueden no ser los padres del recién nacido, producto de este procedimiento. Esta utilización de los gametos

o embriones donados puede plantear serios problemas jurídicos, morales y éticos, tanto para los pacientes como para los médicos entregados a tales procedimientos de fecundación *in vitro* y trasplante de embrión. El médico debe observar todas las leyes en vigor y todas las normas de ética impuestas por el país u otros organismos médicos pertinentes.

El médico también debe tomar en cuenta y respetar los principios morales y éticos de sus pacientes y abstenerse de utilizar los gametos o embriones donados cuando ello pueda entrar en conflicto con las normas legales o éticas o con los principios morales de los pacientes. El médico tiene el derecho de rehusar cualquier intervención que considere inaceptable.

La técnica de la crioconservación aumenta la disponibilidad de gametos y embriones para donación. Cuando es permitido, si uno o más donantes de gametos o los donantes de un embrión no asumen las funciones de padres del futuro recién nacido, el médico debe asegurarse de que los receptores acepten plena responsabilidad por el recién nacido y que los donantes renuncien a todos los derechos o reivindicaciones sobre el futuro recién nacido, sin perjuicio de los derechos de éste después de nacer.

En el caso de una mujer adulta que no tiene útero, el recurso al método de maternidad subrogada o por sustitución es posible mientras este método no esté prohibido por las leyes en vigor de otros organismos médicos apropiados. Se debe obtener el consentimiento libre y claro de las partes que participan en cualquier forma en este método de maternidad subrogada o por sustitución. El uso de este método presenta repercusiones legales, éticas y morales, y el médico debe conocerlas y tenerlas en cuenta en toda decisión de recurrir al mismo.

El párrafo anterior no pretende apoyar el llamado acuerdo de los "padres sustitutos", mediante el cual una mujer acepta por una determinada suma de dinero, ser inseminada artificialmente con el semen de un hombre para concebir un recién nacido que será adoptada por tal hombre y su esposa. Esto requiere análisis más profundo y de diferentes disciplinas. No hay que olvidar que: "Todo acto comercial por el cual óvulos, semen o embriones sean objeto de compra o venta es expresamente condenado por la Asociación Médica Mundial".

Puede deducirse de lo anterior que es grande el afán por perfeccionar las técnicas que permitan combatir la esterilidad y la infertilidad en la especie humana. Precisamente, esa preocupación es un factor que, en aras de la técnica, sustraer al científico del análisis de las consecuencias sociales y morales de su investigación. El introductor de la FIVTE en Francia, Jacques Testard, al darse cuenta de las implicaciones del progreso científico sin control social, in-

terrumpió sus investigaciones sobre reproducción humana. Su libro *L'oeuf transparent* es el testimonio de ello. En él se lee: "Más y más artificios sin que jamás se cuestione el fundamento de su sentido histórico y de su sentido en la vida cotidiana de los hombres".⁹

Es cierto que no todos los científicos hacen abstracción de su responsabilidad ética, pero como no faltan quienes se olvidan de ella, el temor que se tiene acerca de lo que puede llegar a ocurrir si no se ejerce vigilancia sobre la investigación en reproducción humana es grande. De lo realmente provechoso y ético puede pasarse con facilidad a lo fútil, a lo absurdo, a lo que Testard ha llamado "horrores posibles".¹⁰

La manipulación del embrión

Al lograrse la fertilización del óvulo humano en el laboratorio quedaba a la vista el inicio o nacimiento del embrión humano, lo cual facilita seguir con mirada inquisitiva su desarrollo y —¿por qué no?— su manipulación. Por las repercusiones de orden biológico y ético que esa intervención del hombre de ciencia tiene en el proceso de la reproducción de su especie, es indispensable analizar con detenimiento el *status* o estado biológico del embrión.

Es evidente, de manera científica que el cigoto en sus primeros estadios no posee toda la información necesaria para llegar a ser una persona. Pero, ¿esto niega que el cigoto posea un *status* moral que obligue a que se le tenga consideración y respeto, es decir, que posea un mínimo de derechos? Singer y colaboradores creen que para aceptar o no la fertilización como un determinante del *status* moral deben tenerse en cuenta los muchos factores que pueden modificar los diferentes estados de desarrollo del embrión. Para ellos la fertilización sola no proporciona bases adecuadas para el establecimiento de políticas que regulen la tecnología reproductiva. Por su parte, Cilfford Grobstein ha dicho: "Dada la complejidad y profunda importancia de la reproducción en la sociedad humana, es claro que asignar *status* a un estado particular del proceso reproductivo apareja múltiples y difíciles consecuencias, algunas de las cuales pueden ser previsibles e intencionales, pero otras no. Asignar *status* de manera rígida sobre las bases de una moralidad suscrita solamente por una fracción de la población parecería arbitraria a las demás y conduciría a una continuada discordia".¹¹

Expuestos los conceptos que se tienen acerca del *status* moral del ser humano en sus primeras fases de desarrollo (*status* biológico), revisemos el destino que puede tener un embrión obtenido mediante fecundación artificial. En primer término, puede ser transferido al útero materno con el propósito de que anide allí. Es un propósito sano y

ético, pues con él se busca el desarrollo que potencialmente tienen los gametos y luego, al unirse éstos, el cigoto. Ese desarrollo en su hábitat natural conducirá, lo más probable, al nacimiento de un hijo que irá a colmar el anhelo de la pareja con un problema.

Si no es transferido, el embrión quedará en reserva, congelado, bien para ser utilizado en un futuro implante a la misma mujer o a otra distinta (embrión donado), o para ser utilizado en experimentación, o finalmente, para ser desecharo. Esta situación incierta del embrión de reserva y sobrante se ha constituido en el asunto más delicado de la reproducción asistida, lo que ha llevado a que algunos países expidan normas que regulen su utilización.

Inicialmente existió temor de que el embrión congelado o criopreservado pudiera sufrir daño. Sin embargo, después de varios años de experiencia se ha comprobado que el almacenamiento de los embriones por algún tiempo no afecta su viabilidad ni sus potenciales fenotípicos y genotípicos.¹²

Donación de gametos y embriones

La técnica de fecundación *in vitro* y el trasplante de embriones posibilita la donación de óvulos, semen y embriones, de manera que los donantes biológicos pueden no ser los padres del recién nacido, producto de este procedimiento. Esta utilización de los gametos o embriones donados puede plantear serios problemas jurídicos, morales y éticos, tanto para los pacientes como para los médicos que intervienen en tales procedimientos de fecundación *in vitro* y trasplante de embriones. El médico debe observar todas las leyes en vigor y todas las normas éticas impuestas por las entidades pertinentes. El médico también debe tomar en cuenta y respetar los principios morales y éticos de sus pacientes, y abstenerse de utilizar los gametos o embriones donados, cuando ello pueda entrar en conflicto con las normas legales o éticas, o con los principios morales de los pacientes. El médico tiene el derecho de rehusar cualquier intervención que considere inaceptable.

El anonimato del donante de gametos o embriones, hasta donde lo permita la ley, es importante a fin de evitar cualquier conflicto en la relación niño-pareja y receptor-donante. Este tipo de conflicto se puede producir al realizar una donación de alguien conocido. En cualquier caso, es difícil establecer una relación entre las dos "madres" o los dos "padres" y el hijo concebido de ese modo. También puede haber un rechazo del niño hacia el donante de gametos o la madre gestante.

Además, puesto que existe la posibilidad de la aparición ulterior de anomalías genéticas, biológicas e inesperadas al momento de la donación, tanto en el donante

y en el niño, debe ser posible descubrir al donante, al receptor y al niño, de acuerdo con reglas específicas, guardando a la vez el anonimato necesario que sólo el médico puede garantizar. El médico también debe limitar el uso repetido de gametos del mismo donante, de manera que pueda disminuir el riesgo de eventuales uniones consanguíneas.

Criopreservación de ovocitos

Ciertamente, la criopreservación de ovocitos maduros e inmaduros resolvería una serie de problemas médicos y éticos muy importantes, y terminaría prácticamente con los bancos de embriones que tan molestos resultan conceptual y éticamente. Las indicaciones y la utilización son casi idénticas a las de criopreservación de espermatozoides. Además de las preocupaciones referentes a la técnica, hay también problemas con referencia al tiempo en que esos oocitos pueden quedar criopreservados y a su posible utilización mucho después que la donante haya desaparecido. La validez del consentimiento quizás debiese tener además un término límite para su utilización.

Criopreservación de preembriones

Con la creación de un programa de criopreservación de preembriones surgieron algunas preocupaciones. En primer lugar, y principalmente, ésta iba a ser una decisión hecha por la presente generación de médicos a cargo del programa, pero, con seguridad, las responsabilidades serían transferidas a una segunda generación que ciertamente no tuvo oportunidad de participar en la creación del programa. En segundo lugar, el banco de embriones corre el riesgo de crecer inusitadamente, a menos que se establezcan reglas estrictas de funcionamiento y de utilización. Este temor ciertamente se ha materializado en muchos de los bancos existentes. En tercer lugar, ¿quién es el último responsable por la seguridad y el destino de esos preembriones? ¿es el Jefe del Laboratorio, quien en la mayoría de las circunstancias no es médico? ¿es el Director del Programa? ¿es el Director de la División o el Jefe del Departamento en los programas universitarios u hospitalarios? No hace falta subrayar la importancia de estas preguntas. En presencia de un accidente, ¿quién es responsable? ¿en qué consiste esa responsabilidad? ¿quién se encarga de ejecutarla? Una fórmula de consentimiento adecuada, por lo general no aborda ninguna de estas preguntas y, por cierto, no las contesta. Además, generalmente la institución cobra un honorario por el servicio y si no se paga, aunque la situación esté considerada en la fórmula de consentimiento, ¿quién es el encargado o responsable por la eliminación de esos preembriones? Es el médico.

Además, es muy fácil entrar en el terreno de la ciencia-ficción. ¿Por cuánto tiempo se van a mantener esos preembriones criopreservados?, y cuando se venga el término, de nuevo, ¿quién es responsable de su eliminación? ¿qué ocurre si el laboratorio decide, con consentimiento de la paciente, que pueden ser transferidos sin término ni plazo? Nadie hace mención a ninguna de estas situaciones.

En la fertilización *in vitro*, si no se tiene éxito, a los dos o tres meses puede intentarse la transferencia de los cigotos congelados; si se tiene éxito, podrán esperarse el embarazo, parto y lactancia en algo así como año y medio. ¿Afectará la dignidad de la persona humana postergar su nacimiento ese tiempo? ¿se sentirá manipulado?

Estimamos que cuando la calidad de los espermatozoides es baja, cuando la calidad de los óvulos es dudosa y cuando hay antecedentes de mala calidad embrionaria o bajo porcentaje de fertilización, es indispensable inseminar la mayor cantidad de óvulos. Si como consecuencia hubiera una excesiva cantidad de cigotos, tendríamos aquí que la ética aconsejaría su congelación para impedir las consecuencias del embarazo múltiple.

El riesgo que hay que afrontar es la separación del matrimonio, o la muerte de la madre, o aun la negativa de los padres biológicos a recibir el producto congelado. En tal caso podría considerarse legalmente la posibilidad de adopción prenatal, de modo que pueda crecer en el útero de otro matrimonio que lo reciba generosamente, como en la adopción postnatal. Se hace obligado pensar lo mejor para ese niño en potencia, que no ha podido vivir con sus padres, pero que existe con todos sus derechos.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIÓN

Dos situaciones diferentes tienen que ser analizadas cuidadosamente:

La primera se refiere al diagnóstico genético preimplantación propiamente dicho, la segunda a la terapéutica genética. Esta última no está disponible todavía en el terreno clínico; se necesitará considerable esfuerzo de investigación y experimentación y un tiempo prolongado para alcanzar la etapa terapéutica. Sin embargo, desde el punto de vista médico y, una vez resueltos los problemas de seguridad, eficacia y confiabilidad, esta técnica es —a nuestro entender— médicaamente aceptable y éticamente hasta deseable para terminar con problemas médicos en algunos casos muy graves.¹³

La selección del sexo estaría indicada en aquellos casos en los que se desea evitar una enfermedad ligada al sexo. No parecería tener la trascendencia ética si se limitara a la

casuística, pero la generalización podría traer consecuencias sociales.

El Comité de Ética de la FIGO recomienda:¹²

1. En lo que concierne a la interrupción voluntaria del embarazo como medio de selección del sexo, el comité no alcanzó un acuerdo.
2. La mayoría de sus miembros considera que el principio ético de la protección del débil como principio ético de justicia es violado cuando la selección del sexo es realizada por medio de una interrupción voluntaria, y estima que ningún feto debiera ser sacrificado en razón de su sexo.
3. Otros miembros del comité reconocen que el principio ético de autonomía de la mujer es violado por la completa prohibición de la interrupción voluntaria con la finalidad de seleccionar el sexo.
4. Las técnicas de selección preconcepcional de sexo, aún imperfectas, se desarrollarán probablemente en un futuro próximo. La investigación en este campo debe ser permitida en razón de su interés potencial.
5. El uso de la selección preconcepcional del sexo para evitar anomalías genéticas ligadas al sexo constituye una indicación perfectamente justificada en función de consideraciones médicas.
6. La selección preconcepcional del sexo puede ser justificada en función de consideraciones sociales, en ciertos casos, por la perspectiva de permitir a niños de los dos性es beneficiarse del amor y la atención de sus padres. Para que esta indicación social se justifique, es necesario que no haya conflicto con otros valores de la sociedad donde se practica.
7. La selección preconcepcional del sexo no debe ser usada jamás como un medio de discriminación sexual, en particular contra el sexo femenino.

Cuando habla sobre si es inmoral usar tecnología para propósitos no médicos comienza nuestra discrepancia, porque en el fondo nunca se nos ocurrió que, como consecuencia de estas discusiones, se pudiese pretender determinar la legalidad de un procedimiento. Se considera una gran falacia sostener que hay diferencias fundamentales entre objetivos médicos y no médicos. Ciertamente no es falacia para los médicos. Los factores importantes en la vida humana son el sufrimiento y la felicidad. La erradicación de la enfermedad es sólo un medio para esos fines, y si la tecnología médica puede producir estos fines sin erradicar una enfermedad, es igualmente valiosa. La misión médica se extiende o podría extenderse, de acuerdo con esta definición, a erradicar el sufrimiento y a evocar felicidad en situaciones no vinculadas a enfermedad.

El problema es que los médicos se han entrenado y juramentado para tratar enfermedades y trastornos relacionados. El concepto de sufrimiento y felicidad es tan exquisitamente subjetivo que debe haber tantas definiciones como seres humanos sobre la tierra. Y algunos hasta hacen una profesión de fe en el sufrimiento. Este concepto sobre la labor y la obligación médica abre una caja de Pandora de proporciones inenarrables, porque hasta ahora la definición de medicina parecía ser clara: el arte y ciencia del diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y mantenimiento de la salud (medicina terapéutica y preventiva).

Si vamos a cambiar los objetivos de la profesión médica, habrá que establecer con claridad cuáles son esos límites y, ciertamente, eso no debe hacerse desde los reductos cada vez más tortuosos de la reproducción asistida. Los candidatos a médicos necesitan conocer específicamente cuál es la nueva definición de medicina antes de inscribirse en la facultad. Algunos autores consideran que los médicos deben enfrentar los nuevos problemas y resolverlos con justicia y felicidad para la gente. Muy pocos artículos se han publicado en las principales revistas médicas presentando puntos de vista diferentes u opuestos a aquéllos que hemos mencionado y por ello es fundamental que este tipo de debate se generalice y se active la participación de los médicos especialistas en reproducción asistida y de todas las especialidades, pues ellas también resultarán cuanto menos modificadas y cuanto más afectadas.

PROBLEMAS MÉDICOS POTENCIALES DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Muchos de los problemas potenciales que se mencionaron al comienzo de la reproducción asistida no se han materializado durante los años en que ha estado clínicamente vigente. Sin embargo, han comenzado a surgir algunas preocupaciones nuevas. La más tangible es la multiparidad y todos los problemas asociados que trae; últimamente se han empezado a ver neonatos con bajo peso de nacimiento, ambas situaciones asociadas al procedimiento. Con la introducción del ICSI y la utilización de esperma de muy mala calidad, las preocupaciones se han acentuado, puesto que parece haber un fuerte efecto del genoma paterno sobre el desarrollo preimplantatorio del embrión humano.¹⁴

Además, en experimentación con animales se ha puesto en evidencia una calidad embrionaria más pobre con el uso de espermatozoides anormales. Se ha llamado la atención sobre la alta incidencia de anomalías cromosómicas numéricas (aneuploidías) en pacientes con oligoastenoteratozoospermia idiopática que representan la mayoría de

los pacientes tratados por ICSI. Se ha expresado sorpresa al no poder reconciliar estos hallazgos con los resultados obtenidos con este procedimiento.

Otro problema médicaamente creado ha sido el de las gestaciones múltiples de gran magnitud que ingresó al campo médico con el advenimiento de los inductores de ovulación y tuvo un aumento muy significativo con la utilización de las técnicas de reproducción asistida. Para dar una idea de la magnitud del problema, la incidencia de gestaciones múltiples antes de la aparición de los inductores de ovulación era de 1/89 partos para embarazos gemelares, 1/7,921 partos para gestaciones triples, 1/704,969 para cuádruples y 1/67,742,241 para gestaciones quíntuples. Según los mismos autores, el número de gestaciones múltiples en Inglaterra no ha cambiado para embarazos gemelares y triples, pero han aumentado cuatro veces las gestaciones cuádruples. En Alemania, han aumentado tres veces las gestaciones triples y 23 veces las cuádruples. Un fenómeno similar se ha registrado en Japón y Bélgica.

Una de las soluciones fundamentales propuestas e implementadas en algunos países ha sido la restricción en el número de embriones que se deben transferir. La reducción de las gestaciones multifetales ha sido la segunda, y muy discutible, solución presentada. El médico que crea una situación de este tipo en el tratamiento de una anovulación, por ejemplo, a pesar de haber adoptado todas las precauciones hoy conocidas en el tratamiento aceptado de estas pacientes, se enfrenta con una complicación de la terapéutica. En reproducción asistida, la incidencia de gestaciones múltiples de gran magnitud debe desaparecer si se utiliza adecuadamente los conocimientos actuales y sólo pueden aceptarse como riesgo las gestaciones dobles o triples, con minimización de estas últimas.¹⁵

Otro problema de gran trascendencia y cada día más frecuente, lo constituyen las parejas de lesbianas y homosexuales que desean descendencia de hijos propios. Para lograrlo recurren al auxilio de la reproducción asistida, solicitando inseminación artificial, donación de ovocitos con inseminación de los mismos o fertilización *in vitro*. ¿Tienen derecho estas parejas a la descendencia recurriendo a la reproducción asistida? ¿puede considerarse al núcleo constituido por las mismas como un hogar? ¿qué tan riesgoso resulta para la sociedad permitir el crecimiento de un niño en un medio ambiente considerado anormal? ¿a quién corresponde decidir si procede o no el uso de la reproducción asistida para responder a la solicitud de una de estas parejas? Si se establece que no es el médico el responsable de tomar esta decisión, ¿puede el médico negarse a participar si la sociedad considera procedente la solicitud? Son problemas difíciles desde el punto de vista ético, sin embargo, se deben establecer decisiones, ya que cada día se presentan con mayor frecuencia.¹⁶

Pensamos que todas las preocupaciones expuestas son legítimas y que los que realizan reproducción asistida deben prestar particular atención a estos aspectos, lo que no resulta fácil puesto que el seguimiento de estos niños escapa al ginecólogo y al centro de reproducción que les dio origen, y caen dentro de la órbita del neonatólogo y del pediatra.

TERAPÉUTICA GENÉTICA

La intervención para corregir algún defecto genético podría darse a través de: a) inserción genética (colocación de una nueva versión del gen); b) modificación genética (para inducir cambios en el gen); c) cirugía génica (reemplazamiento del gen patológico por el normal). Esta acción es aceptable desde el momento que trae un beneficio directo para el embrión. No lo sería si fuera una investigación no terapéutica, pues aunque puede marcar un provecho para la humanidad futura, sería a través de la muerte del embrión.

Transcribimos aquí la recomendación del Comité de Ética de FIGO sobre la investigación en preembriones:

1. La investigación de preembriones es éticamente aceptable solamente cuando su propósito es para el beneficio de la salud humana (La OMS considera que "salud es el estado físico, mental y social completo del bienestar, y no solamente la ausencia de enfermedad o debilidad").
2. Ningún preembrión humano en curso de desarrollo puede ser mantenido vivo pasados los 14 días de fecundación. Este periodo de 14 días no incluye el tiempo en el que el embrión fue congelado.
3. La investigación de preembriones no deberá llevarse a cabo si la información deseada puede recogerse de animales como modelos.
4. Antes de llevar a cabo una investigación de preembriones, se debe obtener un informe de consentimiento informado. Normalmente, éste deberá comprometer a ambos donantes de gametos.
5. Los proyectos de investigación deberán ser autorizados por cuerpos éticos u otros cuerpos apropiados.
6. El comité no logró un consenso sobre un punto, a saber, si la investigación deberá ser limitada a preembriones sobrantes o si debería además incluir preembriones específicamente generados para la investigación.
7. Los preembriones utilizados previamente para la investigación no deberán ser transferidos al útero, a menos que exista una posibilidad razonable en que el procedimiento de la investigación haya aumentado la expectativa de la obtención de un resultado exitoso de embarazo.

8. Los siguientes experimentos, que incluyen a los preembriones, fueron considerados no éticos:
 - a) La clonación con el propósito de desarrollo después de la etapa preembrionaria.
 - b) La producción de híbridos por medio de fecundación interespecies.
 - c) Implante de preembriones humanos en úteros de otras especies.
 - d) Manipulación del genoma del preembrión, excepto para el tratamiento de enfermedades.
 - e) La provisión de gametos y preembriones no deberá ser la consecuencia de un acto comercial.

EPÍLOGO

Como resumen de este capítulo, queda al descubierto que la reproducción asistida es en esencia, una actividad encaminada a un fin bueno, como es satisfacer el deseo de la pareja de tener un hijo. Sin embargo, no todas las posibilidades utilizadas por el médico para ello, ni todas las solicitudes de la mujer pueden recibir aceptación moral. El médico puede no ser responsable del curso de su actividad, en cambio lo es de lo que hace, por cuanto ese hacer debe estar precedido de la reflexión ética que dará respuesta a la pregunta: "¿por qué y para qué lo hago?". Entonces, no puede quedar duda alguna de que esta revolución biológica hace indispensable la existencia de leyes o normas que regulen su empleo, pues ellas orientarán el actuar y el hacer del médico.

La fecundación *in vitro* y el trasplante de embriones constituyen una técnica médica que se utiliza en muchas partes del mundo para tratar la esterilidad. Puede beneficiar a los pacientes individuales y a la sociedad en general, no sólo porque trata la esterilidad, sino porque también ofrece la posibilidad de evitar los defectos genéticos y mejorar la investigación básica sobre la reproducción y la anticoncepción humanas.

La Asociación Médica Mundial (AMM) insta a los médicos a actuar conforme a la ética y con el debido respeto por la salud de la futura madre y del embrión desde el comienzo de la vida. La AMM promulga esta declaración con el fin de ayudar a los médicos a reconocer y cumplir sus obligaciones éticas.

En todos estos casos, el médico sólo puede actuar con el pleno consentimiento informado de los donantes y los receptores. El médico siempre debe actuar por el mejor interés del recién nacido que va a nacer por este procedimiento.

El médico tiene la responsabilidad de suministrar a sus pacientes, de manera comprensible para ellos, suficiente información sobre el propósito, métodos,

riesgos, inconvenientes y desilusiones inherentes al procedimiento, y debe obtener de ellos su consentimiento informado para dicho procedimiento. Tal como sucede en cualquier tipo de procedimiento electivo, el médico debe poseer la formación especializada adecuada antes de asumir la responsabilidad de aplicar el procedimiento. El médico siempre debe cumplir con las leyes y reglamentos en vigor, al igual que con las normas éticas y profesionales establecidas. Los pacientes tienen derecho al mismo respeto del secreto profesional y de la vida privada que se requiere para cualquier otro tratamiento médico.

En la atención médica de aspectos controversiales y en el manejo de pacientes infériles es necesario la evaluación de los mismos por un comité de ética institucional, que a su vez debe guiarse por lineamientos generales de organizaciones serias. Las funciones de este comité consisten en crear conciencia de los aspectos éticos en la atención de este tipo de pacientes, sirviendo como órgano de asesoramiento y no de decisión. Su primera función es educarse en estos aspectos que implican actualización constante ante los avances tecnológicos y científicos, además de participar en la elaboración de formas de consentimiento para pacientes y aprobar, desde el punto de vista ético, tratamientos avanzados en infertilidad.

REFERENCIAS

1. Dickens BM. *Law ethics and justice in human reproduction. Int. Symposium on Ethics in Med and Reprod. Biology*, París, UNESCO, 1994.
2. Gafo J. *¿Hacia un mundo feliz? Problemas éticos de la experimentación humana*. Madrid, Sociedad de educación Atenas, Madrid, 1987.
3. Golombok S, Breweays A, Cook R, Giavazzi MT, Guerra D, Mantovani A et al. The european study of assisted reproduction families: family and child development. *Hum. Reprod.* 1996; 11 (10): 2324-2331.
4. Edwards R, Steptoe P. The first IVF birth. *Lancet*. 1978; 1: 336.
5. Weil E. Privacy versus disclosure: The psychological impact on gamete donors and recipients in assisted reproduction. *J Assist Reprod. Genet.* 1997; 14 (7): 369-371.
6. Ethics Committee of the American Fertility Society. Ethical considerations of the new reproductive technologies. *Fertil Steril.* 1990; 53 (6 Suppl. 2): 1S-104S.
7. Edwards RG. Pregnancies are acceptable in post-menopausal women. *Human. Reprod.* 1999; 8 (10): 1542-1544.
8. Benagiano G. Pregnancy after the menopause: a challenge to nature? *Hum. Reprod.* 1993; 8 (9): 1344-1345.
9. Handyside A et al. The first birth pre implantation diagnosis? *Nature*. 1990; 344: 768-770.
10. Nicholson R. "Consideraciones éticas en Reproducción Asistida". En: *Ginecología y Obstetricia. Publicaciones científicas del XV Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología*. Asunción, Paraguay, Editorial Litocolor, 1996: pp. 267-275.
11. Lipitz S, Reichman B, Uval J, Shalev J, Achiron R, Barkai G et al. A prospective comparison of the outcome of triplet pregnancies managed expectantly or by multifetal reduction to twins. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170 (3): 874-879.

12. Comite permanent pour L'étude des problèmes éthiques en reproduction humaine de la Federation Internationale de Gynécologie Obstétrique. FIGO. Recommandations et commentaires. *Gynecologic Internationale*. 1993; 2: 312.
13. Schulman JD, Edwards RG. Preimplantation diagnosis is disease control, not eugenics. *Hum Reprod*. 1996; 11 (3): 463-464.
14. Gonen R, Heyman E, Asztalos EV, Ohlsson A, Pitson LC, Shennan AT et al. The outcome of triplet, quadruplet and quintuplet pregnancies managed in a prenatal Unit. Obstetric, neonatal and follow-up data. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 2: 454-459.
15. Berkowitz RL, Lynch L, Chitkara U, Wilkins IA, Mehalek KE, Alvarez E. Selective reduction of multifetal pregnancies in the first trimester. *N Engl J Med*. 1988; 318 (16): 1043-1047.
16. Golombok S, Tasker F. Children in lesbian and gay families: theories and evidence. *Annu Rev Sex Res*. 1999; 44 (5): 73-100.



Aspectos religiosos y culturales. Necesidad de una ética laica

Religious and cultural aspects. The need for a secular ethic

Samuel Karchmer K*

En nuestro medio, es común que los textos de ética médica estén escritos bajo la concepción de la religión católica, mientras que en países anglosajones predominan las posturas cristianas protestantes. Por ello, en un mundo tan globalizado, es conveniente señalar algunas posturas sobre la reproducción asistida a partir de diferentes enfoques religiosos.

La religión católica romana está en contra de la reproducción sin mediar un coito, pues la clasifica de artificial o no natural. También se opone a la obtención de espermatozoides mediante la masturbación por considerarlo inmoral. Expresa asimismo su preocupación al asegurar que la vida se inicia desde el momento de la fertilización, y por aspectos que conlleva, como la posibilidad de causar abortos o malformaciones congénitas, así como la proliferación de intereses egoístas con fines eugenésicos, disolución de lazos familiares y diseminación de otro tipo de uniones.

Las universidades católicas defienden estos principios; sin embargo, cada vez hay más moralistas católicos a favor de la reproducción asistida al ser un proceso a favor de la vida, el cual debe evaluarse dentro del contexto de proyecto de vida de la pareja, donde se procure el respeto a la vida desde el inicio y evitar taras al máximo, incluso con la utilización de gametos donados.¹⁻⁴

La religión cristiana protestante comparte con la religión católica los mismos principios generales respecto a la reproducción asistida, aunque deben señalarse las subdivisiones de esta religión, como anglicanos, presbiterianos, bautistas, metodistas, episcopales, entre otros, cuyas tendencias conservadoras y liberales son diversas, pero aceptan la repro-

ducción asistida con gametos propios, excepto la Ciencia Cristiana. En otros aspectos como el aborto, algunos son proelección y otros provida.⁵

La religión judía —al igual que las anteriores— comparte los principios generales del cristianismo. Con respecto a la reproducción asistida, predomina el mandamiento de Dios a Adán de crecer y multiplicarse, por lo que está a favor de ella utilizando gametos propios. No obstante, también en esta religión existen posiciones ortodoxas y liberales; estas últimas mucho menos restrictivas, pues al creer que el alma no entra al cuerpo sino hasta los 40 días, el diagnóstico genético preimplantatorio no les representa ningún dilema ético, e incluso la reducción embrionaria es aceptable si el fin es aumentar la posibilidad de vida.^{6,7}

La religión islámica, de la misma manera que el cristianismo y el judaísmo, tiene un tronco común. La mayoría de los estudios musulmanes están a favor de la reproducción asistida siempre y cuando se empleen gametos propios y el útero sea el de la esposa, así como que éstos se utilicen dentro del matrimonio para preservar la humanidad en casos de infertilidad incurable.^{8,9}

La religión budista también considera que la vida se inicia con la fertilización y también está a favor del respeto de la vida a partir de ese momento; encuentra la reproducción asistida aceptable y permite el aborto de manera excepcional para salvar la vida de la madre.

El hinduismo que, cabe resaltar, es la religión más antigua de la India (2,500 a. C.) y es politeísta, también cree que la vida inicia en el momento de la concepción y, del mismo modo que el budismo, está a favor de la reproducción asistida, e incluso el aborto siempre y cuando sea para preservar la vida de la madre.¹⁰

El confucionismo, al igual que el budismo, no se opone específicamente a la reproducción asistida y ambas se concentran más en normas respecto a la anticoncepción.¹¹

Puesto que es común encontrar creyentes no practicantes y, en especial, creyentes practicantes y congruentes con su religión, se deben respetar las ideas religiosas, tanto de las parejas infériles como de los

* Director Médico del Hospital Ángeles Lomas. Director General del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM).

Correspondencia:

Dr. Samuel Karchmer K
Correo electrónico: skarchmerk@gmail.com

www.medicgraphic.com/actamedica

médicos que las tratan. De la misma manera, se solicita el mismo respeto a los principios éticos generales que no dependan de religiones, sino que se basen en una ética médica laica que adopte una postura moral frente a nuestra realidad contemporánea, postura más bien no antirreligiosa, sino antifanática, sea secular o laica, pero profesional.^{12,13}

REFERENCIAS

1. Papa Juan Pablo II. Congregación para la Doctrina de la Fe. *Instrucción sobre el respeto de la vida humana naciente y la dignidad de la procreación. Acta y documentos pontificios.* México, Ediciones Paulinas, 1989.
2. Brosens I. Are catholic universities giving up reproductive medicine? *RBM Online.* 2007; 15 (Suppl 2): 43-46.
3. Vidal M. *Moral de la persona y bioética teológica.* Madrid, Covarrubias, 1991.
4. Gaffo J. *Diez palabras clave en bioética.* Navarra, Verbo Divino, 1993.
5. Pauls M. Hutchinson RC. "Protestant bioethics". In: Singer PA, Viens AM (eds.). *The Cambridge textbook of bioethics.* Cambridge University Press, 2008: pp. 430-435.
6. Silber SJ. *Infertility and assisted reproduction.* Cambridge, Cambridge University Press; 2008: pp. 738-731.
7. Schenker JG. Assisted reproductive practice: religious perspectives. *Reprod Biomed Online.* 2005; 10 (3): 310-319.
8. Serour GI. "Islamic perspectives of ethical issues in ART". In: Rizk B, García-Velasco J, Sallam H, Makrigiannakis A (eds.). *Infertility and assisted reproduction.* Cambridge, Cambridge University Press, 2008: pp. 737-748.
9. Yeprem S. Current assisted reproduction treatment practices from an Islamic perspective. *RBM Online.* 2007; 14: 44-47.
10. Coward H, Sidhu T. *The Cambridge Textbook of bioethics.* Cambridge, Cambridge University Press, 2008: pp. 403-407.
11. Bowman KW, Hui EC. "Chinese bioethics". In: Singer PA, Viens AM (eds.). *The Cambridge Textbook of bioethics.* Cambridge, Cambridge University Press, 2008: pp. 397-402.
12. Dragona-Monachou M. Humanism, secularism and embryos. *RBM Online.* 2007; 14: 32-39.
13. Pérez Tamayo R. *Ética médica laica.* México, Fondo de Cultura Económica, 2002: p. 1-305.



Acta Médica

Grupo Ángeles

DIRECTORIO HOSPITALES ÁNGELES

Hospital Ángeles Acoyapa
Calzada Acoyapa No. 430,
Col. Ex hacienda Coapa,
Deleg. Tlalpan, C.P. 14308,
México, D.F.
Tel. 5679-50-00

Hospital Ángeles Ciudad Juárez
Av. Campos Elíseos No. 9371
Esq. con Víctor Hugo
Fracc. Campos Elíseos, C.P. 32420
Cd. Juárez, Chihuahua
Tel. (01-656) 227-14-00

Hospital Ángeles Clínica Londres
Durango No. 50
Col. Roma, México, D.F.,
C.P. 06700
Tel. 5229-84-00

Hospital Ángeles Culiacán
Boulevard Vialidad Central No. 2193
poniente
Desarrollo Urbano 3 Ríos
Culiacán, Sinaloa
Tel. (01-667) 758-77-00

Hospital Ángeles del Carmen
Tarascos No. 3435
Fraccionamiento Monraz
Guadalajara, Jalisco
C.P. 44670
Tel. (01-333) 813-00-42

Hospital Ángeles León
Av. Cerro Gordo No. 331
Col. Fracción del Cerro
León, Guanajuato
C.P. 37150
Tel. (01-477) 788-56-00

Hospital Ángeles Lindavista
Río Bamba No. 639
Col. Magdalena de las Salinas
México, D.F., C.P. 07760
Deleg. Gustavo A. Madero
Tel. 5754-60-55

Hospital Ángeles Lomas
Av. Vialidad de la Barranca s/n
Col. Valle de las Palmas
Huixquilucan, Méx.
C.P. 52763
Tel. 5246-50-00

Hospital Ángeles Metropolitano
Tlalocatlpan No. 59
Col. Roma, México, D.F.,
C.P. 06760
Tel. 5265-18-00

Hospital Ángeles México
Agrarismo No. 208
Col. Escandón
México, D.F., C.P. 11800
Tel. 5516-99-00

Hospital Ángeles Mocel
Gelati No. 29
Col. San Miguel Chapultepec
México, D.F., C.P. 11850
Tel. 5278-23-00

Hospital Ángeles Morelia
Av. Montaña Monarca Norte 331
Col. Desarrollo Montaña Monarca
Morelia, Michoacán
México, C.P. 58350
Tel. (01-443) 204-08-02

Hospital Ángeles Pedregal
Caminio a Santa Teresa No. 1055
Col. Héroes de Padierna
México, D.F., C.P. 10700
Tel. 5652-30-11 y 5652-20-11

Hospital Ángeles Potosí
Antonio Aguilar No. 155
Col. Burócratas del Estado
San Luis Potosí, S.L.P.
C.P. 78200
Tel. (01-444) 813-37-97

Hospital Ángeles Puebla
Av. Kepler No. 2143
Col. Reserva Territorial
Atlixcoatl. C.P. 72190
Tel. (01-222) 303-66-00

Hospital Ángeles Querétaro
Bernardino del Razo No. 21
Col. Ensueño, Querétaro, Qro.
C.P. 76170
Tel. (01-442) 216-97-17

Hospital Ángeles Roma
Querétaro No. 58, Col. Roma
México, D.F., C.P. 06700
Tel. 5574-77-11

Hospital Ángeles Santa Mónica
Calle Temístocles No. 210
Col. Polanco, Deleg. Miguel Hidalgo
C.P. 11560
Tel. 5531-31-20

Hospital Ángeles Tampico
Av. Hidalgo No. 5503
Fracc. Flamboyanes, Tampico, Tamaulipas
Tel. (01-833) 115-02-00

Hospital Ángeles Tijuana
Av. Paseo de los Héroes 10999
Col. Zona Río
Tijuana, B.C., C.P. 22010
Tel. (01-664) 635-19-00

Hospital Ángeles Torreón
Paseo del Tecnológico No. 909
Col. Residencial del Tecnológico
Torreón, Coahuila, C.P. 27250
Tel. (01-871) 729-04-29

Hospital Ángeles Valle Oriente
Av. Frida Kahlo No. 180
Col. Valle Oriente, Garza García
Nuevo León, C.P. 66260
Tel. (01-81) 8368-77-77

Hospital Ángeles Villahermosa
Prol. Paseo Usumacinta s/n
Col. Tabasco 2000, Villahermosa,
Tabasco, C.P. 86035
Tel. (01-993) 316-70-00

Hospital Ángeles Xalapa
Carretera México-Veracruz No. 560
Col. Pastoresa C.P. 91193
Xalapa, Veracruz
Tel. (01-228) 813-71-04

Centro de Diagnóstico Ángeles
Ejército Nacional No. 516,
esq. Temístocles, Col. Polanco,
Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11550,
México, D.F.
Tel. 1101-54-00

Laboratorios Biomédicos
Ejército Nacional No. 516,
esq. Temístocles, Col. Polanco,
Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11550,
México, D.F.
Tel. 5449-54-49

